VETAGRO SUP
CAMPUS VETERINAIRE DE LYON

Année 2013 - Thèse n°

LES PRINCIPALES AFFECTIONS A PREDISPOSITIONS RACIALES CHEZ LES TERRIERS : CONDUITES DIAGNOSTIQUES.

THESE

Présentée à l'UNIVERSITE CLAUDE-BERNARD - LYON I
(Médecine - Pharmacie)
et soutenue publiquement le 19 Juin 2013
pour obtenir le grade de Docteur Vétérinaire

par

LACOMBRE Charlotte
Née le 20 Avril 1988
à Brignoles

VetAgro Sup

UNIVERSITÉ DE LYON

Liste des enseignants du Campus Vétérinaire de Lyon

Civilité	Nom	Prénom	Unités pédagogiques	Grade
M.	ALOGNINOUWA	Théodore	Unité pédagogique Pathologie du bétail	Professeur
M.	ALVES DE OLIVEIRA	Laurent	Unité pédagogique Gestion des élevages	Maître de conférences
Mme	ARCANGIOLI	Marie-Anne	Unité pédagogique Pathologie du bétail	Maître de conférences
M.	ARTOIS	Marc	Unité pédagogique Santé Publique et Vétérinaire	Professeur
M.	BARTHELEMY	Anthony	Unité pédagogique Anatomie Chirurgie (ACSAI)	Maître de conférences Contractuel
Mme	BECKER	Claire	Unité pédagogique Pathologie du bétail	Maître de conférences
M.	BELLI	Patrick	Unité pédagogique Pathologie morphologique et clinique des animaux de compagnie	Maître de conférences Contractuel
Mme	BELLUCO	Sara	Unité pédagogique Pathologie morphologique et clinique des animaux de compagnie	Maître de conférences
Mme	BENAMOU SMITH	Agnès	Unité pédagogique Equine	Maître de conférences
M.	BENOIT	Etienne	Unité pédagogique Biologie fonctionnelle	Professeur
M.	BERNY	Philippe	Unité pédagogique Biologie fonctionnelle	Professeur
Mme	BONNET GARIN	Jeanne-Marie	Unité pédagogique Biologie fonctionnelle	Professeur
Mme	BOULOCHER	Caroline	Unité pédagogique Anatomie Chirurgie (ACSAI)	Maître de conférences
M.	BOURDOISEAU	Gilles	Unité pédagogique Santé Publique et Vétérinaire	Professeur
M.	BOURGOIN	Gilles	Unité pédagogique Santé Publique et Vétérinaire	Maître de conférences
M.	BRUYERE	Pierre	Unité pédagogique Biotechnologies et pathologie de la reproduction	Maître de conférences Contractuel
M.	BUFF	Samuel	Unité pédagogique Biotechnologies et pathologie de la reproduction	Maître de conférences
M.	BURONFOSSE	Thierry	Unité pédagogique Biologie fonctionnelle	Maître de conférences
M.	CACHON	Thibaut	Unité pédagogique Anatomie Chirurgie (ACSAI)	Maître de conférences Contractuel
M.	CADORE	Jean-Luc	Unité pédagogique Pathologie médicale des animaux de compagnie	Professeur
Mme	CALLAIT CARDINAL	Marie-Pierre	Unité pédagogique Santé Publique et Vétérinaire	Maître de conférences
M.	CAROZZO	Claude	Unité pédagogique Anatomie Chirurgie (ACSAI)	Maître de conférences
M.	CHABANNE	Luc	Unité pédagogique Pathologie médicale des animaux de compagnie	Professeur
Mme	CHALVET MONFRAY	Karine	Unité pédagogique Biologie fonctionnelle	Maître de conférences
M.	COMMUN	Loïc	Unité pédagogique Gestion des élevages	Maître de conférences
Mme	DE BOYER DES ROCHES	Alice	Unité pédagogique Gestion des élevages	Maître de conférences Stagiaire
Mme	DELIGNETTE-MULLER	Marie-Laure	Unité pédagogique Biologie fonctionnelle	Professeur
M.	DEMONT	Pierre	Unité pédagogique Santé Publique et Vétérinaire	Professeur
Mme	DESJARDINS PESSON	Isabelle	Unité pédagogique Equine	Maître de conférences Contractuel
Mme	DJELOUADJI	Zorée	Unité pédagogique Santé Publique et Vétérinaire	Maître de conférences
Mme	ESCRIOU	Catherine	Unité pédagogique Pathologie médicale des animaux de compagnie	Maître de conférences
M.	FAU	Didier	Unité pédagogique Anatomie Chirurgie (ACSAI)	Professeur
Mme	FOURNEL	Corinne	Unité pédagogique Pathologie morphologique et clinique des animaux de compagnie	Professeur
M.	FRANCK	Michel	Unité pédagogique Gestion des élevages	Professeur
M.	FREYBURGER	Ludovic	Unité pédagogique Santé Publique et Vétérinaire	Maître de conférences
M.	FRIKHA	Mohamed-Ridha	Unité pédagogique Pathologie du bétail	Maître de conférences
M.	GENEVOIS	Jean-Pierre	Unité pédagogique Anatomie Chirurgie (ACSAI)	Professeur
Mme	GILOT FROMONT	Emmanuelle	Unité pédagogique Biologie fonctionnelle	Professeur
M.	GONTHIER	Alain	Unité pédagogique Santé Publique et Vétérinaire	Maître de conférences
Mme	GRAIN	Françoise	Unité pédagogique Gestion des élevages	Professeur
M.	GRANCHER	Denis	Unité pédagogique Gestion des élevages	Maître de conférences
Mme	GREZEL	Delphine	Unité pédagogique Santé Publique et Vétérinaire	Maître de conférences
M.	GUERIN	Pierre	Unité pédagogique Biotechnologies et pathologie de la reproduction	Professeur
Mme	GUERIN FAUBLEE	Véronique	Unité pédagogique Santé Publique et Vétérinaire	Maître de conférences
Mme	HUGONNARD	Marine	Unité pédagogique Pathologie médicale des animaux de compagnie	Maître de conférences

M.	JUNOT	Stéphane	Unité pédagogique Anatomie Chirurgie (ACSAI)	Maître de conférences
M.	KECK	Gérard	Unité pédagogique Biologie fonctionnelle	Professeur
M.	KODJO	Angeli	Unité pédagogique Santé Publique et Vétérinaire	Professeur
Mme	LAABERKI	Maria-Halima	Unité pédagogique Santé Publique et Vétérinaire	Maître de conférences Stagiaire
M.	LACHERETZ	Antoine	Unité pédagogique Santé Publique et Vétérinaire	Professeur
Mme	LAMBERT	Véronique	Unité pédagogique Gestion des élevages	Maître de conférences
Mme	LE GRAND	Dominique	Unité pédagogique Pathologie du bétail	Maître de conférences
Mme	LEBLOND	Agnès	Unité pédagogique Santé Publique et Vétérinaire	Professeur
Mme	LEFRANC POHL	Anne-Cécile	Unité pédagogique Equine	Maître de conférences
M.	LEPAGE	Olivier	Unité pédagogique Equine	Professeur
Mme	LOUZIER	Vanessa	Unité pédagogique Biologie fonctionnelle	Maître de conférences
M.	MARCHAL	Thierry	Unité pédagogique Pathologie morphologique et clinique des animaux de compagnie	Professeur
Mme	MIALET	Sylvie	Unité pédagogique Santé Publique et Vétérinaire	Inspecteur en santé publique vétérinaire
Mme	MICHAUD	Audrey	Unité pédagogique Gestion des élevages	Maître de conférences Stagiaire
M.	MOUNIER	Luc	Unité pédagogique Gestion des élevages	Maître de conférences
M.	PEPIN	Michel	Unité pédagogique Santé Publique et Vétérinaire	Professeur
M.	PIN	Didier	Unité pédagogique Pathologie morphologique et clinique des animaux de compagnie	Maître de conférences
Mme	PONCE	Frédérique	Unité pédagogique Pathologie médicale des animaux de compagnie	Maître de conférences
Mme	PORTIER	Karine	Unité pédagogique Anatomie Chirurgie (ACSAI)	Maître de conférences
Mme	POUZOT NEVORET	Céline	Unité pédagogique Anatomie Chirurgie (ACSAI)	Maître de conférences Stagiaire
Mme	PROUILLAC	Caroline	Unité pédagogique Biologie fonctionnelle	Maître de conférences
Mme	REMY	Denise	Unité pédagogique Anatomie Chirurgie (ACSAI)	Professeur
M.	ROGER	Thierry	Unité pédagogique Anatomie Chirurgie (ACSAI)	Professeur
M.	SABATIER	Philippe	Unité pédagogique Biologie fonctionnelle	Professeur
M.	SAWAYA	Serge	Unité pédagogique Anatomie Chirurgie (ACSAI)	Maître de conférences
Mme	SEGARD	Emilie	Unité pédagogique Anatomie Chirurgie (ACSAI)	Maître de conférences Contractuel
Mme	SERGENTET	Delphine	Unité pédagogique Santé Publique et Vétérinaire	Maître de conférences
Mme	SONET	Juliette	Unité pédagogique Anatomie Chirurgie (ACSAI)	Maître de conférences Contractuel
M.	THIEBAULT	Jean-Jacques	Unité pédagogique Biologie fonctionnelle	Maître de conférences
M.	VIGUIER	Eric	Unité pédagogique Anatomie Chirurgie (ACSAI)	Professeur
Mme	VIRIEUX WATRELOT	Dorothée	Unité pédagogique Pathologie morphologique et clinique des animaux de compagnie	Maître de conférences Contractuel
M.	ZENNER	Lionel	Unité pédagogique Santé Publique et Vétérinaire	Professeur

REMERCIEMENTS

A Monsieur le Professeur Claude GHARIB
De la faculté de Médecine de Lyon,
Qui m'a fait l'honneur d'accepter la présidence de mon jury de thèse,
Hommages respectueux

A Monsieur le Professeur Jean-Luc CADORE
De l'Ecole Nationale Vétérinaire de Lyon,
Qui m'a encadré dans la réalisation de cette thèse,
Pour sa gentillesse, sa disponibilité, son aide et ses précieux conseils,
Sincères remerciements

A Monsieur le Professeur Jean-Jacques THIEBAULT
De l'Ecole Nationale Vétérinaire de Lyon,
Qui a eu la gentillesse d'accepter de juger mon travail et de me fournir ses illustrations,
Sincères remerciements

A Madame le Docteur Anne THOMAS
Du laboratoire Antagene,
Qui a accepté de participer à mon jury de thèse
Pour sa collaboration à ce travail, ses conseils et sa disponibilité,
Sincères remerciements

A mes parents,
Pour votre amour, votre présence, votre soutien et votre confiance depuis que je suis née.
Papa, pour m'avoir donné le goût et l'envie de vivre cette passion partagée de véto.
Maman, pour ce lien et cette complicité qui nous lient si fort.
Je vous aime très fort.

A Juju,
Mon petit frère adoré. Pour tous ces innombrables souvenirs d'enfance avec ces heures passées à rire, jouer, discuter ou se disputer.
Tu seras un médecin formidable et je te souhaite tout le bonheur du monde.

A mes grands-parents,
Pour votre gentillesse, votre patience, votre authenticité et pour m'avoir transmis votre volonté à toute épreuve et votre amour des animaux.
Merci.

A toute ma grande famille, en particulier Nadine, Thierry, Thony, Florence, Nicole et mes cousins Alexia, Arthur, Julie et Pierre,
Pour votre soutien durant toutes ces années,
Pour tous ces souvenirs au Rayol, dans la Nièvre ou ailleurs.
Merci.

A Nolwenn et à Cathie,
Amies d'enfance et confidentes pour toujours,
Mille mercis d'avoir toujours été présentes.

A Séverine, Laurianne, Quittrie, Justine et Pernelle,
Mes meilleures amies,
Pour tous ces moments passés ensemble : la White Week, les balades avec nos chiens, les booms, les cliniques, les sorties à Lyon ou ailleurs et j'en oublie des centaines d'autres…
Mes années d'études ont été si belles grâce à vous.

A Tachou et à Danette,
Pour tous ces bons moments et fous rire en clinique.

A Doudou et Graham,
Mes colocs au Québec,
C'était vraiment l'fun de partager cette expérience avec vous.

Sans oublier tous mes autres amis, vétos ou pas, Ronron, Louis, Geogeo, MA, Rike, Benoit, Jenna, Arnaud, Stéph, Flo, Laly, Fiona et plus encore.
Vous resterez toujours importants pour moi.

A mes chiens enfin : Dad, Félix, Titou, Cooky et bien sur mon Eclipse

A Vincent,
Ma plus belle rencontre,
Pour notre complicité depuis plus de 8 ans déjà,
Pour ton soutien et ta patience à toute épreuve malgré les kilomètres qui nous ont séparés,
Et pour tous ces instants de bonheur,
Je t'aime.

TABLE DES MATIERES

TABLE DES TABLEAUX **14**

TABLE DES FIGURES **15**

TABLE DES ABREVIATIONS **17**

INTRODUCTION **19**

1ERE PARTIE : CHOIX ET METHODES DE TRAVAIL – NOTIONS DE GENETIQUE **20**

I. Choix et classification des affections à prédispositions raciales étudiées **20**
A. Choix des races étudiées 20
B. Choix des affections étudiées 20
C. Classification des affections étudiées 23

II. Rappels ethnologiques **26**
A. La domestication du chien 26
B. Les Terriers 26

III. Essor de la génétique : Notions de base et tests génétiques **29**
A. Notions de génétique 29
B. Développement d'outils diagnostiques : les tests génétiques 34

2EME PARTIE : CONDUITE DIAGNOSTIQUE LORS DES PRINCIPALES AFFECTIONS A PREDISPOSITIONS RACIALES CHEZ LES TERRIERS **41**

I. L'œil et ses annexes **41**
A. Atrophie progressive de la rétine 41
B. Cataracte héréditaire 50
C. Luxation primaire du cristallin 58

II. La peau et les phanères **66**
A. Acrodermatite létale 66
B. Hyperkératose ou kératodermie naso-plantaire 72
C. Ichtyose 77

III. Système cardio-vasculaire : La maladie dégénérative de la valve mitrale **83**

IV. Le système neuromusculaire **98**
A. Acidurie L-2-hydroxyglutarique 98
B. Ataxie cérébelleuse de l'American Staffordshire Terrier 105
C. Crampe du Scottish Terrier 111
D. Leucodystrophie à cellules globoïdes ou maladie de Krabbe 115
E. Myélopathie dégénérative 119
F. Tournis du Bull Terrier 126

V. Système respiratoire : La fibrose pulmonaire idiopathique du West Highland White Terrier..... 135

VI. Système sanguin 142
A. Déficit en facteur VII 143
B. Déficit en facteur IX ou hémophilie B 149
C. Déficit en facteur XI 155
D. Déficit en pyruvate kinase..... 159
E. Maladie de Von Willebrand 165

VII. Système urinaire 171
A. Néphropathie familiale..... 171
B. Polykystose rénale 177

VIII. Autres..... 184
A. Hyperuricosurie 184
B. Hypothyroïdie congénitale avec goitre du Fox Terrier Toy 190
C. Surdité congénitale sensorineuronale..... 197
D. Toxicose au cuivre 202

3EME PARTIE : SYNTHESE DES AFFECTIONS HEREDITAIRES OU A PREDISPOSITIONS RACIALES PAR RACE DE TERRIER 213

I. Airedale Terrier 214

II. American Staffordshire Terrier 215

III. Australian Silky Terrier 215

IV. Bedlington Terrier..... 216

V. Border Terrier 216

VI. Bull Terrier 217

VII. Cairn Terrier 218

VIII. Dandie Dinmont Terrier 218

IX. English Toy Terrier 219

X. Fox Terrier à poils durs 219

XI. Fox Terrier à poils lisses 220

XII. Fox Terrier Toy 220

XIII. Irish Glen of Imaal Terrier 220

XIV. Irish Soft Coated Wheaten Terrier..... 220

XV. Irish Terrier 221

XVI. Jack Russell Terrier **221**

XVII. Jagdterrier **221**

XVIII. Kerry Blue Terrier **222**

XIX. Lakeland Terrier **222**

XX. Manchester Terrier **223**

XXI. Norfolk Terrier **223**

XXII. Norwich Terrier **224**

XXIII. Parson Russell Terrier **224**

XXIV. Scottish Terrier **225**

XXV. Sealyham Terrier **226**

XXVI. Skye Terrier **226**

XXVII. Staffordshire Bull Terrier **227**

XXVIII. Terrier australien **227**

XXIX. Terrier brésilien **228**

XXX. Terrier japonais **228**

XXXI. Terrier tchèque **228**

XXXII. Welsh Terrier **228**

XXXIII. West Highland White Terrier **229**

XXXIV. Yorkshire Terrier **230**

CONCLUSION **231**

ANNEXE 1 : Laboratoires commercialisant des tests génétiques chez le chien **230**

ANNEXE 2 : Statistiques du laboratoire Antagene concernant les résultats des tests génétiques effectués chez les Terriers **230**

BIBLIOGRAPHIE **235**

TABLE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Synthèse des affections pour lesquelles il existe un test génétique soit commercialisé (en gras) soit en cours de recherche chez les Terriers..... 22
Tableau 2 : Classification des affections à prédisposition raciale étudiées chez les Terriers. . 24
Tableau 3 : Classification des Terriers selon la FCI. 28
Tableau 4 : Gène d'intérêt, mode de transmission et laboratoire fournissant un test génétique pour chaque affection des Terriers..... 35
Tableau 5 : Principaux types d'atrophies progressives de la rétine décrites chez les Terriers et tests génétiques commercialisés 44
Tableau 6 : Localisation du gène et identification de la mutation correspondante lors d'atrophie progressive de la rétine, par race de Terrier atteinte 45
Tableau 7 : Cataractes héréditaires chez les Terriers. 51
Tableau 8 : Terriers à luxation primaire héréditaire du cristallin..... 59
Tableau 9 : Terriers atteints de luxation primaire du cristallin, chez qui la mutation du gène ADAMTS17 a été identifiée..... 60
Tableau 10 : Classification des stades d'insuffisance cardiaque selon la NYHA..... 86
Tableau 11 : Classification des stades d'insuffisance cardiaque selon l'ISACHC 87
Tableau 12 : Stades de la MVD mitrale selon l'ACVIM 87
Tableau 13 : Particularités des différents examens complémentaires en fonction de la classification NYHA. 94
Tableau 14 : Consensus sur le traitement de la MVD selon l'ACVIM..... 97
Tableau 15 : Classification MNC/MNP 119
Tableau 16 : Localisation de la lésion médullaire..... 120
Tableau 17 : Stades du tournis 130
Tableau 18 : Stades de maladie 131
Tableau 19 : Résumé des cas d'hémophilie B chez les Terriers de 1990 à 1996..... 151

TABLE DES FIGURES

Figure 1 : Schéma de l'œil. 42
Figure 2 : Schématisation de fonds d'œil chez le chien..... 47
Figure 3 : Forme évoluée (cécité complète) d'atrophie progressive de la rétine chez un chien mâle de 6 ans 47
Figure 4 : ERG normal obtenu sur un Yorkshire Terrier sain..... 48
Figure 5 : Cataracte immature chez un Staffordshire Bull Terrier de 1 an, vue au biomicroscope après application d'un mydriatique 54
Figure 6 : Cataracte en développement chez un Staffordshire Bull Terrier de 2 ans, vue au biomicroscope après application d'un mydriatique 54
Figure 7 : Cataracte mature chez un Staffordshire Bull Terrier de 3,5 ans, vue au biomicroscope après application d'un mydriatique 54
Figure 8 : Echographie oculaire chez deux chiens : cristallin noram (A), cataracte corticale (B) 56
Figure 9 : Echographie oculaire chez un chien : cataracte corticale supérieure associée à un décollement de rétine 56
Figure 10 : Anomalies de position du cristallin 58
Figure 11 : Observation au biomicroscope d'une luxation antérieure du cristallin sur un chien de 9 mois 62
Figure 12 : Echographie oculaire montrant une luxation antérieure du cristallin 63
Figure 13 : Echographie oculaire montrant une luxation postérieure du cristallin 64
Figure 14 : Bull Terrier de 6 mois atteint d'acrodermatite létale à côté d'adultes sains..... 67
Figure 15 : Lésions dermatologiques à un stade débutant sur un Bull Terrier de 4 mois atteint d'acrodermatite létale 68
Figure 16 : Stade avancé d'acrodermatite létale sur un Bull Terrier de 13 mois montrant une hyperkératose sévère des extrémités podales 68
Figure 17 : Section de peau d'un Bull Terrier atteint d'acrodermatite létale..... 69
Figure 18 : Relation entre les taux d'IgA et l'âge chez des Bull Terriers atteints d'acrodermatite létale ou normaux 70
Figure 19 : Coussinet plantaire d'un Irish Terrier sain (A) et d'un jeune Irish Terrier atteint d'hyperkératose (B). [31] 74
Figure 20 : Photomicrographies de l'épiderme d'un coussinet plantaire d'un Irish Terrier atteint d'hyperkératose (A) et d'un Irish Terrier sain (B) 75
Figure 21 : Hyperpigmentation généralisée (A) et squamosis important (B) chez un Norfolk Terrier adulte atteint d'ichtyose 79
Figure 22 : Peau d'un chien atteint d'ichtyose non épidermolytique..... 80
Figure 23 : Peau d'un Norfolk Terrier atteint d'ichtyose épidermolytique observée au microscope optique..... 81
Figure 24 : Vue caudolatérale gauche du ventricule et de l'atrium gauches chez le chien..... 83
Figure 25 : Radiographies thoraciques montrant une cardiomégalie gauche importante sur un Yorkshire Terrier mâle de 13 ans atteint de MVD mitrale..... 88
Figure 26 : Radiographie thoracique (vue latérale droite) montrant un œdème pulmonaire péri-hilaire chez un Yorkshire Terrier femelle de 12 ans atteinte de MVD mitrale..... 89
Figure 27 : Echocardiographie (mode BD) sur un Yorkshire Terrier femelle de 11 ans atteinte de MVD mitrale. Coupe parasternale droite grand axe, 4 cavités. 90

Figure 28 : Echocardiographie (mode BD) sur un Yorkshire Terrier femelle de 11 ans atteinte de MVD mitrale. Coupe parasternale droite petit axe, au niveau de la base du cœur 91
Figure 29 : Echocardiographie (mode TM) sur un Yorkshire Terrier femelle de 11 ans atteinte de MVD mitrale. Coupe parasternale droite petit axe, transventriculaire 91
Figure 30 : Echocardiographie Doppler sur un Yorkshire Terrier femelle de 11 ans atteinte de MVD mitrale. Coupe parasternale droite grand axe 4 cavités. 92
Figure 31 : Conséquences électrocardiographiques d'une cardiomégalie gauche 93
Figure 32 : ECG d'un chien de 9 ans atteint de MVD mitrale montrant un rythme sinusal, des extrasystoles ventriculaires (flèches) et des ondes P mitrales..... 93
Figure 33 : ECG d'un chien âgé atteint de MVD mitrale montrant une fibrillation atriale 93
Figure 34 : IRM en coupe transverse et en mode T2 au niveau du thalamus chez un Staffordshire Bull Terrier (A) et un West Highland White Terrier (B) atteints d'acidurie L-2-hydroxyglutarique et un Staffordshire Bull Terrier normal (C).. 101
Figure 35 : IRM en coupe transverse et en séquence FLAIR au niveau du thalamus chez un Staffordshire Bull Terrier (A) et un West Highland White Terrier (B) atteints d'acidurie L-2-hydroxyglutarique et un Staffordshire Bull Terrier normal (C) 102
Figure 36 : IRM en coupe sagittale et en mode T2 chez un Staffordshire Terrier de 11 ans atteint d'acidurie L-2-hydroxyglutarique 102
Figure 37 : American Staffordshire Terrier adulte atteint d'ataxie cérébelleuse 107
Figure 38 : IRM de l'encéphale en coupe sagittale et en mode T2 chez un chien sain (A) et un American Staffordshire Terrier adulte atteint d'ataxie cérébelleuse (B).... 108
Figure 39 : Apparence de l'encéphale chez un chien sain (à gauche) et un American Staffordshire Terrier atteint d'ataxie cérébelleuse (à droite)..... 109
Figure 40 : Coupes transverses de cervelet d'American Staffordshire Terriers sain (A) et atteint (B) colorées par l'acide périodique de Schiff..... 109
Figure 41 : Coupes transverses de moelle épinière thoraco-lombaire chez un chien de 13 ans atteint de myélopathie dégénérative (A) et chez un chien sain (B) 124
Figure 42 : Radiographies thoraciques en vue dorso-ventrale et latéro-latérale sur un West Highland White Terrier atteint de fibrose pulmonaire idiopathique à un stade modéré 137
Figure 43 : Radiographies thoraciques en vue dorso-ventrale et latéro-latérale sur un West Highland White Terrier atteint de fibrose pulmonaire idiopathique à un stade sévère 138
Figure 44 : Modifications histopathologiques observées sur un poumon de West Highland White Terrier de 13 ans atteint de fibrose pulmonaire idiopathique 140
Figure 45 : Schéma physiologique de la coagulation sanguine 142
Figure 46 : Aspect échographique d'un rein polykystique sur un Bull Terrier atteint..... 181
Figure 47 : Coupe sagittale d'un rein polykystique appartenant à un Bull Terrier atteint..... 182
Figure 48 : Enregistrements de PEA chez un Bull Terrier sain de 2 mois (A) et chez un Bull Terrier sourd de 2 mois (B) 200
Figure 49 : Visualisation d'un frottis réalisé après une cytoponction hépatique chez un Bedlington Terrier présentant un stade avancé de la maladie 207
Figure 50 : Marquage à l'aide de la rhodanine d'échantillons de foie de Bedlington Terriers atteints d'intoxication au cuivre 209

TABLE DES ABREVIATIONS

ACVIM : American College of Veterinary Internal Medicine
ALAT : Alanine amino transférase
ANP : Atrial Natriuretic Peptide
APR : Atrophie progressive de la rétine
ADN : Acide désoxyribo-nucléique
ATP : Adénosine TriPhosphate
BD : Bidimensionnel
BID : *Bis in die*
BNP : Brain Natriuretic Peptide
CERF : Canine Eye Registration Foundation
CFA : Canis Familaris
ECG : Electrocardiogramme
ELCA : Enzym-Linked Coagulation Assay
ERG : Electrorétinogramme
FCI : Fédération Cynologique Internationale
FLAIR : Fluid attenuated inversion recovery
FvW : Facteur de Von Willebrand
γGT : Gamma glutamyl transférase
IDID : Inherited Disease In Dogs
IECA : Inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine
Ig : Immunoglobulines
IRC : Insuffisance rénale chronique
IRM : Imagerie par résonnance magnétique
ISACHC : International Small Animal Cardiac Health Council
LCR : Liquide céphalo-rachidien
LOF : Livre des Origines Français
L-PK : Pyruvate kinase isoenzyme de type L
M1-PK : Pyruvate kinase isoenzyme de type M1
M2-PK : Pyruvate kinase isoenzyme de type M2
MVD : Maladie valvulaire dégénérative
NYHA : New York Heart Association
OFA : Orthopedic Foundation for Animals
OMNIA : Online Mendelian Inheritance in Animals
OR : Odds Ratio
PAL : Phosphatase alcaline
PCR : Polymerase Chain Reaction
PEA : Potentiel évoqué auditif
PO : *Per os*
PRA : Progressive Retinal Atrophy
RPCU : Rapport protéines sur créatinine urinaire
R-PK : Pyruvate kinase isoenzyme de type R

SCC : Société Centrale Canine
SID : *Semel in die*
SINE : Short Interspered Nuclear Element
SNP : Single Nucleotide Polymorphism
T3 : Tri-iodothyronine
T4 : Tétra-iodothyronine
TM : Temps-mouvement
TOC : Trouble obsessionnel compulsif
TRH : Thyrotropin Releasing Hormon
TSH : Thyroid Stimulating Hormon

INTRODUCTION

Dans l'espèce canine, le chien se décline en de nombreuses races qui présentent des variations de format, de morphologie, de comportement et d'instinct. Cette diversité tient à l'histoire évolutive du chien et à la création d'autant de races distinctes par l'homme depuis plusieurs siècles. Face à toutes ces différences, il est parfois difficile d'envisager le chien dans sa globalité et la tendance est plutôt à regrouper les chiens de race au sein de groupes présentant des caractéristiques communes. Dans cet ouvrage, nous détaillerons des affections ayant des prédispositions raciales chez un groupe de chiens en particulier, les Terriers, et ceci avec un double objectif. En effet, cette thèse se veut à la fois être un guide pratique pour le clinicien confronté à un chien de race Terrier (à savoir quand soupçonner une affection et comment la diagnostiquer ?) et un outil pour les éleveurs canins ou les propriétaires de Terriers qui souhaitent être pleinement informés des maladies auxquelles sont prédisposées les races qu'ils ont choisies et qu'ils affectionnent.

Chez le chien de race, l'intérêt de la génétique pour le diagnostic des affections héréditaires est en plein essor. L'avènement des techniques de biologie moléculaire et le développement, depuis les années 2000, de tests génétiques performants ont permis au chien d'entrer dans l'ère de la génétique moléculaire. Il existe une grande multiplicité d'affections à prédispositions raciales dans l'espèce canine. On répertorie parmi elles plus de 450 maladies héréditaires. On entend par « prédisposition raciale » la prédisposition générale d'un individu d'une certaine race à être plus particulièrement que d'autres, affecté par tel ou tel syndrome morbide. Certaines affections ont une forte prévalence au sein d'une ou plusieurs races et font l'objet de dépistages systématiques alors que d'autres affections sont beaucoup plus rares ou spécifiques d'une seule race. Il convient néanmoins de n'en négliger aucune et le praticien doit être apte à gérer ces affections au quotidien, que ce soit en termes de diagnostic clinique ou de dépistage.

Dans un premier temps, nous expliciterons la démarche ayant permis de définir les affections à prédispositions raciales qui seront étudiées dans cet ouvrage. Nous rappellerons les bases essentielles de génétique médicale nécessaires à l'élaboration d'outils de dépistage et de diagnostic pour le praticien que sont les tests génétiques. Nous en profiterons également pour donner quelques informations concernant l'ethnologie des Terriers. Dans une deuxième partie, nous détaillerons une à une les affections choisies sur le plan de la démarche diagnostique. Enfin, dans une dernière partie, nous résumerons toutes les maladies à déterminisme génétique ou prédispositions raciales qui sont susceptibles d'exister chez chaque race de Terriers, ceci inclut des maladies n'ayant pas été détaillées auparavant. En effet, la troisième partie de cette thèse vise à élargir le nombre d'affections pouvant être candidates à l'élaboration d'un test génétique et pour lesquelles il serait envisageable d'y réfléchir à l'avenir.

1ère PARTIE : CHOIX ET METHODES DE TRAVAIL – NOTIONS DE GENETIQUE

I. Choix et classification des affections à prédispositions raciales étudiées

Il s'agit dans un premier temps de comprendre comment le choix des affections à prédisposition raciale évoquées dans cet ouvrage a été réalisé. Au départ de mes recherches, ce projet était d'une grande complexité car il se voulait beaucoup trop gigantesque. La principale volonté de mon étude était de regrouper des affections ayant des prédispositions raciales chez le chien et de les classer par race. Ceci aurait conduit à un grand catalogue avec de nombreuses répétitions car beaucoup d'affections sont communes à plusieurs races. Par ailleurs, compte tenu de la grande quantité d'affections à déterminisme génétique existant chez le chien et du nombre élevé de races canines, tout aborder de façon exhaustive dans une thèse aurait été impossible. Deux choix se sont alors imposés : quelles races et quelles affections choisir ?

A. Choix des races étudiées

L'intérêt de l'étude était d'envisager des affections chez plusieurs races tout en se fixant une limite raisonnable. Le choix d'un groupe de races m'a semblé judicieux au regard du classement déjà réalisé par la Fédération Cynologique Internationale (FCI) qui se base sur la morphologie, les origines et l'usage auquel est destiné chaque chien. La décision du groupe choisi a été vite prise compte tenu de mes préférences individuelles en matière de races canines et de mon expérience personnelle. Le troisième groupe, celui des Terriers, a ainsi été retenu.

B. Choix des affections étudiées

Ensuite s'est posée la question plus complexe du choix des affections à développer par la suite en termes de conduite diagnostique. Envisager des affections à prédispositions raciales équivaut à envisager des affections ayant une forte prévalence dans une race donnée. Ceci peut inclure des maladies héréditaires mais pas nécessairement. En effet, les utilisations qui sont faites d'une race peuvent avoir une influence sur les affections auxquelles elle est prédisposée. On peut par exemple dire de certains Terriers qui chassent qu'ils sont prédisposés aux morsures de blaireaux, pour autant ceci n'a rien à voir avec une maladie héréditaire. La liste des affections candidates est donc longue, même au sein d'un groupe de races donné, le chien étant l'espèce animale dans laquelle on dénombre le plus de maladies héréditaires.

Il a donc fallu faire un tri au sein de ces maladies très nombreuses. Comme point de départ à ce travail, nous nous sommes aidés de thèses vétérinaires déjà réalisées concernant des maladies canines à déterminisme génétique [27, 50, 130, 187], de banques de données consultables sur internet [214], d'articles de périodiques vétérinaires [3, 4, 152] et d'ouvrages de référence sur les affections à prédisposition raciale [115] ou dans un domaine en particulier [51]. Une rencontre avec Anne Thomas, du laboratoire Antagene, les conseils prodigués par le Professeur Jean-Luc Cadoré ainsi que plusieurs articles synthétiques sur l'existence de tests génétiques ont permis d'orienter ma décision finale [3, 4, 13, 14]. Ainsi, seules les affections des Terriers pour lesquelles il existe un test génétique (en France ou dans le monde) ou pour lesquelles des recherches en matière de tests génétiques sont en cours seront développées dans la seconde partie. L'avantage de choisir ces maladies est qu'elles ont motivé de nombreuses recherches tant sur leur prévalence que sur leur déterminisme génétique avant d'envisager la conception d'un test génétique.

Deux autres affections seront aussi étudiées à savoir la fibrose pulmonaire idiopathique du West Highland White Terrier [58] et la crampe du Scottish Terrier [70]. Il semblait important de les détailler car ces deux maladies sont spécifiques d'une race de Terrier et importantes sur le plan clinique.

Il est également important de noter l'exclusion des affections représentées chez de très nombreuses races, comprenant parfois des Terriers, telles que certaines affections osseuses par exemple dont le déterminisme génétique de la maladie est souvent polygénique avec une influence marquée des paramètres environnementaux. Toutes ces affections pourront par ailleurs être citées dans la dernière partie.

Ce travail de sélection fut donc la partie la plus délicate à réaliser car c'est sur elle que se base toute la suite de mes recherches et le corps de mon travail dans la seconde partie. En synthétisant les races choisies avec les données de la littérature concernant les tests génétiques existant actuellement, le tableau suivant a pu être élaboré (Tableau 1).

Tableau 1 : Synthèse des affections pour lesquelles il existe un test génétique soit commercialisé (en gras) soit en cours de recherche chez les Terriers. [3, 4, 22, 78]

RACE	AFFECTION
Airedale Terrier	**Déficit en facteur VII** **Déficit en facteur IX ou hémophilie B**
American Staffordshire Terrier	**Ataxie cérébelleuse** **Hyperuricosurie**
Australian Silky Terrier	**Atrophie progressive de la rétine (dégénérescence progressive des cônes et des bâtonnets)**
Bedlington Terrier	**Toxicose au cuivre ou hépatite cuprique**
Bull Terrier standard	**Déficit en facteur IX ou hémophilie B** Acrodermatite létale Néphropathie familiale Polykystose rénale Surdité congénitale Tournis ou spinning
Bull Terrier miniature	**Luxation primaire du cristallin** Acrodermatite létale Tournis ou spinning
Cairn Terrier	**Déficit en pyruvate kinase** **Leucodystrophie à cellules globoïdes ou maladie de Krabbe**
Fox Terrier à poils durs	**Luxation primaire du cristallin**
Fox Terrier Toy	**Hypothyroïdie congénitale avec goitre**
Irish Glen of Imaal Terrier	Hyperkératose ou kératodermie naso-plantaire
Irish Soft-Coated Wheaten Terrier	**Myélopathie dégénérative** Hyperkératose ou kératodermie naso-plantaire
Irish Terrier	Hyperkératose ou kératodermie naso-plantaire
Jack Russell Terrier	**Hyperuricosurie** **Luxation primaire du cristallin**
Jagdterrier	**Luxation primaire du cristallin**
Kerry Blue Terrier	**Déficit en facteur XI** **Maladie de Von Willebrand (type I)** **Myélopathie dégénérative**
Manchester Terrier	**Maladie de Von Willebrand (type I)**
Norfolk Terrier	Ichtyose

Parson Russell Terrier	**Hyperuricosurie** **Luxation primaire du cristallin**
Scottish Terrier	**Déficit en facteur VII** **Maladie de Von Willebrand (type III)**
Sealyham Terrier	**Luxation primaire du cristallin**
Staffordshire Bull-Terrier	**Acidurie L-2-hydroxyglutarique** **Cataracte héréditaire**
Welsh Terrier	**Luxation primaire du cristallin**
West Highland White Terrier	**Déficit en pyruvate kinase** **Leucodystrophie à cellules globoïdes ou maladie de Krabbe**
Yorkshire Terrier	Acidurie L-2-hydroxyglutarique **Atrophie progressive de la rétine (dégénérescence progressive des cônes et des bâtonnets)** Maladie dégénérative de la valve mitrale

C. Classification des affections étudiées

Il ressort du tableau précédent qu'il existe 15 affections chez les Terriers pour lesquelles il existe un test génétique commercialisé et disponible pour les praticiens. A l'heure actuelle des recherches sont également en cours (notamment au laboratoire Antagene) pour l'élaboration de tests génétiques pour 8 autres affections concernant les Terriers.

Nous pouvons aussi remarquer que pour de nombreuses races de Terriers, il n'existe aucun test génétique disponible actuellement soit parce que ce sont des races à faible effectif pour lesquelles il n'y a pas assez de demandes de tests génétiques soit parce qu'elles ne sont pas concernées par ces affections.

Il existe donc au total 23 affections ayant un lien direct avec l'élaboration ou l'existence de tests génétiques. Nous pouvons ajouter, comme cela l'a déjà été mentionné auparavant, deux autres affections spécifiques de races à savoir la fibrose pulmonaire idiopathique du West Highland White Terrier et la crampe du Scottish Terrier. Au total nous étudierons donc en seconde partie 25 affections à prédispositions raciales chez les Terriers.

Initialement, le classement de ces affections avait été envisagé pour chaque race atteinte mais cela aurait été trop fastidieux et répétitif puisque beaucoup de ces maladies se retrouvent chez plusieurs races à la fois. La recherche de données au sein de l'ouvrage aurait été trop complexe. Le mode de classification qui a donc paru le plus simple à considérer est un tri des affections par grands systèmes ou organes et de manière arbitraire par ordre alphabétique. Dans une dernière partie intitulée « Autres », les affections ne pouvant pas être rattachées à un système fonctionnel en particulier ont été regroupées.

A l'issue de toutes ces recherches, un tableau récapitulatif comprenant les 25 affections qui seront détaillées par la suite a été établi (Tableau 2).

Tableau 2 : Classification des affections à prédisposition raciale étudiées chez les Terriers.

SYSTEME/ORGANE	AFFECTION
ŒIL ET SES ANNEXES	Atrophie progressive de la rétine Cataracte héréditaire Luxation primaire du cristallin
PEAU ET PHANERES	Acrodermatite létale Hyperkératose ou kératodermie naso-plantaire Ichtyose
SYSTEME CARDIO-VASCULAIRE	Maladie dégénérative de la valve mitrale
SYSTEME NEURO-MUSCULAIRE	Acidurie L-2-hydroxyglutarique Ataxie cérébelleuse de l'American Staffordshire Terrier Crampe du Scottish Terrier Leucodystrophie à cellules globoïdes ou maladie de Krabbe Myélopathie dégénérative Tournis ou spinning
SYSTEME RESPIRATOIRE	Fibrose pulmonaire idiopathique du West Highland White Terrier
SYSTEME SANGUIN	Déficit en facteur VII Déficit en facteur IX ou hémophilie B Déficit en facteur XI Déficit en pyruvate kinase Maladie de Von Willebrand (type I et III)
SYSTEME URINAIRE	Néphropathie familiale Polykystose rénale
AUTRES	Hypothyroïdie congénitale du Fox Terrier Toy Hyperuricosurie Surdité congénitale sensorineuronale Toxicose au cuivre ou hépatite cuprique

Ensuite, il a été nécessaire de procéder à une recherche bibliographique pour chaque affection. Etant donné que les affections retenues ont fait l'objet de nombreuses recherches en vue de l'élaboration d'un test génétique, il a été assez aisé de trouver plusieurs références sur chaque maladie retenue ainsi que des données sur leur prévalence et leur déterminisme génétique. L'étude de la littérature vétérinaire a donc permis de conforter les choix réalisés précédemment. Il a parfois été difficile d'obtenir des chiffres fiables sur la prévalence de telle affection au sein de telle race de chien et les articles ne sont pas tous concordants entre eux. Lorsqu'aucune donnée chiffrée n'était disponible, ce qui a souvent été le cas, nous avons tout de même essayé de nuancer l'importante de la maladie dans telle ou telle race de chien.

Après ce premier travail, une recherche bibliographique plus approfondie a été réalisée pour chaque affection. Le but était d'obtenir des articles les plus récents possibles, en français et en anglais. Puis, à partir des articles obtenus, une synthèse a été réalisée pour chaque affection abordée en seconde partie. Pour chaque maladie, le plan adopté se base sur la chronologie de la conduite diagnostique : une définition de la maladie, les données épidémiologiques chez les races de Terriers concernées, l'étude clinique comprenant les symptômes cliniques, les examens complémentaires, le diagnostic différentiel, le pronostic voire les possibilités thérapeutiques.

Les raisons initiales de l'élaboration de ce travail étaient de connaître les possibilités, pour une race de Terrier précise, d'être atteinte d'une affection à prédispositions raciales. Nous avons donc réalisé dans la troisième partie de cet ouvrage une synthèse de toutes les affections à déterminisme génétique ou prédispositions raciales susceptibles de donner lieu à un test génétique pour chaque race de Terrier. Ceci a pour but d'informer les propriétaires et éleveurs de Terriers sur les maladies répertoriées chez telle ou telle race et d'insister sur l'aspect dépistage des tests génétiques en plus de leur aspect de diagnostic complémentaire.

II. Rappels ethnologiques

A. La domestication du chien

Les maladies génétiques sont probablement plus fréquemment rencontrées chez les animaux domestiques que chez les populations sauvages. L'Homme, via un processus de domestication débuté il y a plus de 15 000 ans, a sélectionné des races de chiens afin d'obtenir certains caractères souhaitables selon son point de vue [106]. Le chien, considéré comme le meilleur ami de l'homme, est élevé pour sa compagnie et son attrait esthétique et non plus pour des caractères pratiques tels que la vitesse ou l'instinct grégaire comme cela l'était au début de sa domestication. Actuellement, les races canines sont peu adaptées à la survie en liberté mais correspondent bien à l'environnement de l'Homme.

Les progrès en matière de reproduction et de génétique médicale ont permis, grâce à la consanguinité, de sélectionner encore plus certains caractères désirés chez une race, diminuant ainsi la diversité génétique au sein de la race et accentuant la sélection de gènes récessifs pouvant être délétères. Par conséquent, le fait de dire que les chiens croisés sont souvent plus robustes que les chiens de race pure est en partie vrai car les croisements permettent de limiter l'expression de nombreux gènes récessifs délétères. [115]

Plus de la moitié des maladies héréditaires canines présentent une agrégation raciale avec bien souvent une spécificité de race. Ceci s'explique par « l'effet fondateur » : une mutation apparaît toujours de façon spontanée chez un individu et, s'il est utilisé pour la reproduction, il l'a transmet à ses descendants. L'usage de la consanguinité qui est nécessaire au maintien d'une race n'est pas responsable de l'apparition d'une mutation mais peut révéler sa présence dans une lignée. [3, 115]

B. Les Terriers

De nos jours les races sont cloisonnées comme elles ne l'ont jamais été. Pourtant, même au sein d'une race, il existe des sous-ensembles distincts. Les races évoquées dans la suite de cet ouvrage constituent un groupe homogène du point de vue de la Fédération Cynologique Internationale qui utilise une nomenclature basée sur la morphologie, les origines et l'usage auquel est destiné le chien. Il s'agit du troisième groupe, celui des Terriers. Début 2013, on dénombre 34 races de Terriers officiellement reconnues parmi les 343 races que compte la FCI [97].

Les chiens d'un groupe partagent en commun certains caractères distinctifs transmissibles. Ainsi, certaines affections à prédisposition raciale peuvent s'exprimer chez plusieurs races d'un groupe. Néanmoins, le professeur R. Triquet définit une race comme « un ensemble d'individus présentant des caractères communs qui les distinguent des autres représentants de leur espèce et qui sont génétiquement transmissibles ». Le terme de « race » sous-entend également que chaque race a ses propres caractéristiques tant morphologiques que génétiques ou comportementales. Chaque race est d'ailleurs définit selon un standard. C'est pourquoi la majorité des maladies héréditaires canines, qu'elles soient monogéniques ou complexes, sont plus souvent spécifiques de races. [118]

Les Terriers sont des races qui ont été sélectionnées depuis des siècles pour leurs aptitudes à la chasse, en particulier des animaux nuisibles. En Angleterre, John Keys donna la première place aux Terriers qui furent classés parmi les chiens nobles. Ainsi, il écrit : *« il existe aussi des chiens pour la chasse au blaireau et nous les appelons Terriers car ils s'insèrent dans le sol en épouvantant, en excitant et en mordant le gibier »*. [28]

Dès leur plus jeune âge, ils se manifestent comme des chiens dominants, peu craintifs et développant une certaine agressivité dans le jeu. A l'âge adulte, on retrouve des chiens très réactifs d'un point de vue émotionnel, dont le dressage n'est pas aisé car ils font essentiellement preuve d'une intelligence instinctive et également de suractivité. Les Terriers présentent des caractéristiques comportementales dont le support semble être d'origine génétique d'après plusieurs études scientifiques. Ainsi, un Terrier est naturellement très actif, aboie et peut parfois faire preuve d'agressivité, ces comportements pour lesquels il a été sélectionné depuis des siècles peuvent parfois apparaître indésirables pour le propriétaire du chien en question, mais ne sont pas toujours à considérer comme pathologiques. [39]

Souvent considérés comme têtus et assez dynamiques, les Terriers n'en demeurent pas moins des chiens intelligents qui sont largement représentés dans les foyers français tant pour leur caractère que pour leur standard.

La FCI les classe en quatre sections qui sont présentées dans le tableau suivant (tableau 3). Les noms sont donnés en français ou dans la langue d'origine. Des données sur les effectifs de chaque race sont importantes à avoir en tête pour le praticien. Elles ont issues du site de la Société Centrale Canine (SCC) et représentent le nombre d'inscriptions au Livre des Origines Français (LOF) par race pour l'année 2012. Compte tenu de ce tableau, nous pouvons également classer les Terriers en races à fort (plus de 200 inscriptions par an), moyen (entre 50 et 200 inscriptions par an) ou faible effectif (moins de 50 inscriptions par an). Ainsi certaines races à fort effectif comme le West Highland White Terrier sont plus étudiées et connues sur le plan génétique car la demande venant des éleveurs, des clubs de races et des vétérinaires est plus forte en matière de tests génétiques [97, 118, 267].

Tableau 3 : Classification des Terriers selon la FCI. [97, 267]

CLASSIFICATION	RACE	EFFECTIF 2012
Section I Terriers de grande et moyenne tailles	Airedale Terrier	158
	Bedlington Terrier	20
	Border Terrier	400
	Fox Terrier à poils durs	582
	Fox Terrier à poils lisses	526
	Irish Glen of Imaal Terrier	0
	Irish Soft-coated Wheaten Terrier	94
	Irish Terrier	24
	Jagdterrier	631
	Kerry Blue Terrier	4
	Lakeland Terrier	24
	Manchester Terrier	14
	Parson Russell Terrier	1203
	Terrier Brésilien	88
	Welsh Terrier	143
Section II Terriers de petite taille	Cairn Terrier	1385
	Dandie Dinmont Terrier	3
	Jack Russell Terrier	3876
	Norfolk Terrier	38
	Norwich Terrier	36
	Scottish Terrier	511
	Sealyham Terrier	6
	Skye Terrier	18
	Terrier Australien	
	Terrier Japonais	
	Terrier Tchèque	24
	West Highland White Terrier	2264
Section III Terriers de type Bull	American Staffordshire Terrier	6533
	Bull Terrier standard	1321
	Bull Terrier miniature	
	Staffordshire Bull Terrier	4149
Section IV Terriers d'agrément	Australian Silky Terrier	35
	English Toy Terrier	10
	Yorkshire Terrier	6040

III. Essor de la génétique : Notions de base et tests génétiques

A. Notions de génétique

Une thèse traitant de prédispositions raciales fait indéniablement appel à des notions de génétique et à des définitions qu'il est important de rappeler. En effet, toutes les maladies ayant une composante génétique résultent d'anomalies au niveau de l'ADN qui se répercutent au niveau du locus, du gène, du chromosome et par la suite du phénotype d'un individu. L'intérêt de la génétique médicale repose justement sur l'identification de mutations au niveau du génome afin de localiser le gène responsable d'une maladie génétique identifiable.

1. Définitions [78-80, 166]

L'Acide Désoxyribonucléique (ADN) est le support de l'information génétique, renfermé dans le noyau de la cellule. C'est une macromolécule composée de deux brins s'enroulant en hélices, une combinaison de nucléotides comprenant un pentose (le désoxyribose), un groupement phosphate et quatre types de bases azotées (la cytosine, la thymine, l'adénine et la guanine). L'ADN fournit le « schéma directeur » génétique qui permet l'élaboration de toutes les protéines de l'organisme. L'association de l'ADN avec des protéines forme la chromatine qui une fois condensée donne les chromosomes.

Le gène est l'unité de base, à la fois physique et fonctionnelle, de l'hérédité. Il s'agit d'une séquence précise de nucléotides. Les séquences d'ADN ainsi définies codent pour les protéines pendant les étapes de transcription et de traduction. Les gènes influent donc sur tous les aspects de la structure et du fonctionnement de l'organisme.

L'ensemble des gènes et des portions non codantes de l'ADN d'un individu constitue son génome. Une modification de la séquence de l'ADN (ou mutation) survenant à partir du génome sauvage conduit fréquemment à une maladie génétique identifiable.

Les différentes versions d'un gène se nomment « allèles », ceux-ci étant situés au niveau du « locus » du gène en question, c'est-à-dire sa localisation sur le chromosome. Si l'individu porte deux versions identiques du gène (soit deux allèles identiques au niveau du locus d'intérêt sur les deux chromosomes), il est dit homozygote. Si l'individu possède deux versions différentes de ce gène, (soit deux allèles différents au niveau du locus d'intérêt sur les deux chromosomes), il est dit hétérozygote. L'existence de ces différents variants d'un même gène correspond au polymorphisme d'une espèce.

Il existe donc une relation directe entre le génotype d'un individu (correspondant à la composition allélique de ses gènes) et son phénotype qui constitue le résultat de l'expression du génotype.

L'espèce canine possède 78 chromosomes répartis en 38 paires d'autosomes et une paire de chromosomes sexuels (ou gonosomes) X et Y. Le génome du chien rassemble environ 20 000 gènes. [184]

Grâce à une sélection stricte et à la consanguinité, l'homme a « manipulé génétiquement » le chien et il a, sans le savoir, sélectionné et isolé des combinaisons d'allèles qui se retrouvent de manière spécifique dans chaque race, ces allèles sélectionnés pouvant être aussi bien bénéfiques que délétères. En effet, la consanguinité favorise le caractère homozygote, réduit la diversité génétique au sein de la race et, par conséquent, accentue la présence de gènes récessifs, qui sont souvent délétères. [229]

2. Les différents modes d'hérédité

Le terme « héréditaire » signifie « qui suit les lois de l'hérédité ». Il qualifie tout caractère transmis par au moins un ascendant, qui se transmet de génération en génération. Ces caractères peuvent être présents dès la naissance de l'individu ou apparaître plus tardivement dans la vie de l'animal. Ce mot est à différencier du terme « congénital » qui désigne un caractère exprimé dès la naissance, qu'il soit héréditaire ou non.

Nous allons à présent détailler les différents modes d'hérédité.

a. Hérédité monofactorielle

L'hérédité monofactorielle concerne des caractères qualitatifs (par exemple la couleur noire ou blanche) : un seul gène est en cause.

Les caractères dirigés par des gènes uniques sont également désignés par le terme de caractères mendéliens, du nom de Grégor Mendel qui a découvert au XIXème siècle deux principes fondamentaux de la génétique [166] :

- Principe de ségrégation : Les organismes à reproduction sexuée possèdent des gènes sous formes de paires et seul un membre de cette paire est transmis à la descendance.
- Principe de l'assortiment : Les gènes situés sur des loci différents sont transmis de manière indépendante.

Lors de maladie monogénique (due à un seul gène), les gènes sont soit portés par les autosomes (on parle d'hérédité autosomique) soit portés par les chromosomes sexuels (on parle d'hérédité liée au sexe). Ces deux modes d'hérédité sont détaillés par la suite.

b. Hérédité polyfactorielle

L'hérédité polyfactorielle concerne des caractères quantitatifs (par exemple toutes les nuances de couleurs entre le noir et le blanc sont prises en compte) : plusieurs gènes sont en cause.

L'hérédité des caractères quantitatifs procède à la fois d'effets génétiques qui sont régis par un très grand nombre de gènes (ou polygènes) et d'effets environnementaux. On ne connaît ni le nombre exact de gènes ni leur force respective dans le déterminisme génétique de la maladie.

Il n'est pas possible de prédire le pourcentage de chiots atteints même en connaissant le statut clinique des parents. L'apparition de chiots malades dans les portées est erratique. Par ailleurs, la part des effets du milieu et des effets génétiques est très variable selon les caractères quantitatifs, ce qui rend d'autant plus difficile de prévoir l'apparition de la maladie [80]. Un exemple type de maladie polygénique est la dysplasie coxo-fémorale chez le chien. Dans ce type de transmission, l'élaboration de tests génétiques semble difficile à envisager.

3. Les modes de transmission des affections génétiques mendéliennes ou monogéniques

a. Hérédité autosomique [80]

Lors d'hérédité autosomique, les gènes impliqués dans la transmission d'un caractère sont portés par les chromosomes non sexuels. Il peut s'agir d'une hérédité dominante ou récessive.

<u>Transmission autosomique dominante</u> : Le gène causal est porté par un autosome dont l'allèle responsable est dominant. De façon générale :

- Tout sujet atteint a au moins l'un de ses deux parents qui est atteint.
- La maladie affecte les deux sexes dans les mêmes proportions et elle est transmise par les deux sexes de façon équivalente.
- Un individu né de l'union entre un chien affecté et un chien non affecté a un risque de 50% d'être affecté. Accouplés entre eux, deux chiens affectés peuvent donner naissance à des chiots sains.

Cependant, la pénétrance incomplète est quasiment la règle avec ce mode de transmission : tous les individus qui portent l'allèle délétère responsable de la maladie ne sont pas obligatoirement atteints cliniquement, le phénotype peut être normal. [115]

Transmission autosomique récessive : Le gène causal est porté par un autosome dont l'allèle responsable est récessif. De façon générale :

- Les individus affectés peuvent naître de parents non affectés (appelés porteurs sains).
- La maladie affecte les deux sexes dans les mêmes proportions et elle est transmise par les deux sexes de façon équivalente.
- La fréquence de la maladie est plus élevée dans le cas d'accouplements consanguins.
- Un individu né de l'union entre deux chiens porteurs sains a un risque de 25% d'être affecté cliniquement. Accouplés entre eux, les chiens affectés ne donnent que des chiots affectés.

Il s'agit du mode de transmission le plus souvent rencontré pour les maladies monogéniques. En effet, en 2000, Patterson a recensé 76 affections autosomiques récessives sur les 104 maladies monogéniques identifiées chez le chien et dont le mode de transmission est connu. Plus généralement, 70% des maladies génétiques répertoriées dans l'espèce canine sont transmises sur un mode récessif. Néanmoins la consanguinité importante présente dans les races canines tendrait à masquer le mode réel de transmission en le simplifiant. [229]

Au contraire, chez l'homme, la majorité des maladies monogéniques connues sont à transmission autosomique dominante. On peut expliquer en partie cette différence par la consanguinité beaucoup plus fréquente dans l'espèce canine et par le fait que les propriétaires de chiens peuvent beaucoup plus efficacement repérer un caractère dominant et retirer un animal atteint de la reproduction (pour autant que la maladie se déclare précocément). [225]

Le problème avec ces maladies autosomiques récessives, outre le fait qu'elles puissent être d'apparition tardive, réside dans le fait que les parents des individus atteints sont souvent asymptomatiques et que seule la connaissance du génotype des parents (à savoir sont-ils indemnes ou porteurs sains ?) permet de prévoir l'apparition de chiots malades. L'utilisation de croisements tests est souvent suggérée afin d'identifier des affections autosomiques récessives mais les résultats de ces tests peuvent s'avérer difficilement exploitables lorsque les troubles cliniques de l'affection sont d'apparition tardive. En effet, les résultats du croisement seront connus trop tard pour être utiles à la sélection des individus pour la reproduction.

b. Hérédité liée au sexe [80]

Ici, les gènes impliqués dans la transmission d'un caractère sont portés par les chromosomes sexuels X et Y.

Chez un individu, l'un des chromosomes de chaque paire provient de son père, tandis que l'autre provient de sa mère. Chez le mâle, les chromosomes sexuels sont constitués d'un chromosome Y hérité du père et d'un chromosome X hérité de la mère. Chez la femelle, deux chromosomes X constituent la paire de chromosomes, chaque parent en ayant transmis un.

Il peut s'agir d'une hérédité dominante ou récessive liée au chromosome X ou d'une hérédité liée au chromosome Y.

Transmission récessive liée au chromosome X : Le gène causal est porté par le chromosome X dont l'allèle responsable est récessif. De façon générale :

- Les mâles sont beaucoup plus fréquemment atteints que les femelles. En effet une seule copie de l'allèle délétère suffit chez les mâles alors que deux copies sont nécessaires chez les femelles pour causer la maladie.
- Les mâles atteints naissent généralement de parents indemnes, la mère étant alors porteur asymptomatique. Dans ce cas, les chiots mâles ont un risque de 50% d'être atteints.
- Une femelle peut être atteinte lors du croisement d'un mâle atteint avec une femelle porteuse asymptomatique ou atteinte.

Transmission dominante liée au chromosome X : Le gène causal est porté par le chromosome X dont l'allèle responsable est dominant. De façon générale :

- Les femelles sont plus fréquemment atteintes que les mâles. En effet une seule copie de l'allèle délétère suffit pour exprimer la maladie. Les mâles, lorsqu'ils sont atteints, sont néanmoins plus sévèrement touchés.
- Un mâle atteint de la maladie la transmet à 100% de ses filles mais à aucun de ses fils.
- Une femelle atteinte de la maladie la transmet à 50% de ses filles et à 50% de ses fils.

Transmission liée au chromosome Y : Le gène causal est porté par le chromosome Y. De façon générale :

- Seuls les mâles sont affectés.
- Tous les mâles affectés ont un père affecté et réciproquement tous les fils d'un mâle affecté sont affectés.
- Aucune transmission de ce type n'est actuellement décrite chez le chien.

B. Développement d'outils diagnostiques : les tests génétiques

1. Intérêt

Depuis une dizaine d'années, les vétérinaires praticiens disposent de tests génétiques pour le dépistage et le diagnostic de certaines maladies héréditaires canines invalidantes. Ces outils diagnostiques voire parfois prédictifs permettent de conseiller les propriétaires et les éleveurs canins. Cependant, seul un nombre restreint de tests est commercialisé en France par les laboratoires Antagene et Genindexe. D'autres tests sont également disponibles en Europe (Laboklin, Animal Health Trust, Progenus) ou dans le reste du monde (VetGen, HealthGene, OptiGen etc.) et peuvent également être utilisés en France sur demande du praticien.

Il existe deux types de tests ADN [114, 115] :

- Tests génétiques de liaison (ou indirects) : Ils permettent de détecter un gène marqueur qui est situé à proximité du gène d'intérêt, ce dernier n'étant pas identifié. On utilise une combinaison de marqueurs génétiques proches du locus d'intérêt qui est lui connu. Ces marqueurs constituent un haplotype de liaison qui est mis en évidence à chaque fois qu'un test de liaison est réalisé. Ces tests sont moins fiables que les tests de mutation, leur spécificité varie entre 90% et 99%. Néanmoins, ils permettent de disposer d'un test génétique avant l'identification précise de la mutation responsable de la maladie. Il n'y a actuellement (au 1er Janvier 2013) plus aucun test de liaison commercialisé.
- Tests génétiques de mutation (ou directs) : Ce sont les plus courants, ils recherchent la présence d'une mutation spécifique responsable de la maladie. Dans ce cas, le gène d'intérêt a été identifié. Tous ces tests reposent sur les techniques de PCR. Ils sont très fiables, les faux positifs ou négatifs sont très rares.
  Seuls ces tests directs sont commercialisés en France.

La banque de données OMIA (Online Mendelian Inheritance in Animals) consultable sur internet, répertorie au 1er janvier 2013, une liste de 588 maladies ou caractères d'intérêt chez le chien. Parmi eux, 222 sont monogéniques et 155 sont caractérisés au niveau moléculaire, pouvant donc potentiellement donner lieu à 155 tests génétiques. Certains de ces caractères ont également été retrouvés chez l'Homme. On compte au total près d'une soixantaine de tests génétiques commercialisés dans le monde pour les maladies héréditaires canines. La base de données IDID (Inherited Disease In Dogs) est également une ressource WEB très complète sur les prédispositions raciales ainsi que le site WSAVA sur les tests génétiques disponibles dans le monde. [214, 223]

Le tableau 4 répertorie, pour chacune des affections existant chez les Terriers, les tests génétiques disponibles ainsi que le mode de transmission et le gène impliqué dans la mutation. Les laboratoires français sont indiqués en premier. Si le test n'est pas commercialisé en France, un laboratoire européen est indiqué, ou à défaut celui qui commercialise le test. Les mutations identifiées et pour lesquelles aucun test ADN n'existe sont aussi mentionnées.

Tableau 4 : Gène d'intérêt, mode de transmission et laboratoire fournissant un test génétique pour chaque affection des Terriers au 1er Janvier 2013. [3, 16, 196, 225, 229]

AFFECTION	**GENE D'INTERET** ***TRANSMISSION***	**LABORATOIRE** **(RACES CONCERNEES)**
Atrophie progressive de la rétine	PRCD/ADAM9 *Autosomique récessif*	Genindexe (Australian Silky Terrier) Optigen (Yorkshire Terrier, Irish Glen of Imaal Terrier)
Cataracte héréditaire	HSF4 *Autosomique récessif*	Antagene (Staffordshire Bull Terrier)
Luxation primaire du cristallin	ADAMTS17 *Autosomique récessif*	Antagene (Bull Terrier, Jack Russell Terrier, Jagdterrier, Fox Terrier à poils durs, Parson Russell Terrier) Animal Health Trust (Fox Terrier Toy, Sealyham Terrier, Welsh Terrier, Yorkshire Terrier)
Ichtyose épidermolytique / non épidermolytique	KTR10 / TGM1 *Autosomique récessif*	
Acidurie L-2-hydroxyglutarique	L2HGDH *Autosomique récessif*	Antagene (Staffordshire Bull Terrier)
Ataxie cérébelleuse	ARSG *Autosomique récessif*	Antagene (American Staffordshire Terrier)
Leucodystrophie ou maladie de Krabbe	GALC *Autosomique récessif*	Genindexe (Cairn Terrier, West Highland White Terrier)
Myélopathie dégénérative	SOD1 *Autosomique récessif*	Genindexe (Kerry Blue Terrier, Soft Coated Wheaten Terrier, Fox Terrier à poils durs)
Déficit en facteur VII	F7 *Autosomique récessif*	Laboklin (Airedale Terrier)
Déficit en facteur IX ou hémophilie B	F9 *Autosomique récessif lié à l'X*	VetGen (Bull Terrier) HealthGene (Airedale Terrier)
Déficit en facteur XI	F11 *Autosomique récessif*	VetGen (Kerry Blue Terrier)

Déficit en pyruvate kinase	PKLR *Autosomique récessif*	Genindexe (West Highland White Terrier) PennGen (Cairn Terrier)
Maladie de Von Willebrand Type I/Type III	VWF *Autosomique/Autosomique récessif*	Antagene (Kerry Blue Terrier, Manchester Terrier/ Scottish Terrier)
Dysplasie rénale	JRD1 *Mode de transmission indéterminé*	GenTest (Soft Coated Wheaten Terrier)
Polykystose rénale	PKD1 *Autosomique dominant/récessif*	
Hyperuricosurie	SLC2A9 *Autosomique récessif*	Antagene (American Staffordshire Bull Terrier, Jack Russell Terrier, Parson Russell Terrier)
Hypothyroïdie congénitale du Fox Terrier Toy	TPO *Autosomique récessif*	HealthGene (Fox Terrier Toy)
Toxicose au cuivre ou hépatite cuprique	COMMD1 *Autosomique récessif*	Genindexe (Bedlington Terrier)

Ces tests peuvent être utilisés pour le diagnostic d'une maladie, ils sont alors considérés comme des examens complémentaires au même titre que des analyses sanguines ou le recours à l'imagerie médicale. Le praticien ne doit pas hésiter à y recourir dans sa démarche diagnostique. C'est cette utilisation des tests génétiques que nous détaillerons dans la seconde partie de cet ouvrage.

Cependant, la principale utilisation des tests ADN reste le dépistage d'individus susceptibles d'être atteints par des maladies dominantes à pénétrance incomplète, récessives, ou bien d'apparition tardive. Ainsi un traitement pourrait être mis en place précocement et le vétérinaire établirait un suivi régulier de l'animal en question. En ce qui concerne les maladies récessives qui sont d'ailleurs les plus fréquentes, le dépistage des porteurs sains permet d'éviter les accouplements à risque et d'améliorer la gestion de la reproduction dans un élevage en éliminant les affections héréditaires. Les programmes de dépistage actuellement en cours en France concerne l'ophtalmologie avec la détection des maladies oculaires héréditaires canines (atrophie progressive de la rétine, luxation primaire du cristallin etc.), ainsi que la dysplasie de la hanche et du coude. [3]

Les tests génétiques sont donc outils fiables pour le clinicien avec une spécificité et une sensibilité proches de 100% pour les tests directs (qui sont ceux commercialisés en France). De plus, les prélèvements sont faciles à réaliser et non invasifs, consistant le plus souvent en un simple écouvillon buccal ou une prise de sang. Les seuls freins à leur utilisation peuvent être leur coût ou leur disponibilité. En effet, un test ADN détecte une mutation pour une race donnée, pour une maladie génétique donnée et uniquement dans le cas de troubles monogéniques. Leur mise au point est donc fastidieuse et nécessite de longues recherches. [3]

2. Etat de la recherche en génétique canine en France et en Europe

Depuis une quinzaine d'année, les connaissances sur le génome canin ont considérablement progressé. Fin 2005, la revue Nature a publié la séquence complète du génome du chien réalisé par le BROAD Institute aux Etats-Unis, c'est le cinquième séquençage du génome d'un mammifère réalisé à ce jour. La séquence obtenue correspondait à celle d'un chien unique, une femelle boxer. Ce séquençage a fait suite à l'élaboration d'une carte d'hybrides d'irradiation de 10 000 gènes canins établie avec l'aide des docteurs Ostrander, Kirkness, Deloukas et Galibert. [106]

Trois laboratoires sont actuellement spécialistes de la génétique canine en France (Antagene, l'UMR6061 du CNRS-Université de Rennes 1 et l'UMR955 de l'ENVA-INRA). Avec l'aide des praticiens, des écoles vétérinaires et des éleveurs, une banque de prélèvements de chiens « CaniDNA » a pu être réalisée à des fins de recherche. Cette base de données permet de collecter et de stocker des prélèvements en lien avec leurs informations généalogiques et cliniques. Actuellement, ce sont plus de 6 000 ADN de chiens de toutes races, sains ou atteints d'une maladie génétique, que compte la banque CaniDNA. Cette banque fait partie d'un projet plus vaste, CRB-Anim, visant à regrouper les actions menées par les différents Centre de Ressources biologiques des animaux domestiques ou à intérêt agronomique en France. [3]

En 2008, les trois laboratoires français se sont associés à un projet européen de recherche en matière de génétique canine. Ce programme nommé « LUPA » visait à identifier les gènes responsables d'affections génétiques canines, le chien étant un modèle potentiel pour les maladies humaines correspondantes. Pour y parvenir, il est nécessaire d'analyser des milliers de marqueurs génétiques répartis sur tout le génome de chaque chien ayant subi un prélèvement. [3]

Plusieurs considérations ont fait prendre conscience de l'intérêt unique que le chien pouvait avoir comme modèle génétique particulièrement favorable à l'identification d'allèles de gènes morbides [106] :

- D'après le site OMIA, 301 affections canines à déterminisme génétique pourraient constituer des modèles potentiels pour l'Homme en 2013 [223]. En 2007, Wayne et Ostrander considérait déjà que plus de 360 maladies génétiques humaines étaient analogues à celles du chien [296]. Même des maladies complexes comme le cancer ou les maladies cardiovasculaires sont partagées dans leur ensemble par les deux espèces.
- Les connaissances médicales des affections canines sont les plus développées du règne animal et le chien bénéficie d'un suivi médical proche de celui de l'homme.
- Le chien vit au contact de l'homme et il est soumis aux mêmes conditions d'environnement.

Ainsi, de nombreuses recherches en matière de génétique canine ont pour ultime but de confronter les maladies héréditaires du chien à celles de l'Homme. Les données acquises chez le chien pouvant être transférer à l'Homme pour certaines maladies génétiques homologues, il a été possible de mettre en évidence des gènes communs aux deux espèces ou des gènes intervenant dans une voie métabolique commune. Citons, entre autres, les exemples de la narcolepsie ou de la myopathie centronucléaire [15] et plus récemment, issus du projet LUPA, ceux de la dyskinésie ciliaire primaire [198] et de l'ichtyose [117].

3. Identification d'une mutation impliquée dans une maladie héréditaire canine [3, 15]

Il y a 3 étapes nécessaires à la recherche d'un gène (et de sa mutation) impliqué dans une affection héréditaire.

La première consiste à recruter des animaux atteints et sains avec une approche familiale si les chiens appartiennent à une même famille pour des analyses génétiques de liaison, ou en prélevant des individus non apparentés au sein de la race pour une approche associative. Les prélèvements sont réalisés sur chaque individu, le plus souvent ce sont des prélèvements sanguins, à partir desquels l'ADN est extrait. Le mode de transmission de la maladie est estimé par la réalisation d'arbre généalogique. Puis, on cherche à identifier la région chromosomique contenant le gène recherché c'est-à-dire le locus d'intérêt. Les marqueurs génétiques employés pour identifier un gène et sa mutation sont dus à des variations d'une seule base au sein de l'ADN. On les nomme Single Nucleotide Polymorphism (SNP). Une « puce » contient plusieurs milliers de ces marqueurs SNP. Chaque ADN de chien est donc analysé avec une puce, ceci permettant d'établir d'une carte du génome de chaque chien. Ensuite, une comparaison entre les génotypes des chiens sains et des chiens atteints permet de localiser les régions chromosomiques où des différences sont notées entre les deux groupes et qui sont attribuables au fait d'être atteint ou non de la maladie.

Ensuite, grâce à une approche fine, on procède à l'identification du gène, de la région d'ADN puis de la mutation causale.

Enfin, la validation de la mutation à l'échelle de la population permet de confirmer qu'elle est bien la cause de la maladie génétique. De plus, il est nécessaire de vérifier la concordance et la pertinence de la mutation identifiée avec les données cliniques.

L'identification d'un gène d'intérêt débouche souvent sur l'élaboration d'un test ADN par la suite. Mais parfois, même si la mutation a été identifiée, toutes les maladies caractérisées moléculairement ne conduisent pas nécessairement au développement de tests génétiques, faute de demande, de temps ou de moyens financiers.

4. Elaboration d'un test génétique

La conception d'un test génétique émane d'abord d'une demande des praticiens ou des propriétaires. C'est en confrontant les nombreuses remarques sur telle ou telle race et leur convergence que l'on en vient à suspecter une affection héréditaire dans la race concernée, ceci menant éventuellement à l'élaboration d'un test génétique.

Il est important dans un second temps, de déterminer si la maladie est effectivement héréditaire. Quatre caractéristiques principales augmentent la suspicion d'une étiologie génétique, à savoir [230] :

- L'incidence d'une affection est plus élevée dans un groupe d'animaux apparentés que dans la population globale. Ceci découle de l'analyse de pedigrees. Notons ainsi que ce qui permet de différencier une prédisposition génétique d'une prédisposition raciale est l'existence ou non de lien de parenté.
- Une anomalie génétique implique souvent le même site anatomique dans un groupe d'animaux apparentés. Une malformation retrouvée sur un même organe, dans un même tissu et chez les individus d'une même lignée oriente les recherches vers une atteinte génétique.
- Une augmentation de la fréquence de la maladie est souvent constatée lors de croisements consanguins. Il peut s'agir d'une affection à transmission autosomique récessive ou polygénique.
- Les affections héréditaires peuvent se déclarer précocement mais lorsque ce n'est pas le cas, l'âge d'apparition et la symptomatologie sont généralement constants.

Un test génétique peut alors être envisagé lors de forte suspicion de prédisposition génétique. L'identification d'une mutation puis sa validation populationnelle permettent de s'assurer que la mutation est systématiquement associée à la maladie génétique considérée. Cette étape est le préliminaire indispensable au développement d'un test. Ensuite, un test dit de routine doit être mis au point à l'aide d'une technique de génétique moléculaire rapide, fiable et reproductible. La fiabilité des tests génétiques fournis par le laboratoire Antagene est supérieure à 99,9%, l'existence de faux positifs ou de faux négatifs restant toujours possible mais très rare. Selon le type de mutation, différentes techniques sont mises en œuvre, reposant toutes sur la PCR (Polymerase Chain Reaction) avec l'utilisation d'amorces d'ADN qui permettent une amplification de la portion du gène portant la mutation.

Pour être commercialisé, un test génétique doit avoir franchi les 2 étapes précédentes et beaucoup de projets sont régulièrement abandonnés soit car la mutation n'est pas associée de façon certaine à la maladie, soit parce que la détection de cette mutation est trop peu fiable ou trop coûteuse. Lors de sa commercialisation, le test est défini par sa précision et il permet d'évaluer le statut génétique d'un chien pour une maladie héréditaire donnée et pour une race donnée (ou parfois plusieurs). [3]

5. Utilisation des tests génétiques par le praticien vétérinaire [3]

Il s'agit ici d'un préambule général à tous les paragraphes qui vont suivre en seconde partie concernant les détails et modalités pratiques de chaque test ADN pour une affection.

En pratique, le vétérinaire réalise généralement un prélèvement de sang sur tube EDTA ou un écouvillon buccal et il certifie l'authenticité du prélèvement et l'identification du chien testé. L'échantillon est ensuite envoyé au laboratoire commercialisant le test approprié à la race canine en question et pour une affection précise (la mutation causale ayant la plupart du temps ayant été identifiée). Ce choix est fondé sur une suspicion clinique. Les résultats sont obtenus en 10 à 15 jours et ils permettent lors de leur réception de confirmer ou d'infirmer le diagnostic et de le confronter à la clinique. Il est ensuite primordial d'en informer le propriétaire et les conséquences pour l'animal. Une limite à l'emploi d'un test génétique est le fait qu'une mutation encore inconnue puisse être responsable d'une affection très similaire à celle recherchée, le résultat du test revient alors négatif alors qu'une autre cause génétique peut être responsable d'un tableau clinique similaire.

Par ailleurs, compte tenu de la prévalence et du caractère invalidant de certaines maladies, des mesures d'éradication peuvent aussi être mises en place grâce à l'utilisation des tests génétiques dans le but d'identifier le génotype avant l'âge d'expression du phénotype afin d'interdire la reproduction des animaux atteints et détecter les animaux porteurs.

Le développement des tests génétiques est en plein essor depuis les années 2000 et l'ophtalmologie en fut la discipline précurseur, mais rappelons que l'examen clinique du praticien demeure la première étape des investigations nécessaires à la détection des maladies héréditaires canines.

2ème PARTIE : CONDUITE DIAGNOSTIQUE LORS DES PRINCIPALES AFFECTIONS A PREDISPOSITIONS RACIALES CHEZ LES TERRIERS

Le diagnostic d'une affection repose sur les commémoratifs et l'anamnèse de l'animal, sur l'examen clinique et sur la mise en œuvre d'examens complémentaires. Les examens spécifiques sont à envisager au cas par cas, en fonction de la maladie, il pourra s'agir d'analyses sanguines, de dosages hormonaux ou de protéines, de résultats d'histopathologie, de techniques d'imagerie médicale (radiographie, échographie, scanner, imagerie par résonance magnétique), de tests génétiques etc. L'épidémiologie ainsi que l'historique chez les individus apparentés à l'animal examiné sont aussi des informations importantes à prendre en compte lors de suspicion d'affections à prédispositions raciales [115].

Dans cette seconde partie, nous aborderons une à une les 25 affections retenues précédemment en les regroupant par grand système fonctionnel ou par organe.

I. L'œil et ses annexes

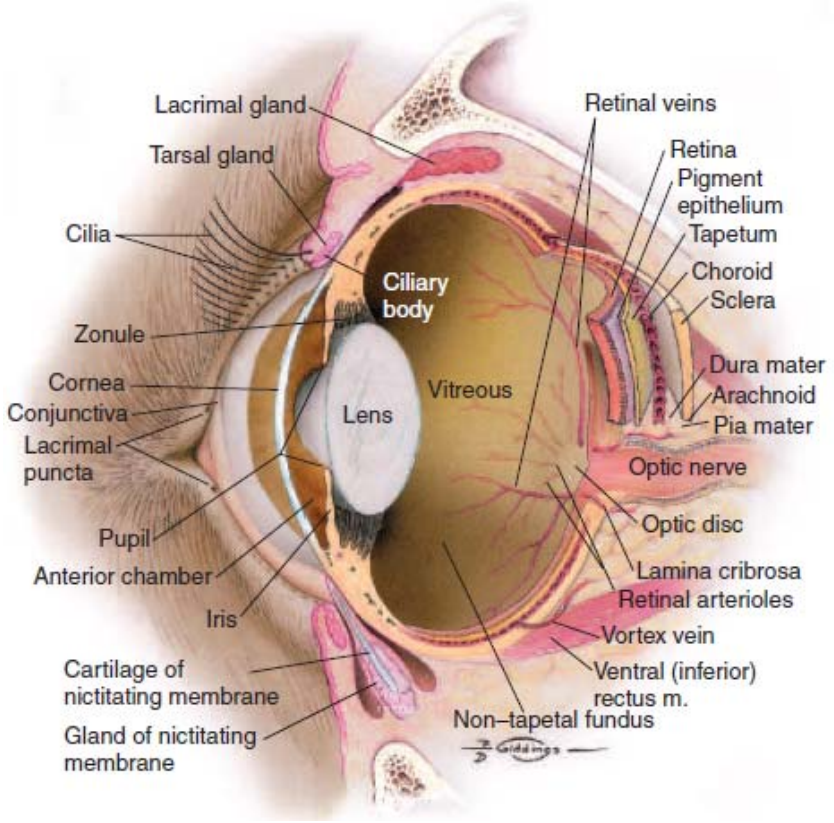
L'ophtalmologie fut la discipline précurseur en matière de dépistage et de diagnostic des affections à prédisposition raciale chez le chien. Un grand nombre de maladies héréditaires oculaires canines ont été décrites. Celles qui posent de réels problèmes sont les maladies invalidantes, responsable à plus ou moins long terme de cécité. Les atrophies progressives de la rétine, les cataractes et la luxation primaire du cristallin sont les affections les plus représentées en termes de races de chien atteintes, ce qui inclut les Terriers [3].

A. Atrophie progressive de la rétine

1. Définitions

L'œil est un système clos formé de trois tuniques emboitées abritant des milieux transparents (Figure 1). On distingue parmi elles la tunique fibreuse (cornée et sclère), la tunique vasculaire du bulbe (choroïde, iris et corps ciliaires) et la tunique interne du bulbe à savoir la rétine. La rétine tapisse l'ensemble de la chambre noire de l'œil et est formée d'une partie aveugle, irienne et ciliaire, en avant, et d'une partie optique qui recouvre la choroïde et la nourrit. [183]

Figure 1 : Schéma de l'œil. [203]



La rétine est histologiquement formée de 10 couches avec, en particulier, une couche pigmentée qui procède de la couche externe de la cupule optique et une couche nerveuse qui procède de la couche interne de la cupule. La couche nerveuse rassemble trois assises cellulaires dont celle avec des cellules épithéliales à bâtonnets ou à cônes qui sont des photorécepteurs. Les cellules à cônes représentent moins de 5% des cellules photosensibles chez le chien. Il est important de souligner que les photorécepteurs sont dépendants de l'intégrité de l'épithélium pigmentaire pour leur métabolisme [183].

Le terme d'Atrophie Progressive de la Rétine (APR) est une dénomination générale qui désigne une dégénérescence héréditaire non douloureuse des couches externes de la rétine, concernant soit les photorécepteurs soit l'épithélium pigmentaire et qui évolue progressivement vers la cécité. Il peut s'agir de dysplasie (développement anormal, par trouble de la différenciation, des couches de la neurorétine) ou de dystrophie (défaut de métabolisme d'une structure ayant atteint son stade ultime de développement) des photorécepteurs. Dans la majorité des cas, les dysplasies ou dystrophies des photorécepteurs provoquent initialement une cécité nocturne due à l'atteinte des bâtonnets. Les cônes dégénèrent ensuite et la vision de jour est alors affectée [51].

Au qualificatif de PRA (Progressive Retinal Atrophy) se substituent désormais de façon régulière dans les publications les appellations suivantes qui sont plus spécifiques [53] :

- PRCD : *Progressive Rod Cone Degeneration*. Ce terme désigne la dégénérescence progressive des bâtonnets et des cônes, ceci correspond cliniquement à la dystrophie des photorécepteurs et génétiquement au locus où se trouve l'allèle muté responsable de la maladie. C'est cette forme d'APR qui sera développée par la suite.
- CD : *Cone Dysplasia* (dysplasie des cônes)
- RCD : *Rod and Cone Dysplasia* (dysplasie des bâtonnets et des cônes)
- RD : *Rod Dysplasia* (dysplasie des bâtonnets)
- CRD : *Cone and Rod Dystrophy*. Il s'agit ici d'une forme clinique différente et plus récemment découverte, avec une cécité diurne précoce qui correspond à une atteinte primaire des cônes et une atteinte secondaire assez lente des bâtonnets. D'abord identifiée chez le Teckel à poils longs, cette forme est aussi décrite chez l'American Pitbull Terrier aux Etats-Unis [244].

La dégénérescence héréditaire des photorécepteurs est un vice rédhibitoire en ophtalmologie, il s'agit d'ailleurs du seul. Le problème est que le délai de recours est seulement de 30 jours alors que l'affection se déclare le plus souvent après plusieurs années.

Les atrophies progressives de la rétine sont des maladies homologues des rétinites pigmentaires humaines. Chez l'Homme, une soixantaine de gènes seraient impliqués dans les rétinites. En partant de l'hypothèse que des gènes identiques ou impliqués dans les mêmes voies métaboliques sont retrouvés dans le déterminisme génétique de ces affections homologues, l'espèce canine constitue d'ailleurs un excellent modèle spontané pour l'identification de régions chromosomiques puis de gènes impliqués à la fois dans les atrophies progressives de la rétine chez le chien et les rétinites pigmentaires chez l'Homme [302].

2. Epidémiologie

L'atrophie progressive de la rétine est une affection fréquente et bien décrite chez le chien. Elle concerne une centaine de races et se développe le plus souvent chez l'adulte [54]. Les Terriers n'expriment pas tous la même forme d'atrophie, il peut s'agir de dysplasie des photorécepteurs pour certains, de dystrophie pour d'autres.

Lors de dysplasie des photorécepteurs, la cécité est en général complète et précoce entre 1 et 5 ans d'âge. Les premières modifications oculaires sont bilatérales mais ne sont pas forcément synchrones ou symétriques, elles peuvent débuter dès le troisième mois de vie du chien. Lors de dystrophie des photorécepteurs, la cécité de nuit s'installe entre 1 et 5 ans et la cécité complète à partir de l'âge de 3 ans jusqu'à plus de 5 ans. Les modifications oculaires apparaissent plus tard que dans le cas de dysplasie, de 1 à plus de 3 ans. L'âge de l'animal lors de la consultation est donc important à prendre en compte [51].

Aucune prédisposition sexuelle n'est notée.

Dans le tableau 5, les principaux types d'atrophies progressives de la rétine sont explicités chez les Terriers atteints. L'existence d'un test génétique, s'il existe, est également indiquée en mentionnant le laboratoire qui le commercialise [14].

L'American Pitbull Terrier n'est cité que pour mémoire car la race n'est pas reconnue en France par la FCI. Il présente comme l'Irish Glen of Imaal Terrier une forme particulière d'APR avec apparition d'une cécité diurne due à l'atteinte primitive des cônes contrairement aux formes classiques d'APR qui affectent d'abord les bâtonnets [169, 173].

Tableau 5 : Principaux types d'atrophies progressives de la rétine décrites chez les Terriers et tests génétiques commercialisés. [14, 16, 159]

RACE	**AFFECTION**	**LABORATOIRE proposant un test génétique**
Australian Silky Terrier	Dégénérescence progressive des bâtonnets – cônes *(PRA-prcd)*	Genindexe Optigen (USA)
Yorkshire Terrier	Dégénérescence progressive des bâtonnets – cônes *PRA-prcd*	Optigen (USA)
Irish Glen of Imaal Terrier	Dystrophie des cônes – bâtonnets *(crd3)*	Optigen (USA)
American Pitbull Terrier (USA)	Dystrophie des cônes – bâtonnets *(crd2)*	Optigen (USA)

3. Etiologie

La majorité des atrophies progressives de la rétine chez le chien sont transmises sur un mode autosomique récessif à quelques exceptions près [54]. Chez les Terriers, l'anomalie est transmise de façon certaine sur le mode autosomique récessif chez le Yorkshire Terrier, le Silky Terrier et l'Irish Glen of Imaal Terrier [51, 115]. Lors de suspicion d'une telle affection, il peut donc être nécessaire de se renseigner sur les parents de l'animal mais surtout sur les autres animaux de la portée afin de savoir si plusieurs d'entre eux manifestent des symptômes similaires.

Dans le tableau 6, la localisation du gène impliqué dans l'affection ainsi que la mutation correspondante sont décrites. Le terme CFA (Canis Familaris) désigne le chromosome canin impliqué dans l'affection [14, 16, 173, 302].

Tableau 6 : Localisation du gène et identification de la mutation correspondante lors d'atrophie progressive de la rétine, par race de Terrier atteinte. [14, 16, 173, 302]

RACE	AFFECTION	GENE	MUTATION
Australian Silky Terrier	Dégénérescence progressive des bâtonnets – cônes (*PRA-prcd*)	PRCD (CFA9)	Mutation ponctuelle TGC – TAC (exon 1)
Yorkshire Terrier	Dégénérescence progressive des bâtonnets – cônes (*PRA-prcd*)	PRCD (CFA9)	Mutation ponctuelle TGC – TAC (exon 1)
Irish Glen of Imaal Terrier	Dystrophie des cônes – bâtonnets (*crd3*)	ADAM 9 (CFA 16)	Délétion de 20 kilobases

Seule la dégénérescence progressive des bâtonnets et des cônes chez le Yorkshire Terrier et l'Australian Silky Terrier (PRA-prcd) sera détaillée par la suite.

En 2006, le locus PRA-prcd a été identifié sur une région de 106 kilobases du chromosome 9 par Zangerl est ses collaborateurs. C'est dans cette région qu'un gène candidat d'expression rétinienne appelé PRCD, commun à l'Homme, au chien et à la souris, code pour une protéine du chien composée de 54 acides aminés. La mutation responsable de la dégénérescence progressive des cônes et des bâtonnets correspond à une transition d'une guanine en adénine au nucléotide 5 de la séquence codante de l'ADN rétinien. Cette mutation a été identifiée chez 23 races. Sous sa forme homozygote, une tyrosine est remplacée par une cystéine ce qui modifie la séquence de la protéine correspondante dont la fonction reste encore inconnue [16, 302].

Les mécanismes moléculaires de la maladie restent inconnus à ce jour mais la pathogénie est en partie élucidée. Lors d'APR-prcd, le forme d'apparition de la maladie est tardive due à une dégénérescence des couches externes de la rétine. En effet, les photorécepteurs se forment de manière normale mais le taux de renouvellement des segments externes des photorécepteurs est réduit et les photorécepteurs dégénèrent progressivement. Ceci conduit à une cécité nocturne bilatérale puis à une perte de vision diurne et enfin à une cécité totale puisque la dégénérescence concerne d'abord les bâtonnets puis les cônes et à terme la mort par apoptose de toutes les cellules de la neurorétine survient [54].

4. Symptômes rapportés par le propriétaire

Initialement une cécité nocturne est rapportée par le propriétaire. Celle-ci apparaît tardivement chez l'Australian Silky Terrier, à partir de 5 ans et plus. Chez le Yorkshire Terrier, deux formes de dystrophie des photorécepteurs sont décrites sur le plan chronologique. La première concerne l'apparition d'une cécité nocturne entre 4 et 8 mois alors que pour la seconde forme, les signes précoces ne sont identifiables qu'à partir de 6 ans et plus [51, 115] . L'animal voit bien à la lumière du jour mais il se cogne dès que la lumière baisse. Le déficit progresse la plupart du temps jusqu'à la cécité complète.

La pupille est anormalement dilatée dans des conditions d'éclairement intenses. Les propriétaires notent également souvent la brillance anormale du fond d'œil. Lors de cataracte associée, ce qui est fréquent lors d'APR avancée, c'est surtout celle-ci qui motive la consultation.

5. Examen clinique

La conduite qui vise au diagnostic doit être menée en prenant en compte les éléments évoqués précédemment (race, âge d'apparition des signes cliniques, symptômes décrits par le propriétaire, informations sur les autres chiens apparentés à l'animal en question etc.) sans pour autant négliger les précisions qu'apporte un examen clinique complet, soigné et rigoureux. On rappelle donc l'importance de réaliser d'abord un examen général de l'animal avant d'envisager l'examen oculaire.

On commence par observer le comportement du chien à distance puis des tests de vision sont réalisés en plaçant des obstacles devant l'animal et en faisant varier l'éclairage. Cette première approche permet de déterminer s'il y a présence d'une cécité, d'évaluer son degré et de savoir si elle est plutôt nocturne ou diurne.

L'évaluation des réflexes lors d'atrophie progressive de la rétine montre que le réflexe photomoteur est souvent anormal, soit absent soit lent. La pupille est en mydriase. Lors de cécité complète, le clignement à la menace est de plus absent.

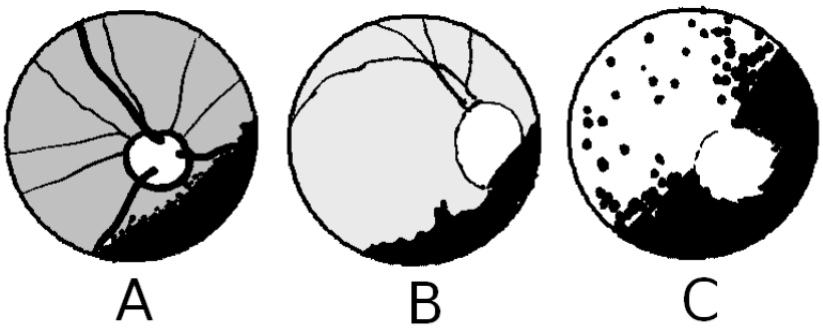
Un examen oculaire précis est ensuite entrepris. D'une manière générale, les signes ophtalmoscopiques visibles lors d'atrophie progressive de la rétine se caractérisent par des lésions non inflammatoires, bilatérales avec une symétrie variable mais souvent marquée, évolutives.

Le diagnostic de l'atrophie progressive de la rétine peut se faire par un examen du fond d'œil. Le plus couramment les cabinets vétérinaires disposent d'un ophtalmoscope direct : on règle la puissance dioptrique permettant d'observer le fond d'œil (0 δ) sur le disque de Rekoss qui permet d'interposer des lentilles. L'ophtalmoscope indirect est plus coûteux mais néanmoins la qualité de l'observation est bien supérieure, on utilise des lentilles de 20 ou 30 δ [76].

L'aspect du fond d'œil à l'ophtalmoscopie est considéré comme classique de l'APR, avec une diminution de la vascularisation rétinienne (le calibre des artères notamment est diminué) et l'apparition d'une granularité puis d'une hyperréflexion d'une partie du tapis choroïdien ce qui donne un fond d'œil anormalement brillant. Cette hyperréflexion est consécutive à l'amincissement de la rétine nerveuse qui est localisée chez la plupart des races en périphérie du tapis dans les cas débutants [54].

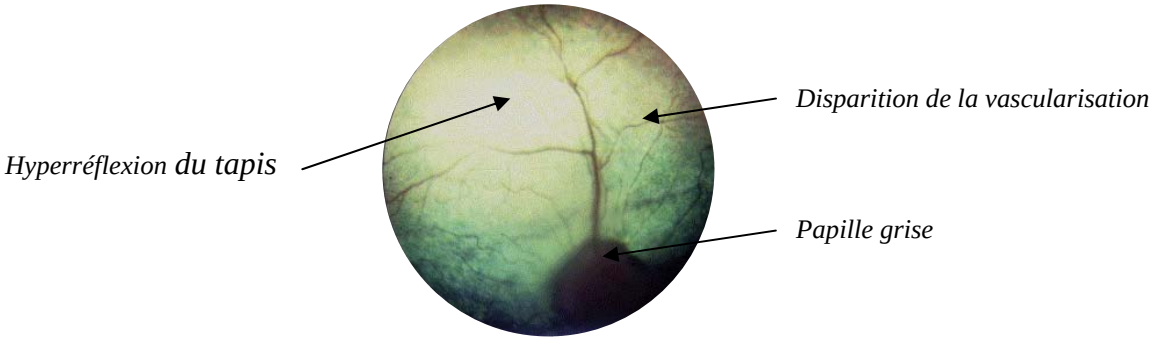
Dans les stades plus évolués (Figure 2 et 3), l'hyperréflexion progresse en quelques mois de façon centripète et se généralise. En parallèle ceci s'accompagne d'une décoloration progressive avec des stries ou des plages décolorées dans la zone sans tapis. Des migrations pigmentaires peuvent également être visibles. Le stade terminal, qui est inévitable, correspond à l'atrophie de la papille qui apparaît pâle, grise avec des contours et une forme modifiés signant une démyélinisation. La vascularisation disparaît presque complètement. La cécité est alors complète. La progression des lésions se fait plus rapidement chez les jeunes chiens. La cataracte secondaire est de règle chez le Yorkshire Terrier et très fréquente en fin d'évolution chez le Silky Terrier [51, 53].

Figure 2 : Schématisation de fonds d'œil chez le chien. [53]



A : Fond d'œil normal
B : Fond d'œil présentant les premiers signes d'APR
C : Fond d'œil à un stade avancé d'APR

Figure 3 : Forme évoluée (cécité complète) d'atrophie progressive de la rétine chez un chien mâle de 6 ans. [53]



6. Examens complémentaires

Le recours à l'électrorétinographie ou l'utilisation d'un test génétique sont des examens complémentaires dont le praticien peut avoir recours pour confirmer sa suspicion clinique d'APR.

a. Electrorétinographie

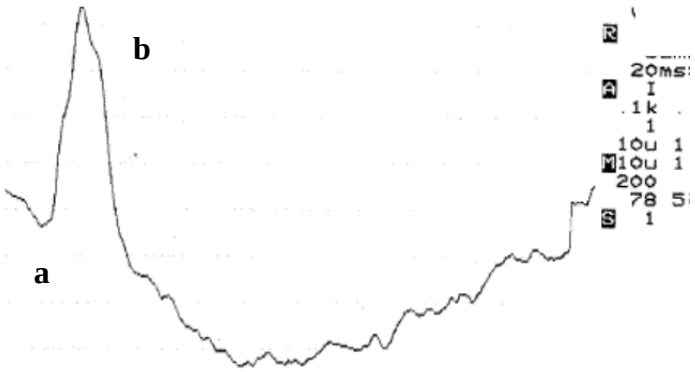
L'électrorétinographie est un test de l'activité électrique de la rétine qui permet un diagnostic plus précoce que l'ophtalmoscopie. Lors de cataracte associée, du fait du trouble des milieux, l'examen du fond d'œil est quasiment impossible, l'électrorétinographie apparaît alors comme une alternative. Cet examen consiste à enregistrer les réponses électriques de la rétine sous l'effet d'une stimulation lumineuse délivrée par un flash [54, 247].

Cet examen se réalise sous anesthésie générale, pendant une quarantaine de minutes. Il faut que les yeux de l'animal soient en mydriase et que les paupières soient fixées. Les électrodes d'enregistrement sont placées au niveau du limbe (électrode active) et au niveau de la jonction temporo-auriculaire (électrode de référence). L'électrode de masse est située en région interscapulaire. Par ailleurs, il est possible d'explorer séparément le système des bâtonnets et le système des cônes. Dans des conditions scotopiques (à l'obscurité), le fonctionnement du système des bâtonnets est exploré alors que dans les conditions photopiques (en ambiance lumineuse) c'est le système des cônes qui est étudié [245].

Sur un électrorétinogramme (ERG) normal (Figure 4), on obtient un tracé triphasique avec trois ondes dont on étudie l'amplitude et le temps de culmination. Les amplitudes correspondent au nombre de photorécepteurs stimulés (onde b) ou au nombre de photorécepteurs stimulés et qui répondent (onde a). Les temps de culmination renseignent sur le fonctionnement des cellules stimulées. L'onde c traduit l'activité de l'épithélium pigmentaire, elle est difficilement interprétable [245].

Lors d'APR débutante, on note essentiellement sur l'ERG une diminution d'amplitude des ondes a et b consécutives à l'atteinte des bâtonnets. Les modifications s'aggravent avec le temps et lors de forme grave, en relation avec l'atteinte des cônes : l'ERG devient plat [60].

Figure 4 : ERG normal obtenu sur un Yorkshire Terrier sain. [280]



b. Test génétique

Les tests ADN sont et seront de plus en plus utilisés pour détecter les affections héréditaires. Face à un animal appartenant à l'une des races citées, pour lequel le propriétaire rapporte une cécité nocturne qui apparaît généralement entre 1 et 5 ans, un test génétique peut être proposé pour confirmer une suspicion clinique d'atrophie progressive de la rétine. Les tests utilisés sont des tests directs, fondés sur l'identification de l'allèle muté responsable de la maladie [14].

L'échantillon doit être envoyé au laboratoire commercialisant le test de l'APR-prcd (Genindexe pour le Silky Terrier, Optigen pour le Yorkshire Terrier). Si le résultat revient négatif, l'animal n'est pas atteint mais une autre cause génétique dont la mutation n'a pas été identifiée peut-être responsable des symptômes cliniques de type APR chez la race en question [14].

7. Diagnostic différentiel

Il faut prendre en compte toutes les autres causes de cécité notamment la dysplasie de la rétine, le glaucome évolué, la cataracte congénitale.

8. Pronostic et traitement

Le pronostic est réservé, voire mauvais compte tenu du fait que toutes les formes de dégénérescences des photorécepteurs aboutissent à la cécité, généralement bilatérale. [247]

Il n'y a aucun traitement décrit à ce jour.

L'atrophie progressive de la rétine est une affection autosomique récessive rencontrée chez une centaine de races incluant le Yorkshire Terrier, l'Australian Silky Terrier et l'Irish Glen of Imaal Terrier. Elle correspond à une dégénérescence héréditaire des photorécepteurs conduisant peu à peu à une cécité. L'épidémiologie, la classification et les manifestations cliniques de l'APR peuvent varier en fonction des races. Classiquement elle débute chez des chiens jeunes adultes qui ont des difficultés à se déplacer et se heurtent aux objets en milieu inconnu ou lors d'une diminution de la luminosité. Un examen oculaire approfondi permet le plus souvent de soupçonner l'affection, l'examen du fond d'œil révélant une diminution de la vascularisation rétinienne et une granularité ou une hyperréflexion du tapis choroïdien. L'électrorétinographie est l'examen complémentaire de choix pour confirmer la maladie. Le pronostic est réservé compte tenu du caractère bilatéral de l'affection et de l'absence de traitement. Une mutation au niveau du gène PRCD a été identifiée permettant la commercialisation d'un test génétique utile pour le diagnostic ou le dépistage de la maladie.

B. Cataracte héréditaire

1. Définitions

La pathologie du cristallin concerne essentiellement ses anomalies de structure et de position. Toute lésion du cristallin est potentiellement responsable de cécité, ce qui explique l'importance que lui accordent les ophtalmologistes. La cataracte correspond à une opacification de tout ou partie du cristallin [20].

Le cristallin est une structure lenticulaire biconvexe qui contribue pour un tiers à la convergence de l'axe optique. L'axe du cristallin est centré sur celui du bulbe de l'œil. La substance cristallinienne est faite de fibres primaires qui constituent le noyau dense du cristallin et de fibres secondaires, en périphérie, formant le cortex. La circonférence du cristallin est quasi circulaire, on parle d'équateur. C'est à ce niveau que s'insèrent les fibres zonulaires responsables de la suspension du cristallin [183]. Le cristallin est avasculaire et transparent grâce à l'architecture et à la solubilité des protéines qui le composent. Il est également relativement pauvre en eau (65%), celle-ci diffuse passivement grâce à un gradient ionique assuré par une pompe sodium/potassium. Toute perturbation dans le fonctionnement de cette pompe s'accompagne d'une perte de transparence, il en est de même lors d'une augmentation de protéines insolubles type albumine : on note alors l'apparition d'une cataracte [20].

La classification des cataractes peut se faire selon la cause (héréditaire, associée à des maladies générales, toxiques, traumatiques, séniles), selon la topographie, selon l'âge d'apparition (congénitale, juvénile, sénile), ou encore selon l'aspect évolutif. Nous envisagerons par la suite les cataractes héréditaires qui sont les plus fréquentes (53,9% à 89,2% des cas) [88]. Elles correspondent le plus souvent à des cataractes juvéniles survenant habituellement entre 6 mois et 3 ans. Pour qu'une cataracte soit considérée comme probablement à déterminisme héréditaire, il faut qu'elle réponde à certains critères à savoir [20] :

- Être bilatérale.
- Avoir une fréquence accrue dans la race en question.
- Avoir un aspect topographique typique, évoquant une cataracte héréditaire dans une autre race.

Rappelons également que certaines cataractes progressives bilatérales apparaissent secondairement à l'évolution de maladies rétiniennes héréditaires telles que l'atrophie progressive de la rétine, évoquée précédemment [59]. Cette complication s'expliquerait par la libération de dialdéhydes hydrosolubles lors de dégénérescence des photorécepteurs : après leur diffusion dans le vitré, ces molécules auraient un effet toxique sur le cristallin à l'origine de son opacification [20].

2. Epidémiologie

La cataracte héréditaire est une affection fréquente chez le chien que l'on retrouve chez de nombreux Terriers. Une étude menée en Amérique du Nord de 1964 à 2003 estime la fréquence de l'affection chez différentes races [110]. Pour la plupart des races atteintes, le tableau 7 récapitule l'âge d'apparition des premiers symptômes, la localisation initiale des lésions et la prévalence de la maladie. Aucune prédisposition sexuelle n'est notée.

Tableau 7 : Cataractes héréditaires chez les Terriers. [20, 51, 52, 110, 228]

RACE	AGE D'APPARITION	LOCALISATION INITIALE	PREVALENCE
Bedlington Terrier	3 mois à 2 ans	Postérieure sous-capsulaire	8,5%
Border Terrier	3 à 4 ans	Postérieure sous capsulaire	
Cairn Terrier	2 ans Après 6 ans	Corticale postérieure Corticale antérieure	3,9%
Fox Terrier - à poils durs - à poils lisses	1 à 6 ans	Corticale	 4,9% 11,7%
Kerry Blue Terrier	Avant 2 ans	Corticale postérieure	2,6%
Manchester Terrier	5 ans	Postérieur sous capsulaire	3,8%
Lakeland Terrier	1 an	Postérieure sous-capsulaire	7,5%
Norfolk Terrier	5 ans	Postérieure sous capsulaire	
Norwich Terrier	6 mois à 2 ans	Postérieure sous-capsulaire	4%
Silky Terrier	4 à 5 ans	Postérieure sous-capsulaire Corticale supérieure	10,3%
Staffordshire Bull Terrier	Possible dès 8 semaines, avant 1 an	Nucléaire et sutures	
Welsh Terrier	2 ans	Postérieure sous-capsulaire	5,1%
West Highland White Terrier	Avant 1 an	Corticale postérieure (sutures)	2,7%
Yorkshire Terrier	Dès 5 ans	Corticale supérieure	4,3%

3. Etiologie

Le mode de transmission autosomique récessif est connu de manière certaine pour le Staffordshire Bull Terrier [24]. Il est autosomique récessif présumé chez la plupart des autres Terriers. Cette certitude repose sur l'identification du gène incriminé dans la transmission de la maladie. La mutation responsable de la maladie se situe au niveau du gène HSF4.

Le premier cas rapporté de cataracte héréditaire chez le Staffordshire Bull Terrier a été décrit au Royaume Uni en 1976. De nombreux gènes sont impliqués dans le développement de formes de cataracte cliniquement similaires chez l'Homme et le chien. Grâce au séquençage du génome canin, il a été possible d'envisager une approche du gène candidat pour la cataracte chez le Staffordshire Bull Terrier. Une vingtaine de gènes ont été étudiés et une mutation au niveau du chromosome 5, sur le gène HSF4, a été mise en évidence chez les chiens atteints en 2006 par Mellersh et ses collaborateurs. Il s'agit d'une addition de cytosine au niveau de l'exon 9 responsable de l'apparition d'un codon STOP prématuré et donc d'une altération de la protéine fonctionnelle. [197]

4. Symptômes rapportés par le propriétaire

La traduction clinique de la cataracte à un stade assez avancé, est bien connue : le cristallin s'opacifie avec une couleur bleue caractéristique, ceci constitue le principal motif de consultation. Parfois, le propriétaire peut aussi remarquer que le chien se cogne contre des objets, ou bien qu'il est désorienté dans un environnement inconnu.

Les cataractes héréditaires évoluent généralement sur plusieurs années. La perte de vision est progressive et directement corrélée à la quantité de lumière que le cristallin laisse passer jusqu'à la rétine si bien que l'animal peut s'habituer progressivement à une baisse de sa vision sans que le propriétaire ne le remarque au début. Par ailleurs, ce sont souvent de jeunes chiens, de quelques mois à trois ans et plus, qui sont candidats à la cataracte héréditaire et les propriétaires associent plutôt cette affection à un âge avancé de l'animal. Chez le Staffordshire Bull Terrier, la maladie apparait à quelques mois et progresse rapidement, la cécité est en général complète à 3 ans. C'est donc souvent au vétérinaire de repérer les anomalies oculaires le plus tôt possible chez de jeunes animaux, lors de la consultation vaccinale par exemple. [88]

5. Examen clinique

Le diagnostic de cataracte est souvent vite établi lors d'opacification du cristallin. Néanmoins, il est important de pouvoir déterminer la cause sous-jacente. Lors d'une cataracte à déterminisme génétique, cela repose en grande partie sur l'épidémiologie (race, âge d'apparition) et la localisation initiale des lésions. Pour cela, un examen oculaire soigné doit être réalisé après l'examen clinique général. Il est d'abord important d'évaluer le comportement du chien en salle de consultation car dans un environnement inconnu, l'animal atteint de cataracte aura tendance à se cogner davantage.

La plupart du temps, une cataracte héréditaire est bilatérale et approximativement symétrique dans les deux yeux. Avant tout dilatation pupillaire, il est nécessaire d'évaluer la fonction visuelle en explorant les réflexes de clignement à la menace et de réflexes photomoteurs directs et indirects qui peuvent être diminués voire absents dans les cas très avancés.

L'examen à l'ophtalmoscope direct avec une lentille de 8 à 12 δ permet de localiser la cataracte, au moins partiellement. On utilise les images de Purkinje Sanson afin d'identifier les différents plans successifs que sont la cornée, la capsule antérieure et la capsule postérieure du cristallin [183]. Généralement lors de cataracte héréditaire, l'opacité cristallinienne est sous capsulaire postérieure ou corticale avec de petites vacuoles qui s'étendent ensuite à l'ensemble du cortex puis au noyau [52].

L'examen au biomicroscope se fait avant et après la dilatation de la pupille avec du tropicamide 1%, en notant le temps nécessaire à l'obtention de la mydriase qui est habituellement de 15 minutes. Les structures oculaires sont ensuite examinées une à une, en particulier le cristallin.

Le cristallin est la structure du segment antérieur la plus difficile à examiner en biomicroscopie. En effet, son épaisseur importante nécessite une mise au point permanente pour en observer les différentes couches. L'examen se fait au travers d'une pupille dilatée, en utilisant tour à tour l'illumination diffuse, l'illumination directe (fente large afin de voir la face antérieure du cristallin et fente étroite pour visualiser la face postérieur) et la rétro-illumination directe et indirecte en jouant sur la puissance de l'éclairage. Le phénomène de rétro-illumination permet de préciser la localisation anatomique des zones cataractées. Cette étape est très importante surtout dans le cas des cataractes débutantes. En effet, la localisation initiale peut renseigner sur l'étiologie de la cataracte (tableau 7) ainsi que sur l'aspect évolutif. Concernant le Staffordshire Bull Terrier, le biomicroscope révèle une localisation en région centrale du cristallin avec de petites zones d'opacité sombre, le cortex est initialement clair, on qualifie l'aspect de cette cataracte de « lamellaire » (Figure 5). L'évolution se fait de manière progressive et symétrique, la cataracte devient mature en 2 ou 3 ans (Figures 6 et 7). Notons enfin que lorsque le cristallin est totalement blanc, la cataracte est totale (ou dite mature), elle empêche la vision et toute observation ophtalmoscopique. Le diagnostic de cataracte héréditaire est dans ce cas impossible. [20, 59, 76, 183, 197, 228]

Figure 5 : Cataracte immature chez un Staffordshire Bull Terrier de 1 an, vue au biomicroscope après application d'un mydriatique. [197]

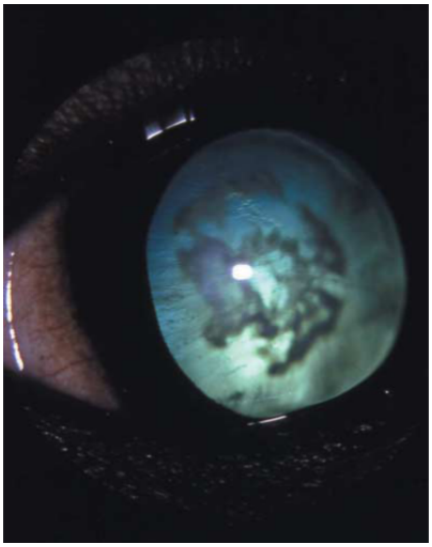


Figure 6 : Cataracte en développement chez un Staffordshire Bull Terrier de 2 ans, vue au biomicroscope après application d'un mydriatique. [197]

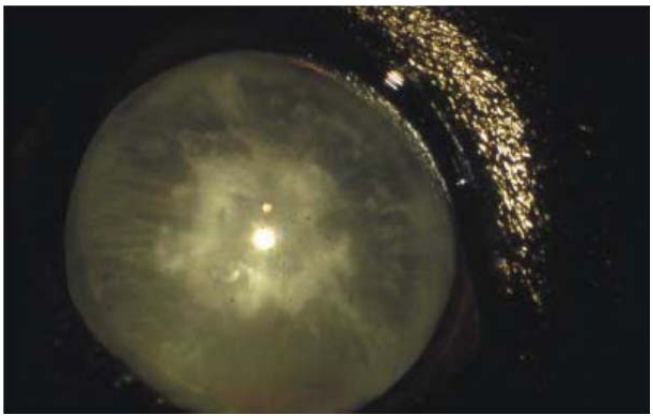
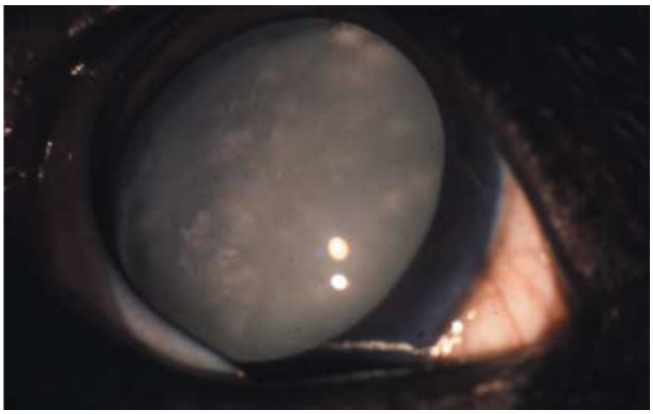


Figure 7 : Cataracte mature chez un Staffordshire Bull Terrier de 3,5 ans, vue au biomicroscope après application d'un mydriatique. [197]



6. Examens complémentaires

Lorsque le diagnostic de cataracte héréditaire est établi, l'examen clinique doit être approfondi et certains examens complémentaires doivent être entrepris afin de prendre une décision en faveur ou non d'un traitement chirurgical.

a. Examens à réaliser en vue d'une décision chirurgicale [20, 38, 76, 88, 195]

Si la cataracte est incomplète, il est possible d'examiner le fond d'œil et éventuellement d'observer les lésions associées de la rétine. Si l'ophtalmoscopie est impossible, il est impératif de s'assurer du caractère fonctionnel de la rétine et l'électrorétinogramme est l'examen de choix pour vérifier son intégrité. En effet, les chiens souffrant de cataracte héréditaire associée à une rétinopathie ne peuvent pas être traités chirurgicalement.

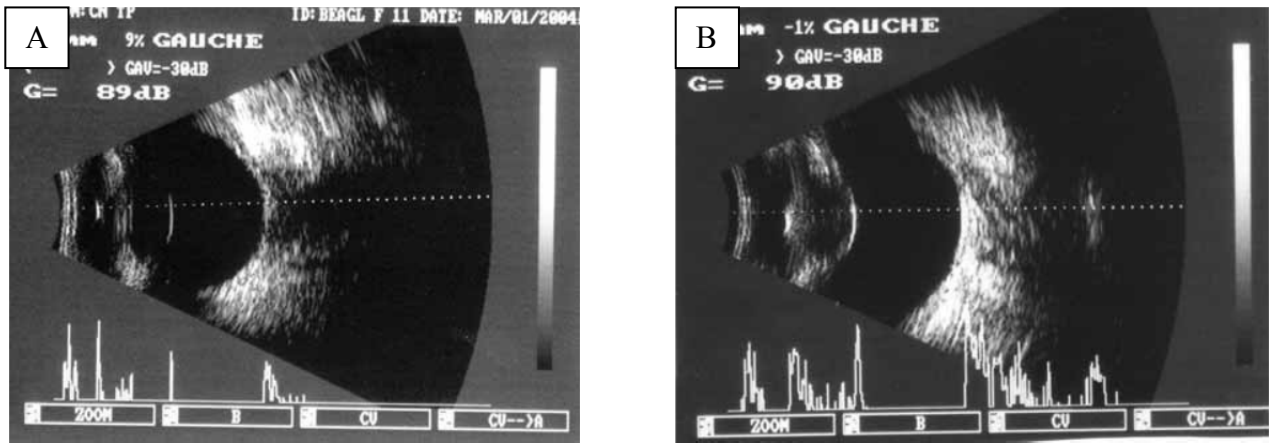
La tonométrie permet d'identifier une uvéite sous-jacente lors d'hypotension. Elle permet également de détecter une hypertension intra-oculaire sans signes cliniques. Il faut s'abstenir d'opérer un chien dont la pression intra-oculaire est inférieure à 10 mmHg ou lors de glaucome.

La gonioscopie est un moyen d'exploration de l'angle irido-cornéen qui, s'il présente des malformations, prédispose au glaucome et contre-indique la chirurgie.

L'échographie oculaire est de plus en plus utilisée lors d'opacité du cristallin. C'est une méthode non invasive de l'œil qui a fait ses preuves en termes de diagnostic et d'innocuité. L'utilisation d'une sonde de 10 MHz permet d'abord une étude générale des anomalies oculaires alors qu'une sonde courte focale de haute résolution de 20 MHz permet d'obtenir un examen beaucoup plus fin, en particulier de la structure du cristallin. L'œil à examiner est anesthésié avec un collyre. La sonde est enduite de gel échographique et posée sur la cornée, perpendiculairement à l'axe sagittal, cette voie d'abord transcornéenne est la plus utilisée en ophtalmologie. Les principaux intérêts de cet examen complémentaire lors de cataracte sont les suivants :

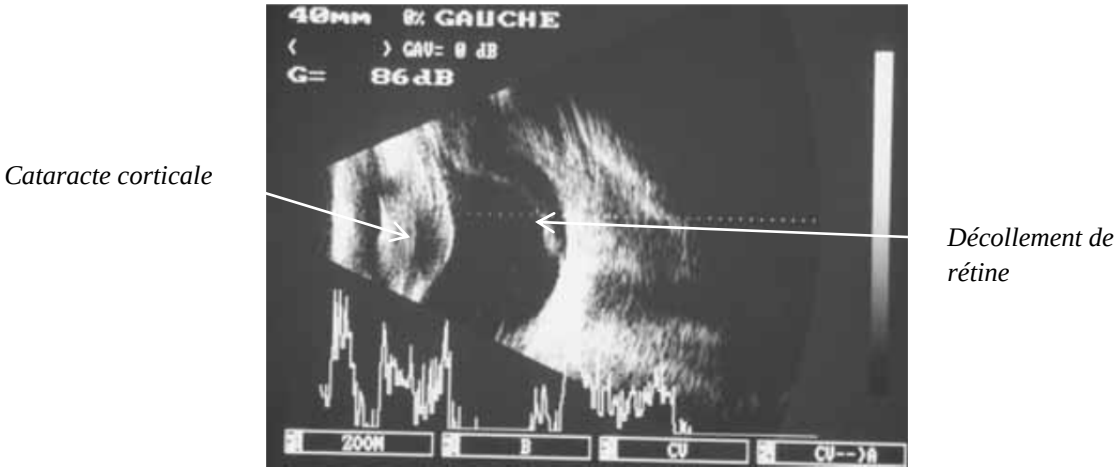
- Déterminer la localisation des lésions : Le cristallin apparaît plus échogène au niveau des zones lésées. Lors de cataracte corticale, l'augmentation d'échogénicité touche principalement les capsules et lors de cataracte nucléaire, c'est le noyau qui apparaît plus échogène et plus épais (Figure 8).
- Déterminer le stade de la maladie : La vitesse des ultrasons diminue par atténuation lors de perte de transparence du cristallin. Le coefficient d'absorption du cristallin cataracté est donc supérieur à celui d'un cristallin sain. Lors d'un stade débutant, l'hyperéchogénicité sera localisée et modérée alors que lors d'un stade plus avancé, l'hyperéchoginicité est homogène, diffuse avec parfois la présence d'échos concentriques. Enfin lorsque la cataracte est très avancée, il peut y avoir présence d'un cône d'ombre dû à la forte absorption des ultrasons.

Figure 8 : Echographie oculaire chez deux chiens : cristallin normal (A), cataracte corticale (B). [38]



– L'échographie est enfin incontournable lors d'un bilan pré-opératoire de chirurgie de la cataracte. Elle permet de visualiser certaines anomalies du segment postérieur telles que le décollement de rétine (Figure 9) ou des anomalies vitréennes qui sont aussi des contre-indications à la chirurgie.

Figure 9 : Echographie oculaire chez un chien : cataracte corticale supérieure associée à un décollement de rétine. [38]



b. Test génétique

Un test ADN est commercialisé par le laboratoire Antagene pour le Staffordshire Bull Terrier. Il s'agit d'un test direct qui recherche la mutation du gène HSF4. Il peut confirmer la suspicion clinique de cataracte héréditaire par un vétérinaire ou déterminer le statut (sain, porteur ou atteint) d'un chien destiné à la reproduction. Quelques données sont disponibles concernant la prévalence de la maladie chez les animaux testés par le laboratoire (Annexe 2).

7. Diagnostic différentiel

Toute cataracte n'est pas d'origine génétique. Il est donc nécessaire d'exclure les autres causes classiques telles que le diabète, un traumatisme, une tumeur intraoculaire ou une uvéite chronique. [20]

8. Pronostic et traitement [20, 52]

L'évolution d'une cataracte héréditaire se fait toujours, à plus ou moins long terme, vers une cécité complète. Lorsque les cataractes sont stables ou progressent très lentement, une intervention chirurgicale ne se justifie pas, car la vision est peu altérée. Dans les autres cas, lorsque les examens complémentaires ne révèlent pas de contre-indications, l'opération chirurgicale est souhaitable pour conserver la vision. La chirurgie se pratique idéalement au stade immature tardif ou mature précoce. Au stade hypermature, le cristallin est trop dur et on s'expose à des risques accrus de complications post-opératoires.

Le procédé de choix consiste en une technique extra-capsulaire correspondant au retrait du cristallin au travers d'un volet capsulaire antérieur. La phaecoémulsification permet une fragmentation du cristallin grâce aux ultrasons. Il est possible de substituer au cristallin extrait un implant qui va permettre de compenser l'hypermétropie engendrée par l'opération et de limiter la rétraction du sac cristallinien. La récupération visuelle après l'intervention est généralement excellente mais certaines complications retardées peuvent survenir comme un glaucome dans les 6 à 12 mois suivant l'opération (9 à 17% des cas), une cataracte secondaire chez les jeunes chiens ou un décollement de rétine.

La cataracte héréditaire est une affection autosomique récessive rencontrée chez un certain nombre de Terriers. La maladie se manifeste dans les premières années de vie du chien, elle est généralement bilatérale et l'aspect topographique des lésions est typique au sein d'une race. L'évolution vers la cécité se fait sur plusieurs années et est corrélée à l'opacification du cristallin. Le diagnostic est clinique mais des examens complémentaires sont nécessaires en vue d'un traitement chirurgical. L'identification d'une mutation sur le gène HSF4 a permis d'aboutir à la commercialisation d'un test génétique chez le Staffordshire Terrier Américain, son principal intérêt est le dépistage d'animaux porteurs ou malades.

C. Luxation primaire du cristallin

1. Définitions [20, 51, 52]

La luxation du cristallin correspond à un déplacement partiel (subluxation) ou complet du cristallin hors d**e** la fosse patellaire. Le cristallin peut être luxé crânialement, caudalement ou resté en place (Figure 10). C'est une affection douloureuse et grave du fait de ses complications qui peuvent être responsables de cécité.

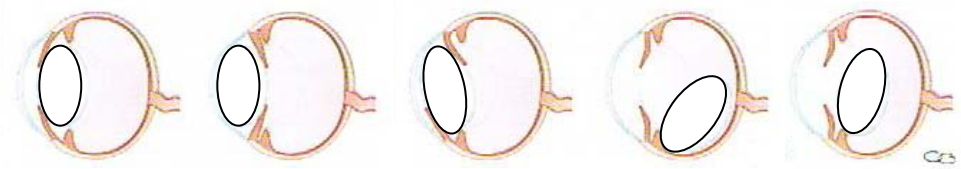
La luxation est qualifiée de « primaire » lorsqu'elle est due à une dystrophie ou à une dégénérescence héréditaire de la zonule de Zinn : les fibres se rompent sur leur trajet, en nombre plus ou moins important. Par rapport à la subluxation, la luxation implique une rupture complète des fibres. Ce type de luxation peut aussi être congénital, c'est alors une anomalie due à une dysplasie ou à une absence des fibres zonulaires à la naissance. Les causes avancées pour expliquer la luxation primaire du cristallin chez les races de Terriers concernées sont les suivantes :

- Le cristallin est globuleux et de grand diamètre (11-12 mm) avec un axe antéro-postérieur de 8-9 mm responsable d'une tension zonulaire importante.
- Les fibres zonulaires sont aberrantes avec une perte de l'organisation des fibrilles qui le composent.
- Il y a un défaut de fabrication du matériel zonulaire qui s'accompagne d'une collagénisation des fibres de la zonule et donc d'une modification de ses propriétés mécaniques.
- Des élévations occasionnelles de la pression intra-oculaire sont susceptibles de fragiliser la zonule.

La luxation est qualifiée de « secondaire » lorsqu'elle est consécutive à des affections oculaires héréditaires comme un glaucome primaire, une cataracte, une uvéite ou une dégénérescence rétinienne.

Il existe également d'autres causes acquises de luxation du cristallin (traumatisme, vieillissement, tumeurs).

Figure 10 : Anomalies de position du cristallin. [51]



Luxation en place — *Luxation antérieure* — *Luxation à cheval* — *Luxation postérieure* — *Subluxation*

2. Epidémiologie

La luxation primaire du cristallin est rapportée chez de nombreuses races mais elle est tout particulièrement fréquente chez les Terriers et leurs croisements [74]. Une étude en Grande Bretagne dans les années 80, a montré que l'affection touche surtout le Jack Russell Terrier alors qu'en France il s'agissait surtout du Fox Terrier à poils lisses ou à poils durs. [59, 251]

C'est une affection de l'âge adulte, bilatérale et assez souvent symétrique qui affecte de la même façon les mâles et les femelles. On la rencontre le plus souvent entre 3 et 8 ans avec un pic à 4-5 ans. [116]

Dans le tableau 8, les différentes races de Terriers à luxation primaire héréditaire du cristallin sont énumérées.

Tableau 8 : Terriers à luxation primaire héréditaire du cristallin.
[51, 52, 59, 74, 75, 115, 116, 250, 251]

RACE
Bull Terrier
Bull Terrier Miniature
Cairn Terrier
Dandie Dinmont Terrier
Fox Terrier
Jagdterrier
Kerry Blue Terrier
Jack Russell Terrier
Lakeland Terrier
Manchester Terrier
Norfolk Terrier
Norwich Terrier
Parson Russell Terrier
Sealyham Terrier
Scottish Terrier
Skye Terrier
Welsh Terrier
West Highland White Terrier
Yorkshire Terrier

3. Etiologie

La luxation primaire du cristallin est une affection rencontrée principalement chez les Terriers. Une transmission autosomique récessive est suggérée. De nombreuses études ont cherché à identifier la mutation responsable de l'affection. En 2007, l'équipe de Sargan localise la mutation grâce à l'analyse de microsatellites sur une région centrale du chromosome 3 de 5,5 Mb. Cela concerne le Bull Terrier Miniature et le Lancashire Heeler qui est une race de Terrier non reconnue par la FCI. Une fois la région identifiée chez ces deux races, une localisation identique a été recherchée chez d'autres Terriers (Parson Russell Terrier et Jack Russell Terrier). La région identifiée comporte au total 33 gènes. L'hypothèse la plus probable repose sur la survenue d'une mutation causale très ancienne, chez un ancêtre commun à toutes ces races apparentées. [250]

En 2010, la substitution d'une guanine par une cytosine dans l'intron 10 du gène ADAMTS17 est identifiée par Farias et ses collaborateurs chez trois races atteintes de luxation primaire du cristallin: le Bull Terrier Miniature, le Jack Russell Terrier et le Lancashire Heeler. [95]

En 2011, 14 autres races sont identifiées porteuses de la mutation dont 7 races de Terriers reconnus par la FCI (Tableau 9). La majorité des individus atteints cliniquement de luxation du cristallin sont homozygotes pour la mutation ce qui confirmerait un mode de transmission autosomique récessif de la maladie mais 3 chiens sur les 121 que comporte l'étude sont hétérozygotes. En conséquence, l'hétérozygotie pourrait augmenter le risque d'être atteint ou d'autres mutations pourraient également intervenir dans le déterminisme génétique de l'affection. [116]

Tableau 9 : Terriers atteints de luxation primaire du cristallin, chez qui la mutation du gène ADAMTS17 a été identifiée. [95, 116]

RACE	**LABORATOIRES proposant un test génétique**
Bull Terrier Miniature	Antagene
Jack Russell Terrier	Antagene
Jagdterrier	Antagene
Fox Terrier à poils durs	Antagene
Fox Terrier Toy	Animal Health Trust
Parson Russell Terrier	Antagene
Sealyham Terrier	Animal Health Trust
Welsh Terrier	Animal Health Trust
Yorkshire Terrier	Animal Health Trust

4. Symptômes rapportés par le propriétaire

Bien souvent, les propriétaires relatent une modification brutale de l'aspect de l'œil et parfois du comportement de leur chien, comme un port de tête modifié ou une altération du comportement visuel. Parfois certains signes fonctionnels sont également présents, en particulier lorsque l'affection est hypertensive. Ils peuvent se manifester par de la douleur avec du blépharospasme ou un animal qui se frotte l'œil, un larmoiement ou encore une photophobie. [20]

5. Examen clinique [52, 59, 236, 251]

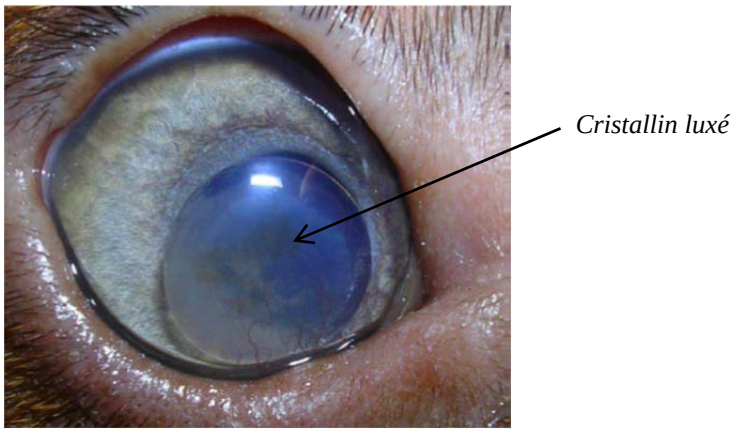
Le diagnostic de l'affection doit être le plus précoce possible pour garantir le succès du traitement chirurgical et éviter d'aboutir à une cécité de l'œil atteint. Etant donné que la luxation primaire du cristallin est liée à une anomalie constitutive, l'observation attentive de l'œil adelphe est indispensable.

L'examen débute par l'évaluation de la fonction visuelle via l'étude des réflexes de clignement à la menace et photomoteurs directs et indirects, ceux-ci pouvant être ralentis ou abolis lors d'une affection oculaire hypertensive.

Ensuite on s'attache à rechercher des signes directs de la luxation. Pour cela, le cristallin doit être observé afin de déterminer sa position. L'examen direct avec une bonne source de lumière permet le plus souvent de voir le cristallin luxé dans la chambre antérieure qui apparaît comme une lentille en avant de l'iris. Lors de luxation à cheval sur l'iris, il y a une déformation de la pupille et apparition d'une irido-cyclite. La dilatation du cristallin permet parfois d'observer le cristallin qui a basculé dans le vitré ou de voir le croissant aphaque (le plus souvent en zone dorso-latérale) qui correspond à l'aire pupillaire sans cristallin. L'examen du segment antérieur avec la lampe à fente ainsi que les images de Purkinje Sanson montrent que le parallélisme habituel entre les deux arcs de cercles que sont la cornée et la capsule antérieure n'est plus respecté ce qui indique une bascule, antérieure ou postérieure, du cristallin. Lors de luxation antérieure, il y a une diminution de l'intervalle entre la cornée et la chambre antérieure, à l'inverse l'intervalle est augmenté lors de luxation postérieure.

Les signes indirects sont parfois importants à déceler. En effet, l'iridodonésis qui correspond à un léger tremblement de l'iris peut-être un signe d'appel d'une subluxation jusqu'à un an avant la luxation vraie. Parfois, le cristallin luxé crânialement irrite l'endothélium cornéen ce qui engendre un œdème, généralement central, et une perte de transparence de la cornée (Figure 11). Enfin, le ligament hyaloïdo-capsulaire étant très résistant, il peut entrainer le vitré dans la chambre antérieure lors de luxation du cristallin et être à l'origine d'un bloc pupillaire générateur d'hypertension.

Figure 11 : Observation au biomicroscope d'une luxation antérieure du cristallin sur un chien de 9 mois. [251]



La circonférence du cristallin et l'œdème central de la cornée donnent un reflet bleu à l'œil. On note également la présence d'une néovascularisation.

Pour résumer les signes à rechercher sont les suivants [52] :

- Lors de subluxation, un seul des trois signes suivants permet d'établir le diagnostic : iridodonésis, apparition d'un croissant aphaque, flammèches de vitré dans la chambre antérieure.
- Lors de luxation du cristallin dans la chambre antérieure (ce qui constitue la majorité des cas) : il y a un œdème de la cornée souvent associé à un glaucome, les deuxième et troisième images de Purkinje Sanson sont rapprochées de la première.
- Lors de luxation à cheval sur l'iris : les manifestations d'hypertension sont marquées.
- Lorsque de luxation postérieure, le cristallin migre dans le vitré : il devient invisible, le déclenchement de glaucome secondaire est plus rare dans ce cas.

6. Examens complémentaires

L'examen clinique permet parfois de caractériser rapidement une luxation du cristallin. Toutefois certains examens complémentaires peuvent s'avérer nécessaires comme par exemple la tonométrie, la gonioscopie ou l'échographie oculaire afin d'évaluer les complications de l'affection ou bien en vue d'une décision chirurgicale.

a. Tonométrie

Le glaucome secondaire à la luxation du cristallin est une complication fréquente, surtout lors de luxation antérieure ou de luxation à cheval car le cristallin luxé ferme l'ouverture pupillaire et empêche le passage de l'humeur aqueuse dans la chambre antérieure. La mesure de la pression intra-oculaire s'effectue sur les deux yeux après anesthésie locale. Lors d'élévation importante (45-50 mmHg), cette pression s'accompagne des symptômes classiques du glaucome (dilatation des vaisseaux épiscléraux, dilatation de la pupille, infiltration vasculaire périphérique du stroma cornéen). [20]

b. Gonioscopie

Il s'agit d'un examen indiqué chaque fois que, sur un glaucome unilatéral, on veut explorer l'œil adelphe à la recherche d'une prédisposition au glaucome. Il est réalisable lorsque la cornée est transparente. Il peut indiquer une fermeture préexistante de l'angle irido-cornéen ou un ligament pectiné dysplasique à l'origine d'un glaucome primaire. [52]

c. Echographie oculaire

L'échographie permet notamment lors d'œdème de la cornée ou lors de luxation postérieure d'établir ou de confirmer le diagnostic. Le cristallin luxé apparaît plus échogène et les cristalloïdes antérieure et postérieure ne sont plus à leur place. En mode A, des mesures de biométrie permettent de mesurer la longueur du globe et la distance entre la capsule postérieure du cristallin et la paroi postérieure du globe. Si la distance est augmentée, il s'agit d'une luxation antérieure (Figure 12) et si elle est diminuée, il s'agit d'une luxation postérieure (Figure 13). [236]

Figure 12 : Echographie oculaire montrant une luxation antérieure du cristallin. [236]

Cristallin luxé

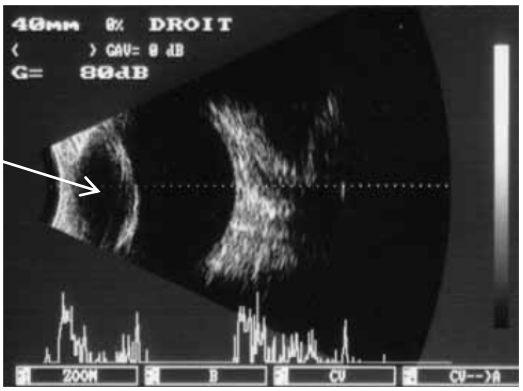
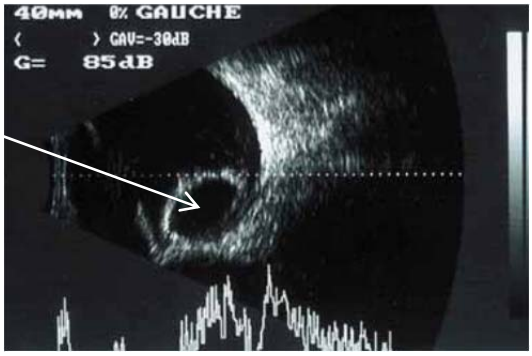


Figure 13 : Echographie oculaire montrant une luxation postérieure du cristallin. [236]

Cristallin luxé



d. Test génétique

Le laboratoire Antagene commercialise un test ADN direct qui permet le dépistage de la luxation primaire du cristallin chez cinq races de Terriers. Il est rare d'avoir recours à ce test pour confirmer le diagnostic de la maladie car l'examen clinique suffit la plupart du temps pour établir ce diagnostic. Le dépistage est en revanche important à réaliser compte tenu de la fréquence élevée de l'affection dans certaines races de Terriers. En effet, les premières études de populations montrent que 20 à 40% des chiens sont porteurs de la mutation PLL-A selon la race de Terrier considérée (Annexe 2). Le test détermine le statut du chien (sain, porteur sain ou atteint) pour la mutation. Le laboratoire anglais Animal Health Trust propose également ce test chez quatre autres races (Tableau 9). [4]

7. Diagnostic différentiel

Il doit être réalisé avec plusieurs autres affections oculaires [236] :

- L'œil rouge lors de conjonctivite : la congestion de l'œil est uniforme, les vaisseaux épiscléraux sont normaux.
- La mydriase lors de lésions rétinienne : les vaisseaux épiscléraux sont normaux et le diagnostic est établi à partir de l'examen du fond d'œil.
- L'exophtalmie lors de masse rétro-oculaire (abcès, tumeur) : le volume du globe et les vaisseaux épiscléraux sont normaux, d'autres symptômes sont généralement associés.
- Le glaucome secondaire.

8. Pronostic et traitement

Le diagnostic étant souvent établi très tardivement sur le premier œil, le pronostic est défavorable car des lésions secondaires graves sont déjà présentes au moment de la consultation. En revanche, la situation est différente pour le deuxième œil si le propriétaire, attentif et informé, consulte dès la première alerte. Généralement, la luxation sur le second œil survient quelques semaines à quelques mois après la luxation sur le premier œil. [59, 116]

Un traitement hypotenseur et anti-inflammatoire est parfois mis en place juste avant l'opération. La chirurgie est à envisager dès que les signes de luxation se manifestent (après 1 à 3 jours). La rapidité d'intervention est essentielle. La méthode classiquement utilisée est une méthode intra-capsulaire, le cristallin est extrait avec son enveloppe, une vitrectomie est également réalisée afin de réduire les risques d'hypertension postopératoire. La technique de phaecoémulsification est aussi réalisable lors de luxation antérieure, l'incision est plus petite. Pour les cas de subluxation, il est préférable d'attendre que le cristallin soit complètement luxé pour réaliser la chirurgie. Le glaucome et le détachement de rétine (14% des cas 1 mois après la chirurgie) sont les deux complications les plus fréquentes en postopératoire. [251]

La luxation primaire du cristallin est une affection autosomique récessive largement représentée au sein du groupe des Terriers. C'est une affection de l'âge adulte (aux alentours de 5 ans), bilatérale et symétrique qui survient de façon soudaine. Les signes cliniques de l'affection et ses complications sont liés au type de luxation qui se fait le plus souvent dans la chambre antérieure de l'œil. Un examen au biomicroscope permet d'observer le cristallin luxé et de caractériser sa position et l'échographie oculaire est appropriée lorsque le cristallin n'est pas visible. La tonométrie est aussi essentielle afin de détecter un glaucome secondaire. Une technique chirurgicale, en absence de lésions secondaires graves, permet d'extraire de cristallin. Le propriétaire doit être informé que le second œil a toutes les chances de subir une luxation du cristallin dans les mois qui suivent. Une mutation a été identifiée au sein du gène ADAMTS17 chez quelques Terriers d'abord puis une étude a attribué cette même mutation à d'autres races, portant ainsi le nombre de Terriers porteurs de la mutation à neuf. Un test génétique est commercialisé pour ces races.

II. La peau et les phanères

Nous aborderons ici quelques génodermatoses qui sont des affections dermatologiques pour lesquelles un caractère héréditaire ou une prédisposition raciale ont été mis en évidence. Il s'agit de l'acrodermatite létale, de la kératodermie naso-plantaire et de l'ichtyose.

A. Acrodermatite létale

1. Définitions

L'acrodermatite létale est une génodermatose héréditaire due à une anomalie d'utilisation du zinc au niveau cellulaire, pouvant être associée à une déficience en cuivre. Elle se traduit par des troubles cutanées, respiratoires et digestifs conduisant inexorablement à la mort. Elle se rencontre exclusivement chez le Bull Terrier. Il s'agit d'une maladie ayant des similitudes cliniques et histopathologiques très proches avec l'*acrodermatitis enteropathica* dans l'espèce humaine, qui est une entité rare correspondant à un défaut d'assimilation du zinc à l'origine de lésions cutanées pathognomoniques chez le nourrisson. Une maladie proche chez les vaches porteuses du trait létal A46 est aussi décrite. [123, 160]

2. Epidémiologie

Les premiers cas d'acrodermatite létale chez le Bull Terrier ont été rencontrés aux Etats-Unis dans les années 80. Une étude a ensuite rapporté 28 cas en Grande Bretagne sur une période de 15 ans, de 1984 à 1999. Il s'agit d'une maladie encore rare en France qui affecte exclusivement le Bull Terrier. Dans les premières études publiées, seuls les chiots blancs semblaient atteints mais il s'avère que la maladie touche finalement toutes les couleurs de robe. Les premiers symptômes apparaissent 2 à 12 semaines après la naissance. La médiane de survie est de 7 mois et très peu des animaux atteints vivent au-delà de 18 mois. Les mâles et les femelles sont atteints. [160, 189]

3. Etiologie

L'acrodermatite létale est une affection héréditaire transmise sur un mode autosomique récessif. C'est grâce à l'analyse de pedigrees que ce mode de transmission a pu être élucidé dès 1986 par Jesyk et ses collaborateurs. La localisation de la ou les mutation(s) responsables de la maladie chez le Bull Terrier n'a pas encore été achevée mais est actuellement en cours. Pour l'*acrodermatitis enteropathica* de l'Homme et les vaches porteuses du trait létal A46, la mutation a été identifiée au niveau du gène SLC39A4. Le mécanisme à l'origine de la maladie est encore incertain, des études portant sur les concentrations sériques ou tissulaires en zinc ainsi que sur des dosages d'immunoglobulines chez les chiens atteints orientent vers un défaut dans le métabolisme du zinc qui affecte la réponse inflammatoire et augmente l'action du stress oxydatif. [191, 287]

En 2007, l'utilisation de techniques protéomiques sur des foies d'animaux atteints permet d'identifier treize protéines dont l'expression est différente, en comparaison à des animaux sains. C'est peut-être la clé qui permettra de comprendre l'étiologie de la maladie et d'aboutir à l'identification d'une mutation. [119, 120]

4. Symptômes rapportés par le propriétaire

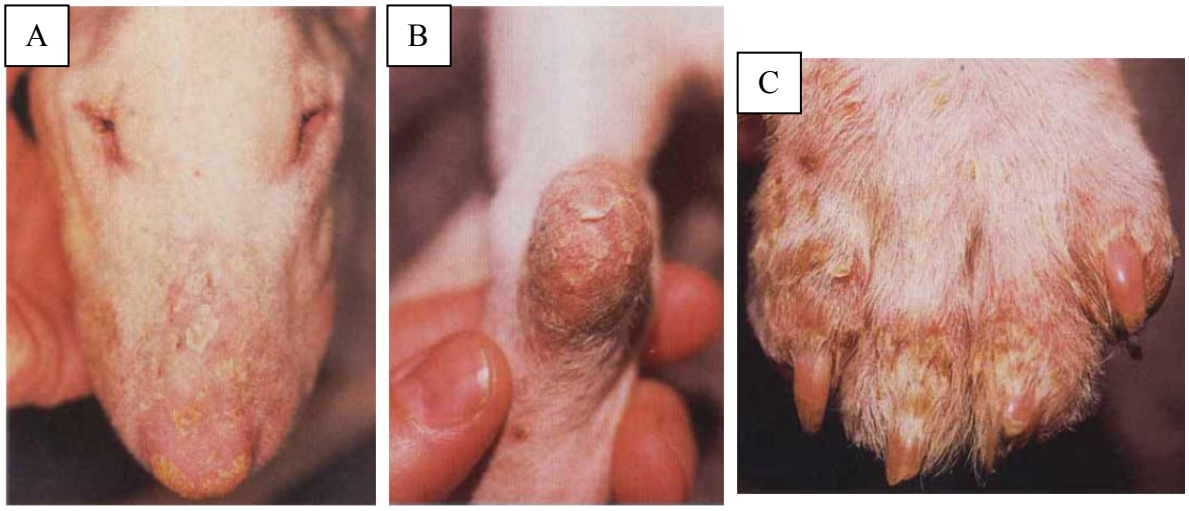
Les premiers symptômes apparaissent très tôt, souvent avant que le chiot n'ait été adopté. C'est donc l'éleveur qui est le plus apte à détecter sur ses chiots les signes de la maladie. Les animaux atteints au sein d'une portée présentent des troubles de la déglutition à l'origine l'un mauvais état général et d'un aspect chétif ce qui peut suffire à motiver une consultation chez le vétérinaire. Le propriétaire décrit parfois un chiot qui en met partout lorsqu'il mange, il peut alors s'agir de difficultés pour se nourrir. De nombreux symptômes cutanées sont également présents, ce sont généralement ces lésions dermatologiques qui poussent le propriétaire à consulter. Des modifications de comportement comme l'apparition d'une agressivité soudaine sont aussi décrites. [189]

5. Examen clinique [99, 123, 177, 189, 190]

Lors de l'examen, les chiots Bull Terrier atteints sont effectivement en mauvais état général, avec un retard de croissance et de l'amaigrissement (Figure 14). Les symptômes cutanés regroupent une décoloration des poils noirs chez les animaux bringés ou bicolores, un érythème et un état kératoséborrhéique des extrémités des membres, des points de pression, des pavillons auriculaires et du chanfrein (Figure 15). Les anomalies podales sont particulièrement caractéristiques de la maladie avec la présence concomitante d'une alopécie, de squames et d'érosion. Les lésions qui sont initialement situées sur les coussinets s'étendent progressivement aux espaces interdigités. Les doigts sont souvent épaissis ce qui donne un aspect de gros pied et des boiteries associées. Par la suite, les signes s'aggravent et une douleur apparaît. On note une hyperkératose et une fissuration des coussinets, ainsi qu'une dystrophie des griffes et une paronychie (Figure 16). Les pyodermites secondaires bactériennes et fongiques sont fréquentes ainsi que des otites.

Figure 14 : Bull Terrier de 6 mois atteint d'acrodermatite létale à côté d'adultes sains. [189]

Figure 15 : Lésions dermatologiques à un stade débutant sur un Bull Terrier de 4 mois atteint d'acrodermatite létale. [189]



On note une atteinte au niveau du chanfrein (A), des points de pression (B) et des extrémités podales (C).

Figure 16 : Stade avancé d'acrodermatite létale sur un Bull Terrier de 13 mois montrant une hyperkératose sévère des extrémités podales. [189]

D'autres troubles généraux plus ou moins sévères sont parfois associés aux lésions dermatologiques. Il peut s'agir de symptômes respiratoires (toux, jetage, bronchopneumonie), digestifs (dysphagie), osseux ou oculaires (opacités cornéennes, cataracte). Par ailleurs la sensibilité aux infections bactériennes et fongiques est augmentée ce qui suggère une immunodéficience chez les animaux atteints.

6. Examens complémentaires

Il faut retenir que le diagnostic d'acrodermatite létale est fondé avant tout sur l'anamnèse et l'examen clinique. L'examen cytologique est toujours indiqué en cas de lésions dermatologiques afin d'évaluer la présence de bactéries ou de levures. Un raclage cutané est aussi indiqué pour exclure des affections parasitaires. L'examen histopathologique est très intéressant pour mettre en évidence une parakératose typique de la maladie. Des études se sont intéressées au dosage du zinc ou d'immunoglobulines mais leurs applications en pratique n'ont pas été démontrées. Un test génétique serait naturellement l'examen complémentaire de choix à réaliser lors de suspicion d'acrodermatite létale sur un jeune chiot mais il n'en existe actuellement pas de disponible, des recherches sont en cours au laboratoire Antagene.

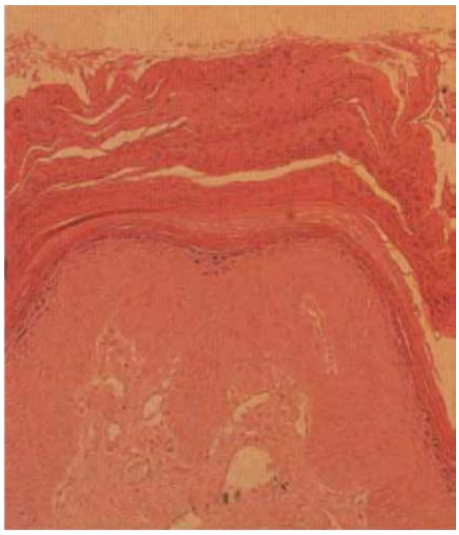
a. Examen cytologique

Il consiste en la réalisation de prélèvements cutanés au niveau des lésions (à l'aide de cellophane adhésive ou d'écouvillons) puis d'une observation au microscope et révèle souvent la présence de levures *(Malassezia pachydermatis* ou *Candida albicans)* ou de bactéries. Les chiots atteints répondent peu ou pas aux traitements antifongiques et antibactériens ce qui suggère qu'il s'agit plutôt d'infections secondaires. [190]

b. Examen histopathologique

Il est nécessaire de réaliser une dizaine de biopsies cutanées au niveau de différents sites lésionnels. Les lésions histologiques se caractérisent par une hyperkératose parakératosique épidermique et folliculaire intense, associée à une acantholyse et une spongiose (Figure 17). On note également une inflammation modérée périvasculaire et du derme superficiel. Les polynucléaires neutrophiles peuvent migrer à travers l'épiderme et former de petites pustules. Des érosions ou des ulcères sont parfois présents. [177, 189]

Figure 17 : Section de peau d'un Bull Terrier atteint d'acrodermatite létale, X 400. [189]



On observe une hyperkératose parakératosique associée à une acantholyse marquée.

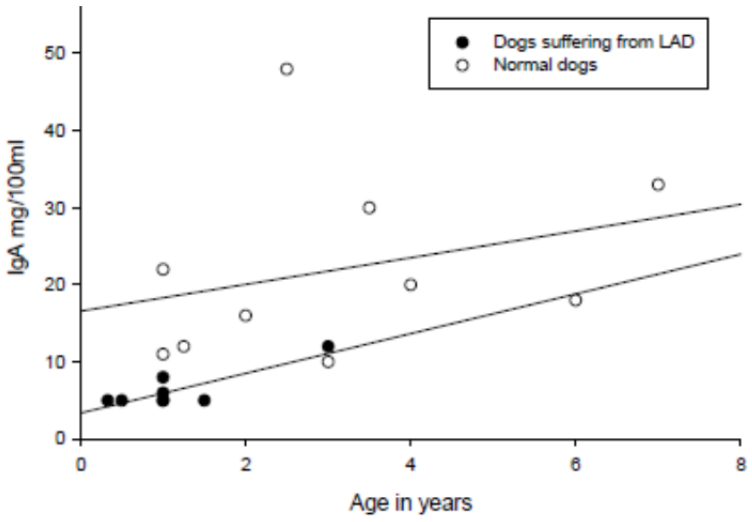
c. Dosage du zinc

Le recours à l'utilisation d'un dosage sérique ou tissulaire du zinc (dans les poils ou les biopsies cutanées) s'avère encore incertain. De plus, il est important de souligner les difficultés d'interprétation des dosages de zinc chez le chien du fait de la possible contamination des prélèvements et des variations physiologiques de la zincémie au cours de la journée. Le dosage sérique du zinc montre globalement que les concentrations obtenues chez les animaux souffrant d'acrodermatite létale sont abaissées ou normales par rapport à celles des chiens sains (0,704 à 1,37 µg/ml). Les lésions cutanées observées et l'examen histopathologique sont plutôt en faveur d'une anomalie du métabolisme du zinc alors que l'absence de réponse à une supplémentation en zinc chez les animaux malades va à l'encontre de cette hypothèse. Une explication plausible est que l'absorption du zinc se réalise normalement chez les chiots atteints mais qu'une anomalie du métabolisme cellulaire du zinc est responsable du tableau clinique. Ceci expliquerait également l'apparition d'une immunodépression responsable des surinfections bactériennes et fongiques. Le dosage sérique du zinc ne semble donc pas être un examen complémentaire fiable, en conséquence il n'est pas recommandé de l'utiliser pour confirmer le diagnostic, d'autant que la clinique et l'histopathologie suffisent la plupart du temps à établir le diagnostic d'acrodermatite létale. [133, 160, 189, 287]

d. Dosages des immunoglobulines

L'immunodépression probable rencontrée chez les individus atteints d'acrodermatite létale a été évaluée au cours d'une étude portant sur le dosage des immunoglobulines (Ig) dans le plasma de huit chiens atteints et de dix chiens sains, grâce à une technique ELISA. Les résultats de cette étude montre que les taux d'IgA sont significativement plus faibles dans le groupe de chiens atteints (p=0,029) alors que les taux d'IgM et d'IgG restent normaux (Figure 18). Or les IgA ayant un rôle majeur dans l'immunité des muqueuses et la protection de la peau contre les infections, les symptômes cutanés, respiratoires et gastro-intestinaux associés à l'acrodermatite létale pourraient faire suite à cette immunodépression. [191]

Figure 18 : Relation entre les taux d'IgA et l'âge chez des Bull Terriers atteints d'acrodermatite létale ou normaux. [191]



7. Diagnostic différentiel

Lors de stade débutant d'acrodermatite létale, le diagnostic différentiel doit être réalisé avec une pyodermite superficielle, une démodécie, une dermatophytose, un pemphigus foliacé ou une dermatite superficielle nécrosante. En théorie, lors d'une dermatose d'origine alimentaire ou secondaire à une carence en zinc sur des chiots Bull Terriers, la clinique peut être similaire à celle d'une acrodermatite létale. Cependant, l'épidémiologie de l'affection, l'évolution des lésions et la non réponse au traitement permettent rapidement d'éliminer ces hypothèses. [177]

8. Pronostic et traitement

L'évolution de la maladie est invariablement fatale avec une aggravation des lésions cutanées et générales, en particulier vers une bronchopneumonie ou une entérite hémorragique, conduisant à la mort ou à l'euthanasie avant l'âge d'un an dans la plupart des cas. La supplémentation en zinc ne permet pas d'améliorer le pronostic contrairement à l'Homme chez qui l'administration de zinc diminue les symptômes. Les traitements antibiotiques (marbofloxacine 5mg/kg/j per os) ou antifongiques (kétoconazole 10 mg/kg/j per os) n'améliorent pas les lésions cutanées. [160, 189]

L'acrodermatite létale est une affection autosomique récessive spécifique du Bull Terrier. Les manifestations cliniques apparaissent dans les trois premiers mois de vie du chien et se caractérisent par des lésions dermatologiques qui s'aggravent avec le temps. Ces lésions regroupent un état kératoséborrhéique marqué et une hyperkératose surtout présente au niveau des extrémités du corps. Une atteinte de l'état général est fréquente de même que des surinfections bactériennes et fongiques. L'examen histopathologique de biopsies cutanées montre la présence d'une hyperkératose parakératosique caractéristique et d'une acantholyse. Le dosage de zinc n'est pas un outil fiable permettant de détecter la maladie. Le pronostic vital est de quelques mois, l'affection étant fatale et les traitements symptomatiques améliorant peu les lésions cutanées. La mutation causale est actuellement en cours d'identification. Compte tenu du déterminisme génétique de la maladie, lorsqu'un diagnostic d'acrodermatite létale est établi, il est indispensable de prévenir l'éleveur ou le propriétaire afin que les parents et les frères et sœurs soient éliminés de la reproduction.

B. Hyperkératose ou kératodermie naso-plantaire

1. Définitions [71, 124, 146, 177, 255]

La kératodermie naso-plantaire est une génodermatose qui résulte d'une prolifération anormale des cellules de l'épiderme, au niveau des coussinets et de la truffe. Les kératodermies rassemblent des maladies résultant de diverses mutations au niveau de gènes codant pour des protéines impliquées dans la différentiation terminale de la couche cornée.

Le processus de cornéogenèse est l'aboutissement de trois processus biochimiques suivis de la desquamation : la formation et l'organisation des filaments intermédiaires de kératine dans les cornéocytes, la synthèse d'une enveloppe cornée très résistante et enfin la production d'un film lipidique. Ces étapes permettent de transformer les cellules basales de l'épiderme en des cellules cornées anucléées, les cornéocytes. Cette différentiation terminale permet la constitution d'une couche hautement spécialisée, la couche cornée, dont la principale fonction est de fournir une protection efficace vis-à-vis de l'environnement.

Nous évoquerons par la suite la forme héréditaire de l'hyperkératose qui est un exemple de défaillance dans le processus de cornéogénese. Cependant, il est important de préciser qu'il existe également des hyperkératoses naso-plantaires secondaires à certaines maladies (maladie de Carré, lupus érythémateux systémique, ichtyose) ou idiopathique, en particulier chez le chien âgé.

2. Epidémiologie

L'affection touche aussi bien l'Homme que le chien, elle ressemble en effet cliniquement à la kératodermie palmo-plantaire héréditaire humaine. Dans l'espèce canine, plusieurs races sont atteintes, et particulièrement le Dogue de Bordeaux et l'Irish Terrier. Elle a aussi été évoquée chez le Kerry Blue Terrier. C'est une affection qui reste cependant assez rare chez l'Irish Terrier, d'autant plus compte tenu du faible effectif de la race. [12, 31, 255]

La maladie est d'apparition précoce chez de jeunes animaux, le plus souvent entre 4 et 6 mois. Elle affecte de la même manière les mâles et les femelles. [31]

3. Etiologie

Les kératodermies naso-plantaires sont des génodermatoses autosomiques récessives. Le mode de transmission de la maladie chez l'Irish Terrier a été envisagé pour la première fois par l'équipe de Binder en 2000 car plusieurs générations de la même famille avaient manifesté les mêmes formes cliniques d'hyperkératose. Une analyse rétrospective sur 42 portées de chiots a été menée à partir du registre de l'éleveur, permettant d'envisager le caractère héréditaire et autosomique récessif de la maladie. [31]

Les protéines impliquées dans la différentiation terminale de la couche cornée sont nombreuses (kératines, desmosomes, connexines…). L'une des possibilités envisagées pour expliquer les manifestations cliniques de l'hyperkératose chez l'Irish Terrier était l'existence de variations au niveau de gènes codant pour les kératines ou la desmogléine 1. Cependant une étude menée en 2003 utilisant une technique PCR n'a pas permis de démontrer l'existence de mutations dans les gènes codant pour les kératines 2 et 9 ou pour la desmogléine 1 chez les Irish Terriers atteints. Le mécanisme et la mutation à l'origine de la maladie restent donc encore inconnus. [253]

Afin de mettre au point un test génétique, les laboratoires Antagene et de Génétique et Développement du CNRS de Rennes tentent de localiser les gènes pouvant être incriminés dans la kératodermie de l'Irish Terrier. Une vingtaine de gènes codant pour les kératines sont répartis en deux groupes situés sur les chromosomes CFA9 et CFA27. Les gènes des laminines 5 sont portés par le chromosome CFA7. Les recherches génétiques reposent sur les données fournis par les vétérinaires (copies de pedigree, sang sur anticoagulant, biopsies de coussinets) sur des Irish Terriers sains et atteints. Des analyses histopathologiques avec immuno-marquages sont prévues pour déterminer les protéines sur-exprimées dans l'excès de corne, ce qui pourra orienter la recherche des gènes impliqués. Ensuite des approches de biologie moléculaire sont effectuées afin d'identifier la mutation à l'origine de la kératodermie naso-plantaire chez la race concernée. [12]

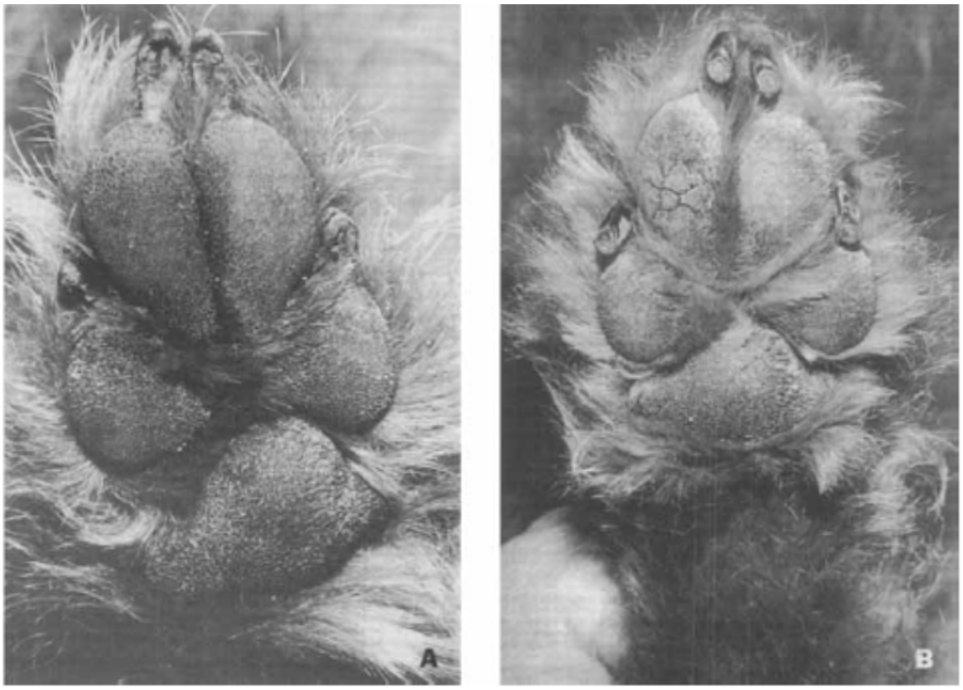
4. Symptômes rapportés par le propriétaire

Le diagnostic est rarement possible avant 4 mois car les signes cliniques ne sont pas encore présents. C'est donc souvent chez l'acquéreur du chiot que les premiers symptômes apparaissent, en moyenne vers 6 mois. Des lésions podales ou de la truffe peuvent être remarquées par le propriétaire. Parfois c'est la boiterie consécutive à l'atteinte des coussinets qui peut motiver la consultation. [31]

5. Examen clinique

Le premier stade de la maladie chez l'Irish Terrier est généralement asymptomatique, il correspond à une prolifération épidermique régulière et lisse, en aspect de parchemin, au niveau des coussinets plantaires entre 4 et 6 mois d'âge. Les symptômes cutanés se caractérisent ensuite par un épaississement considérable de la peau, on parle d'hyperkératose, des coussinets et parfois de la face dorsale de la truffe (Figure 19). Ce sont les deux sites préférentiels de lésions. A long terme, tous les coussinets et la truffe sont épaissis et fissurés du fait de l'accumulation de kératine épaisse, sèche et dure en quantité importante. Les ongles poussent également plus vite et leur forme est modifiée. Les lésions podales sont parfois à l'origine de boiteries. [31, 71]

Figure 19 : Coussinet plantaire d'un Irish Terrier sain (A) et d'un jeune Irish Terrier atteint d'hyperkératose (B). [31]



Cette dermatose très invalidante peut s'améliorer avec l'âge dans certains cas alors que dans d'autres, des érosions, des ulcères ou des fissurations secondaires peuvent se développer. Les formes les plus sévères, avec apparition de véritables crevasses et de corne sous les coussinets, sont à l'origine de fortes douleurs et par conséquent d'une mobilité réduite du chien en particulier sur des sols durs ou avec des graviers. Dans des situations extrêmes, l'euthanasie doit malheureusement être envisagée tant le chien a des difficultés à se déplacer. Les répercussions systémiques sont assez rares lors de kératodermie naso-plantaire. [146]

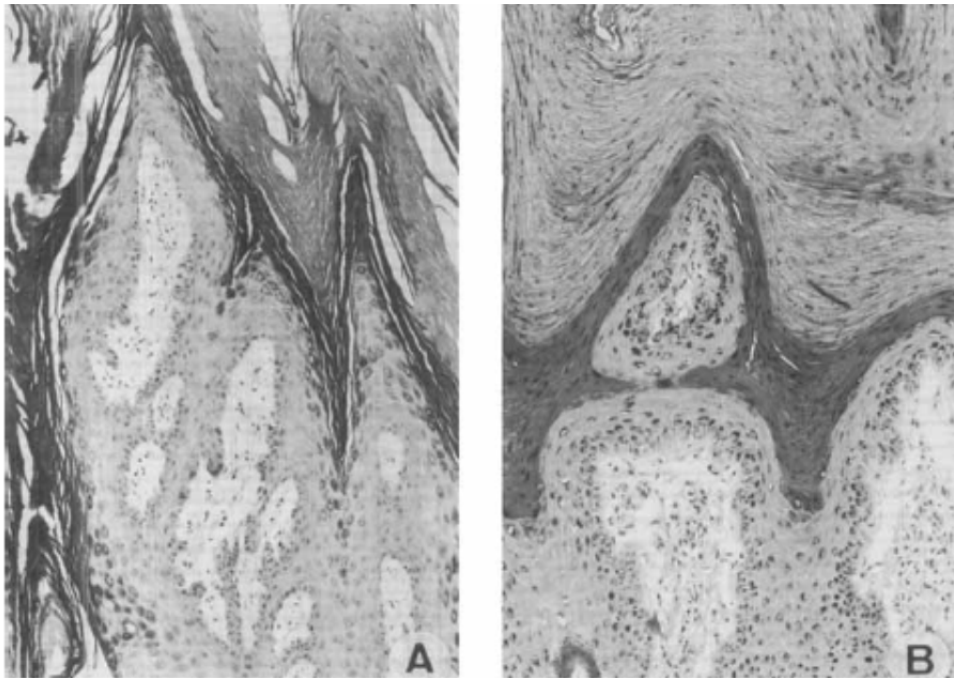
6. Examens complémentaires

Le diagnostic repose sur l'anamnèse, la race, l'âge d'apparition des lésions et à leur localisation stricte aux coussinets et à la truffe. L'examen histologique permet de confirmer de diagnostic. Il n'existe pour l'instant pas de test ADN commercialisé pour l'Irish Terrier.

La réalisation de biopsies doit être privilégiée au niveau des marges des coussinets du tarse et du carpe accessoire car les biopsies effectuées au centre des coussinets génèrent plus facilement des boiteries. [177]

L'examen histopathologique révèle une hyperkératose orthokératosique très intense et diffuse associée à une hyperplasie épidermique modérée, irrégulière et papillomateuse (Figure 20). L'épiderme est souvent modérément acantholysé. Une hypergranulose sévère est présente. La couche cornée est compacte avec des zones de rupture et un manque de cohésion. [31, 146]

Figure 20 : Photomicrographies de l'épiderme d'un coussinet plantaire d'un Irish Terrier atteint d'hyperkératose (A) et d'un Irish Terrier sain (B). [31]



La microscopie électronique ne révèle pas de structures anormales : les filaments de kératine sont de taille normale, en nombre habituels, les granulations hyalines et les corps lamellaires sont présents. [177]

7. Diagnostic différentiel

Le diagnostic différentiel inclut un certain nombre d'affections ayant des répercussions dermatologiques comme la maladie de Carré, la leishmaniose, la dermatite répondant à l'administration de zinc, la dermatite superficielle nécrosante, le syndrome hépato-cutané, la parakératose nasale héréditaire du Labrador, le pemphigus foliacé ou encore le lupus systémique érythémateux. L'hyperkératose naso-digitale idiopathique du chien âgé est très proche histologiquement du la kératodermie naso-plantaire de l'Irish Terrier. [146, 177]

Néanmoins les prédispositions raciales et l'âge d'apparition des lésions permettent souvent de hiérarchiser les hypothèses et d'orienter le diagnostic.

8. Pronostic et traitement [31, 123, 177, 255]

Le pronostic est variable et fonction du caractère invalidant des lésions. Il reste généralement bon car même si l'affection reste incurable, le traitement symptomatique est souvent satisfaisant. Il peut tout de même s'avérer fatal lors de lésions invalidantes conduisant à une euthanasie.

Pour les cas asymptomatiques ou très modérés, un simple suivi sans traitement peut parfois suffire si les lésions n'évoluent pas.

Pour les cas plus sévères, le traitement est symptomatique et implique des soins permanents, tout au long de la vie du chien. Les zones affectées doivent être hydratées avec des compresses humidifiées à l'eau savonneuse tiède pendant 5 à 10 minutes. Ensuite un agent doux doit être utilisé jusqu'à ce que toute la kératine superflue soit enlevée, ce qui prend généralement une dizaine de jour. L'ablation régulière de la corne cutanée est très efficace et peut précéder les étapes d'hydratation et de ramollissement. Lors de lésions fissurées, une crème à base d'antibiotiques et de glucocorticoïdes peut être appliquée deux fois par jour jusqu'à guérison des lésions.

L'hyperkératose naso-plantaire est une affection autosomique récessive que l'on retrouve chez l'Irish Terrier. Il s'agit d'un trouble de la cornéogenèse qui apparait avant 6 mois d'âge et qui est à l'origine d'un épaississement marqué de l'épiderme au niveau des coussinets et de la truffe. Cette dermatose peut devenir très invalidante. L'examen histopathologique de biopsies cutanées montre une hyperkératose orthokératosique très intense et une hyperplasie épidermique. Le pronostic est fonction du caractère plus ou moins marqué des lésions mais est souvent bon lorsqu'un traitement symptomatique est mis en place au niveau des zones podales. Pour l'instant la mutation causale est en cours d'identification. Il est conseillé de retirer les animaux atteints de la reproduction du fait du caractère héréditaire de l'affection.

C. Ichtyose

1. Définitions [123-125, 145, 177]

Les ichtyoses sont des génodermatoses dues à des troubles de la cornéogénèse qui se caractérisent par l'accumulation de squames avec ou sans prolifération épidermique, ressemblant à des écailles de poisson, on parle de squames ichtyosiformes.

Les troubles de la cornéogenèse sont caractérisés par un épaississement excessif de la couche cornée dont l'aspect clinique le plus courant est le squamosis. Les ichtyoses sont rencontrées dans de nombreuses races canines et sont souvent mises en parallèle avec les ichtyoses humaines dont il existe une dizaine de sous types différents.

Dans l'espèce canine, on les subdivise généralement en deux catégories : les ichtyoses épidermolytiques dues à un défaut des kératines épidermiques et les ichtyoses non épidermolytiques dues à un défaut d'activité de la transglutaminase 1 indispensable à la formation de la couche cornée. Une autre classification moins employée repose sur le caractère proliferatif ou non des kératinocytes permettant de différencier les ichtyoses par hyperprolifération de celles par rétention.

2. Epidémiologie

Les ichtyoses sont des troubles génétiques rares de la kératinisation. L'affection apparaît dès la naissance ou chez les chiens âgés de quelques mois, généralement avant 1 an, et elle persistera toute la vie de l'animal. Aucune prédisposition sexuelle n'est rapportée. [125]

Les ichtyoses non épidermolytiques sont les plus fréquentes et sont particulièrement bien décrites chez le Golden Retriever bien qu'elles affectent également plusieurs races de Terriers comme le Cairn Terrier et le Jack Russell Terrier. Des cas plus anecdotiques ont également été rapportés chez le West Highland White Terrier, le Soft Coated Wheaten Terrier, l'American Staffordshire Terrier, le Manchester Terrier, l'Australian Terrier, le Yorkshire Terrier et le Bull Terrier. Ce type d'ichtyose est à rapprocher de l'ichtyose lamellaire chez l'Homme. [125, 145, 182]

Les ichtyoses épidermolytiques sont plus rares et affectent principalement le Norfolk Terrier. [25, 72]

3. Etiologie

L'ichtyose est une maladie monogénique mais divers gènes sont identifiés, ce qui explique les différentes formes cliniques de l'affection. L'hypothèse avancée est que pour chaque race affectée par l'ichtyose, un gène différent doit pouvoir être identifié. Le mode autosomique récessif et les mutations causales sont connus chez le Jack Russel Terrier et le Norfolk Terrier. [25, 72, 182]

Plusieurs études sur des Jack Russell Terriers atteints d'ichtyose non épidermolytique ont montré une faible expression d'une protéine : la transglutaminase 1, ce qui est similaire aux formes d'ichtyose lamellaire transmises sur un mode autosomique récessif rencontrées chez l'Homme. Cette protéine intervient dans la formation et la stabilisation de la couche cornée. L'étude de la cinétique épidermique chez un Jack Russell atteint d'ichtyose a aussi démontré une hyperprolifération épidermique caractérisée par un turn over des kératinocytes de 3,66 jours soit 6 fois plus rapide que des chiens sains (23,38 jours). En 2009, une insertion dans le gène TGM1, sur le chromosome 8, a été mise en évidence par Credille et ses collaborateurs ce qui correspond à la mutation à l'origine de l'ichtyose du Jack Russel. [73, 182]

En ce qui concerne les ichtyoses épidermolytiques, elles sont associées à un défaut de synthèse de kératine ce qui conduit à une lyse des kératinocytes et à une déstructuration du cytosquelette. Chez le Norfolk Terrier, une étude menée en 2005 par Credille et Barnhart a montré la présence d'une mutation (substitution d'une guanine par une thymine) au niveau de l'intron 5 du gène KTR10 sur le chromosome 9. Cette mutation est responsable d'un déficit en kératine 10 épidermique du fait de l'apparition prématurée d'un codon STOP. [25, 72]

4. Symptômes rapportés par le propriétaire

Les propriétaires consultent souvent plus à cause du mauvais état du pelage du chien que de la présence de prurit. Le poil est terne, sec et cassant. Les squames pavimenteuses donnent un aspect marbré au pelage et parfois la peau a tendance à brunir. [145]

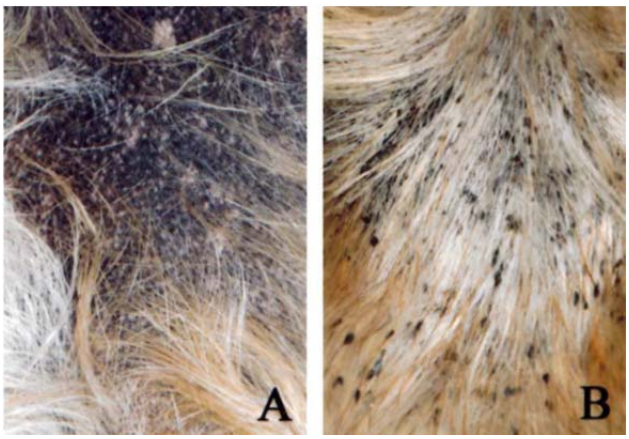
5. Examen clinique

La clinique est variable selon la race, le type d'ichtyose et la sévérité de l'affection est extrêmement hétérogène, de modérée à sévère, de localisée à généralisée [125, 177] :

- Chez le Cairn Terrier, les squames sont larges, fines, polygonales, blanchâtres et elles s'exfolient facilement, donnant au pelage un aspect poudreux.
- Chez le Jack Russell Terrier, les squames sont fines à épaisses, blanches à brunes ayant un aspect de parchemin. Elles ont tendance à être adhérentes et se répartissent sur l'ensemble du corps y compris sur la truffe et les coussinets. La kératine des ongles peut aussi être atteinte. [182]

– Chez le Norfolk Terrier, les squames sont disposées en stries, souvent pigmentées dont l'exfoliation est modérée mais le symptôme prédominant est avant tout l'hyperkératose plus que l'accumulation de squames (Figure 21). La peau a un aspect en « papier de verre ». [25, 72]

Figure 21 : Hyperpigmentation généralisée (A) et squamosis important (B) chez un Norfolk Terrier adulte atteint d'ichtyose. [25]



Bien que la plupart des cas montre une ichtyose généralisée, l'affection se retrouve de façon prédominante au niveau des zones relativement glabres de l'abdomen chez les jeunes animaux. La peau a tendance à devenir rugueuse, sèche, clairsemée et d'aspect sale. Les poils restants s'agrègent avec des dépôts de kératine ce qui accentue l'aspect d'alopécie. Une fois le pelage tondu, les squames sont adhérentes à la peau et cette dernière peut apparaître hyperpigmentée. Des fissures peuvent se développer dans les zones où l'accumulation de squames est massive. Le prurit est généralement absent ou très modéré, sauf lors de complications infectieuses secondaires assez rares. Chez les jeunes animaux, on remarque souvent un érythème associé qui s'estompe avec l'âge et des comédons. [123, 125, 177]

L'affection ne s'accompagne pas de troubles généraux chez le chien contrairement à l'Homme où certaines formes d'ichtyoses sont mortelles. Une adénomégalie périphérique peut toutefois être présente en cas de prolifération bactérienne ou fongique secondaire.

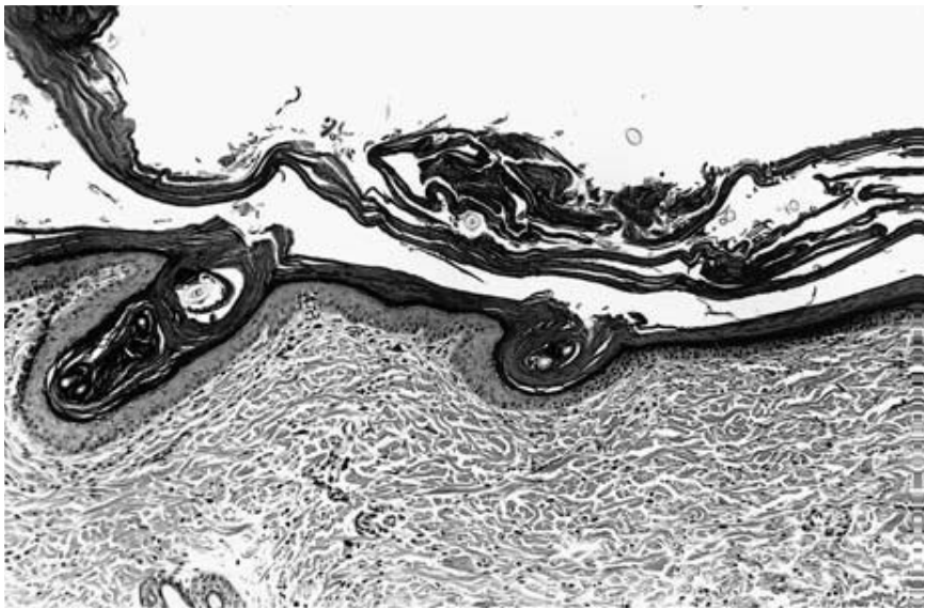
6. Examens complémentaires [125, 177]

Le diagnostic de l'ichtyose repose sur l'âge d'apparition des lésions, la race, les symptômes dermatologiques et doit être confirmé par l'examen histopathologique. Ce dernier permet de caractériser le type d'ichtyose, en particulier lors d'un stade débutant ou discret. Au préalable, un raclage cutané associé à une cytologie de surface sont toujours à réaliser au niveau de lésions dermatologiques afin d'exclure ou de confirmer des affections parasitaires, bactériennes ou fongiques. Il n'existe pas de test génétique bien que des recherches soient en cours au laboratoire Antagene.

Les biopsies cutanées doivent être réalisées en différents sites, de préférence au niveau des zones où les squames sont les plus abondantes et plusieurs prélèvements doivent être réalisés.

- Lors d'ichtyose non épidermolytique : l'épiderme est très plissé voire acantholysé. L'hyperkératose orthokératosique est lamellaire à compacte, très éosinophilique et parfois accompagnée d'une hypermélanose. Le télescopage des kératinocytes et l'abondance des cornéodesmosomes signent l'absence d'une desquamation normale des cellules de l'épiderme. Un signe assez caractéristique est la présence d'une couche anormale de kératine qui se sépare de la surface. Les infundibula folliculaires sont aussi affectés. (Figure 22)

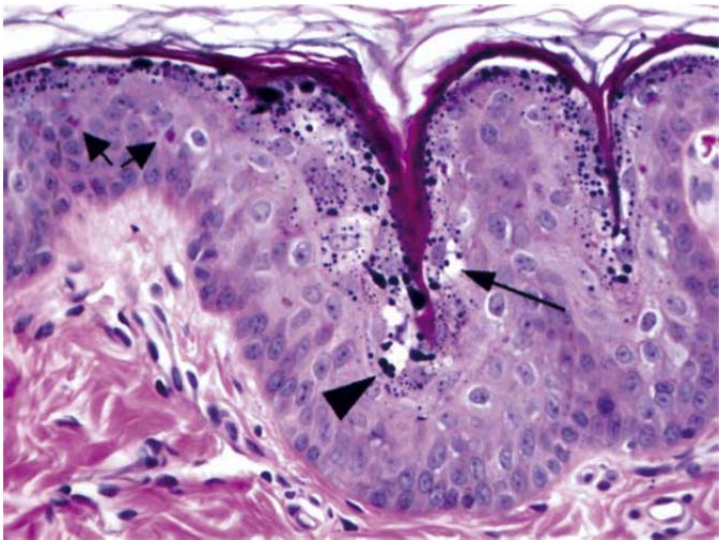
Figure 22 : Peau d'un chien atteint d'ichtyose non épidermolytique. [177]



On remarque l'hyperkératose laminaire de l'épiderme qui s'étend aux follicules pileux.

– Lors d'ichtyose épidermolytique : on note une hyperplasie modéré de l'épiderme avec vacuolisation et lyse des kératinocytes suprabasaux et l'hyperkératose orthokératosique prend un aspect caractéristique en maille de filet. Souvent, les grains de kératohyaline de la couche granuleuse sont plus nombreux et plus gros que la normale. (Figure 23)

Figure 23 : Peau d'un Norfolk Terrier atteint d'ichtyose épidermolytique observée au microscope optique, hémalun-éosine X200. [25]



Les kératinocytes suprabasaux contiennent fréquemment des granulations cytoplasmiques éosiniphiliques (flèches courtes) et révèlent une vacuolisation du cytoplasme (flèches longues). Des grains de kératohyaline sont en nombre augmenté et de forme irrégulière (tête de flèche).

L'étude ultrastructurale au microscope électronique contribue aussi à préciser le type d'ichtyose. En effet lors d'ichtyose non épidermolytique, les lésions observées montrent des corps lamellaires nombreux, des tonofilaments irréguliers et des structures curvilignes. Au contraire, dans les ichtyoses épidermolytiques, une cytolyse et une diminution des tonofilaments ainsi que leur agrégation à la périphérie des noyaux des kératinocytes sont constatées. [125, 177]

7. Diagnostic différentiel

Le diagnostic est assez aisé lorsque les symptômes sont présents dès la naissance de l'animal ou lors du jeune âge, néanmoins il faudra exclure une adénite sébacée, une séborrhée primaire ou une démodécie du fait de la présence massive de kératine. Par ailleurs, à cause des nombreuses squames présentes au niveau dorso-lombaire, l'ichtyose ne doit pas être confondue avec une cheyletiellose. [255]

8. Pronostic et traitement

Le pronostic dépend également du type d'ichtyose et de la race. Ainsi, la gravité clinique est faible chez le Cairn Terrier, modérée chez le Norfolk Terrier et modérée à importante chez le Jack Russell Terrier. [177]

Le traitement est symptomatique et vise à corriger la production excessive de squames et à favoriser l'hydratation de la peau grâce à l'emploi de shampooings kérato-modulateurs hebdomadaires à base de soufre, d'acide salicylique et d'émollients, de préférence en pulvérisations quotidiennes. Les acides gras essentiels (omégas 3) aident à limiter les pertes hydriques. En cas d'échec de ce traitement de base, l'utilisation de rétinoïdes de synthèse comme l'acitrétrine à la posologie de 1mg/kg/j par voie orale permet de freiner la cinétique épidermique. Cependant, compte tenu de leur toxicité hépatite et des risques de kérato-conjonctivites sèches associés, une surveillance régulière de l'animal doit être réalisée. Un traitement antibiotique et antifongique est prescrit lors de proliférations infectieuses de surface. Dans tous les cas, il est important d'expliquer au propriétaire qu'il s'agit d'un traitement au long cours. [125]

Les ichtyoses sont des affections autosomiques récessives décrites chez de nombreux Terriers dont le Jack Russell Terrier, le Cairn Terrier ou le Norfolk Terrier. Il s'agit de troubles génétiques de la kératinisation généralement non prurigineux à l'origine d'une accumulation de squames et d'un mauvais état du pelage du chien. La sévérité de la maladie est fonction du type d'ichtyose et de la race. La suspicion est clinique et l'examen histopathologique permet de confirmer l'ichtyose et de la caractériser en épidermolytique ou non épidermolytique. Le traitement est symptomatique et vise à réhydrater la peau et empêcher la production excessive de squames. Les mutations causales ont été identifiées chez le Jack Russel Terrier et le Norfolk Terrier respectivement au niveau des gènes TGM1 et KTR10.

III. Système cardio-vasculaire : La maladie dégénérative de la valve mitrale

Nous aborderons dans cette partie la cardiopathie la plus fréquente chez le chien (75% des cas de cardiologie canine) : la maladie valvulaire dégénérative (MVD) mitrale, encore appelée endocardiose mitrale. [66]

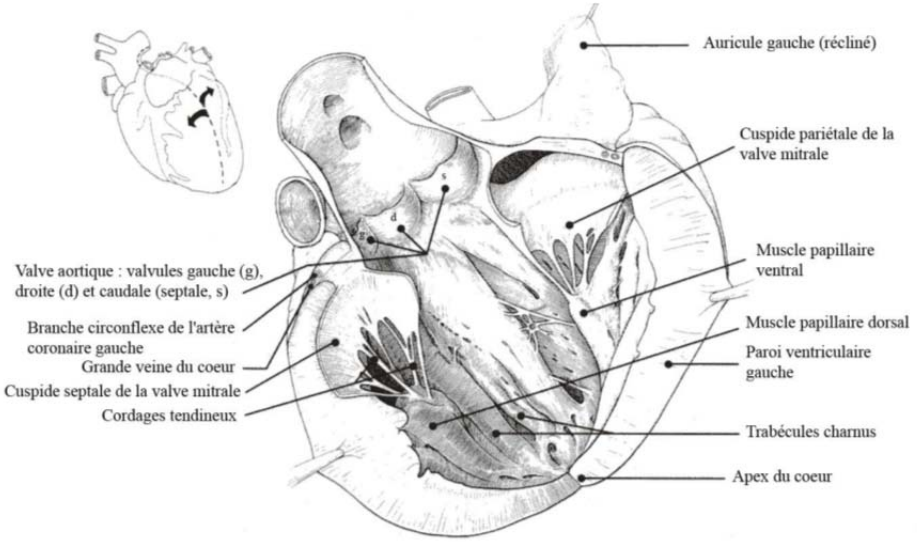
A. Définitions

L'endocardiose mitrale est une affection dégénérative chronique (non infectieuse) de l'appareil valvulaire mitral que l'on retrouve le plus souvent chez les chiens d'âge moyen à avancé et de race de petite taille. Histologiquement, elle correspond à une dégénérescence myxomateuse du tissu valvulaire. Cette affection conduit à une insuffisance valvulaire qui se caractérise sur le plan fonctionnel par une mauvaise fermeture de la valve mitrale et une régurgitation de sang du ventricule gauche vers l'atrium lors de la systole. [36, 132, 138]

Il s'agit d'une cardiopathie qui fait intervenir des mécanismes compensateurs pour maintenir un débit cardiaque normal à savoir des systèmes neuro-hormonaux (le système nerveux sympathique et le système rénine-angiotensine-aldostérone) et des remaniements cardiaques intrinsèques. Elle peut aboutir à terme à une insuffisance cardiaque congestive traduisant alors la mauvaise compensation de la cardiopathie. [129]

La valve mitrale est une structure complexe, bicuspide, qui sépare l'atrium gauche du ventricule gauche. Son rôle est d'assurer la perméabilité lors de la diastole et la contingence atrio-ventriculaire lors de la systole. La valve mitrale est impliquée dans 60% des cas d'endocardiose valvulaire, la valve tricuspidienne dans 10% des cas et l'association des deux dans 30% des cas [55, 66]. Les valves aortique et pulmonaire sont rarement touchées [36]. Les différentes causes de régurgitation mitrale sont liées à un dommage de l'une des structures valvulaires. L'appareil mitral est composé de deux cuspides (septale et pariétale), d'un anneau mitral, de cordages tendineux et de muscles papillaires (Figure 24). [285]

Figure 24 : Vue caudolatérale gauche du ventricule et de l'atrium gauches chez le chien. [257]



B. Epidémiologie

La fibrose valvulaire commence en moyenne vers l'âge de 2 à 3 ans et conduit au développement d'un souffle systolique apexien gauche, en général entre 6 et 9 ans. La fréquence de la maladie augmente avec l'âge, elle atteint 25% des chiens entre 9 et 12 ans [10, 66]. Les mâles sont 1,5 à 2 fois plus atteints que les femelles. [17, 258]

De nombreuses races de petit gabarit sont touchées dont les Terriers. Le Yorkshire Terrier [10] et le Fox Terrier [82] semblent prédisposés. Le Cavalier King Charles occupe une place particulière dans l'épidémiologie de la maladie avec une prévalence nettement plus élevée que chez les autres races et un âge d'apparition beaucoup plus précoce.

C. Etiologie

L'étiologie est encore incertaine. Une origine neuroendocrinienne est suspectée et une composante héréditaire polygénique est actuellement avancée. [132]

La pathogénie de la maladie dégénérative de la valve mitrale est un véritable cercle vicieux : l'augmentation de la régurgitation accroit la surface lésée ce qui aggrave la régurgitation et ainsi de suite. Macroscopiquement, des lésions apparaissent au niveau d'un élément constitutif de la valve mitrale. Les cuspides sont anormalement épaisses, fibrosées, flaccides, avec un aspect nodulaire plus marqué à l'extrémité des bords libres des feuillets. Ceci est à l'origine d'une insuffisance de fermeture systolique. Il y a donc régurgitation du ventricule gauche vers l'atrium gauche lors de la systole d'où une augmentation de la pression dans les veines et capillaires pulmonaires ainsi qu'un œdème pulmonaire. Il y a également une hypertrophie excentrique du ventricule gauche et une dilatation de l'atrium gauche. Lorsque la pression artérielle pulmonaire augmente, la dilatation du ventricule droit peut survenir occasionnant à son tour une régurgitation secondaire au niveau de la valve tricuspide. De l'ascite est généralement présente à cette étape. [55, 295]

La dilatation extrême de l'atrium gauche peut aussi engendrer des troubles du rythme comme des extrasystoles ou des fibrillations auriculaires. Lors de défaillance sévère du ventricule gauche, une rupture des cordages tendineux, qui subissent le même processus lésionnel que les cuspides, peut se produire entrainant l'aggravation des symptômes congestifs pulmonaires avec un œdème pulmonaire aigu, irréversible et souvent fatal. [36, 285]

Des recherches sont actuellement en cours au laboratoire Antagene afin de commercialiser un test génétique de prédisposition raciale chez le Yorkshire Terrier pour le dépistage de la maladie de la valve mitrale. Ce test permettrait de dépister les animaux à risque avant l'apparition des premiers symptômes.

D. Symptômes rapportés par le propriétaire

Le profil d'un chien cardiopathe est varié. Il s'agit généralement d'un animal d'âge moyen à avancé (6 à 9 ans). Le propriétaire peut décrire entre autres, un chien qui tousse, intolérant à l'effort, dyspnéique, fatigué ou faisant des syncope.

Le premier stade clinique de l'affection est la plupart du temps asymptomatique. En effet, la maladie évolue de manière lente et progressive et les lésions valvulaires débutantes peuvent n'avoir aucun impact sur la qualité de vie de l'animal. Ce sera donc souvent au vétérinaire de détecter une anomalie lors de l'auscultation cardiaque, au cours de la consultation vaccinale annuelle par exemple alors qu'aucun symptôme n'est encore rapporté. [10, 65]

Il est essentiel de questionner le propriétaire concernant la présence de toux, d'essoufflement ou de difficultés respiratoires chez son chien. Il est aussi utile de préciser si ces symptômes sont permanents ou intermittents et leur moment de survenue au cours de la journée ou par rapport à une activité physique

E. Examen clinique

A distance, il est important d'observer attentivement l'animal afin de repérer l'existence d'une dyspnée, de toux spontanée ou d'une dilatation abdominale suggérant une hépatomégalie voire de l'ascite. La couleur des muqueuses et le temps de remplissage capillaire sont particulièrement importants à évaluer.

Le début de l'examen commence par une palpation du thorax à la recherche d'un éventuel thrill. Il faut ensuite s'attarder sur l'auscultation cardiaque qui doit être soignée et réalisée au calme. Le stéthoscope reste l'instrument le plus fiable et le plus indispensable dans la reconnaissance et le dépistage d'affections cardiaques. Une tachycardie provoquée par les catécholamines circulantes peut-être présente avec une fréquence cardiaque supérieure à 180 battements par minute chez un chien de petit format. La symptomatologie clinique repose sur la reconnaissance d'un dysfonctionnement valvulaire lors de l'auscultation cardiaque. Un souffle systolique apexien gauche qui s'irradie en rayon de roue est audible à gauche, au niveau du cinquième espace intercostal, près du sternum. Il est protosystolique ou holosystolique. Son intensité n'est pas corrélée à l'étendue des lésions et peut varier d'un grade I/VI à VI/VI. Sa sonorité est dite en « jet de vapeur » généralement decrescendo. Il est important d'évaluer l'arythmie respiratoire sinusale physiologique : si celle-ci est conservée sur un chien porteur d'un souffle avec des symptômes respiratoires, il est peu probable que ces derniers soient dus à la cardiopathie. La perte de l'arythmie sinusale respiratoire peut aussi être le signe avant-coureur d'une décompensation cardiaque. L'auscultation permet aussi de détecter des troubles du rythme présents lors de stades évolués de valvulopathie. La palpation des artères fémorales révèle généralement un pouls synchrone avec le choc précordial, lors de stades évolués de l'affection le pouls peut devenir plus faible. [82, 129, 295]

L'examen de l'appareil respiratoire doit être soigné. La présence de toux doit être évaluée afin de déterminer si elle est présente au repos ou si elle peut être déclenchée lors de la palpation trachéale. Lors de maladie dégénérative de la valve mitrale, la toux est le plus souvent sèche et quinteuse, survenant à l'effort ou la nuit, liée à la compression des bronches par la cardiomégalie. Une toux productive d'apparition aigüe signe plutôt un œdème aigu du poumon. En fonction de la sévérité de l'affection, on peut déceler une polypnée, une dyspnée expiratoire, des sifflements trachéaux expiratoires voire une discordance. Des crépitements pulmonaires sont audibles en fin d'inspiration lors d'œdème interstitiel ou alvéolaire modéré, puis durant toute l'inspiration lors d'aggravation de l'œdème. [129, 295]

Dans un second temps, il faut évaluer les répercussions du dysfonctionnement cardiaque qui sont fonction de la plus ou moins bonne compensation de l'organisme. Ceci permet de déterminer le stade clinique de la cardiopathie. La classification repose en majeure partie sur l'examen clinique. Lors d'insuffisance cardiaque gauche, on recherchera essentiellement des signes respiratoires. L'évolution vers l'insuffisance cardiaque congestive se fait sur plusieurs années (généralement 2 à 4 ans). Elle peut être précipitée par la rupture de cordages tendineux provoquant un œdème pulmonaire ou par l'apparition de troubles du rythme. Ces deux complications entrainent l'aggravation des symptômes congestifs pulmonaires chez un animal dont l'état clinique était jusque-là stable ou stabilisé.

Il existe plusieurs types de classification de l'insuffisance cardiaque [17]. La plus classique, celle de la *New York Heart Association* (NYHA) de 1966, a été réalisée à partir de données chez l'Homme et est plus ou moins bien adaptée aux animaux de compagnie. (Tableau 10).

Tableau 10 : Classification des stades d'insuffisance cardiaque selon la NYHA. [10]

STADE	SYMPTOMES
I	Souffle cardiaque présent à l'auscultation sans autre symptômes cliniques
II	Absence de symptômes cliniques au repos mais présence de fatigue, dyspnée ou toux lors d'un effort ordinaire
III	Absence de symptômes cliniques au repos mais présence de fatigue, dyspnée ou toux lors d'un effort minime
IV	Symptômes de défaillance cardiaque congestive présents au repos et exacerbés lors de l'exercice

La classification des insuffisances cardiaques la plus adaptée et la plus utilisée en médecine vétérinaire est la classification de l'*International Small Animal Cardiac Health Council* (ISACHC) qui date de 1994 (Tableau 11). Une autre classification de l'*American College of Veterinary Internal Medicine* (ACVIM) des maladies dégénératives des valves atrio-ventriculaires découle d'un consensus très récent de 2010 (Tableau 12).

Tableau 11 : Classification des stades d'insuffisance cardiaque selon l'ISACHC. [10]

STADE	SYMPTOMES	
I : Absence d'insuffisance cardiaque	IA	Cardiopathie détectable (souffle systolique apexien gauche) avec absence de signe de compensation
	IB	Cardiopathie détectable (souffle systolique apexien gauche) avec signes de compensation visibles à l'imagerie médicale
II : Insuffisance cardiaque discrète à modérée	Signes cliniques surtout respiratoires lors d'activité modérée et parfois au repos : intolérance à l'effort, toux, dyspnée modérée	
III : Insuffisance cardiaque avancée	IIIA	Signes cliniques permanents plus ou moins marqués : dyspnée marquée, œdème pulmonaire, choc cardiogénique, troubles du rythme (extrasystoles supra-ventriculaires, fibrillation atriale), traitement possible sans hospitalisation
	IIIB	Idem IIIA avec hospitalisation nécessaire

Tableau 12 : Stades de la MVD mitrale selon l'ACVIM. [138]

STADE	SYMPTOMES	
A	Animal présentant un risque de développer une cardiopathie mais indemne à ce jour (Yorkshire Terrier entre autres)	
B	B1	Animal asymptomatique mais présentant un souffle d'insuffisance mitrale sans anomalie radiographique ou échographique
	B2	Animal asymptomatique mais présentant un souffle d'insuffisance mitrale avec une radiographie et/ou une échographie montrant une dilatation ventriculaire gauche
C	Animal symptomatique ayant présenté des signes d'insuffisance cardiaque congestive associés à une cardiopathie et nécessitant un traitement médical	
D	Animal symptomatique en fin d'évolution et réfractaire au traitement médical classique	

F. Examens complémentaires

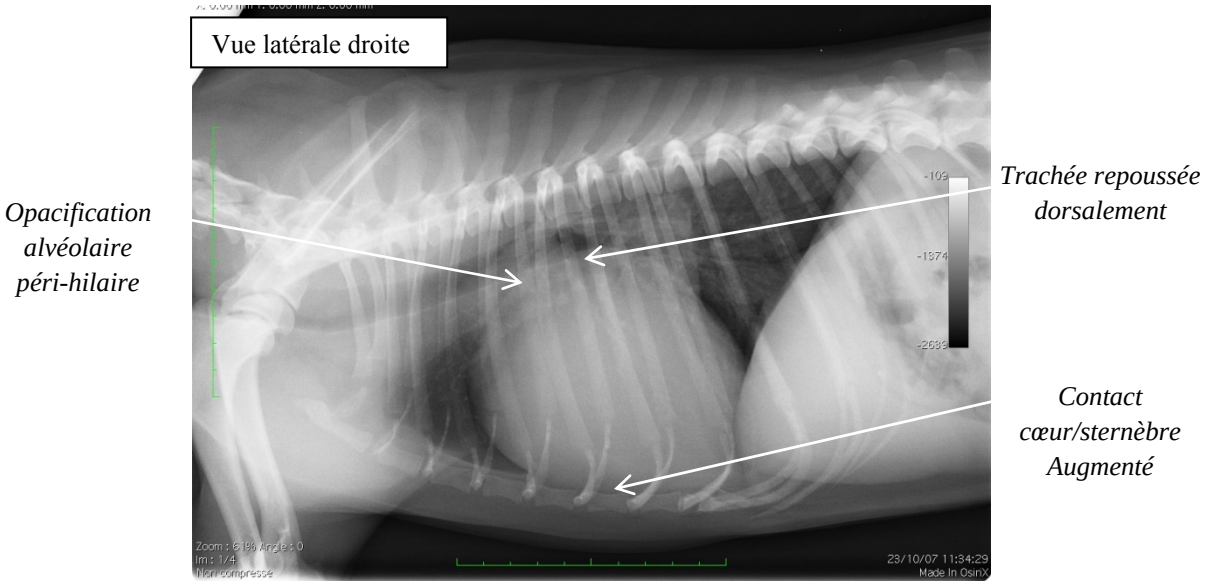
Le diagnostic de l'affection et la détermination du stade d'insuffisance cardiaque consécutif à l'insuffisance mitrale répond toujours à la même démarche chronologique qui repose sur l'anamnèse, l'examen clinique, la radiographie du thorax puis l'échocardiographie. La réalisation d'une électrocardiographie et la mesure de la pression artérielle sont également recommandées. La pression n'est généralement pas modifiée lors de cette cardiopathie sauf à un stade très avancé lorsque les mécanismes compensateurs visant à la maintenir ne sont plus efficaces. Récemment de nouveaux biomarqueurs ont montré leur intérêt dans le suivi et la gestion thérapeutique du chien cardiopathe. Il n'existe pas de test génétique actuellement.

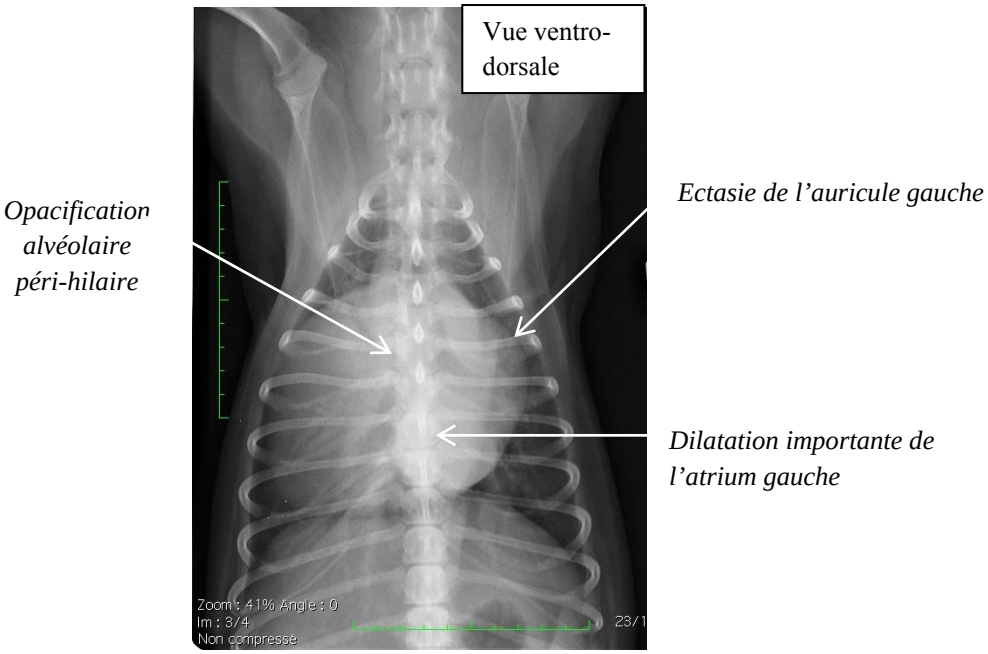
a. Radiographie thoracique

La radiographie du thorax permet d'apprécier les modifications de la silhouette cardiaque et les signes pulmonaires d'insuffisance cardiaque. Son principal intérêt est de confirmer le diagnostic de suspicion d'affection cardiaque car tous les petits chiens avec un souffle systolique apexien gauche et des crépitements pulmonaires ne présentent pas un œdème pulmonaire, il peut s'agir d'une pneumonie ou d'une maladie obstructive des voies respiratoires. Un cliché ventro-dorsal et un autre en décubitus latéral droit doivent être réalisés, tous deux en fin d'inspiration. [129]

La silhouette cardiaque est de taille augmentée avec une tendance à une cardiomégalie globale plus marquée au niveau de l'auricule gauche qui se traduit sur la vue de face par un bombement du bord crânial gauche du cœur à 3 heures et du ventricule gauche (Figure 25). L'atrium gauche est de taille augmentée et se superpose à la silhouette cardiaque. Ceci décale la bifurcation trachéo-bronchique et la bronche gauche se trouve surélevée par rapport à la droite avec une image en sifflet (sur la vue de profil), ce qui provoque de la toux. [10, 36]

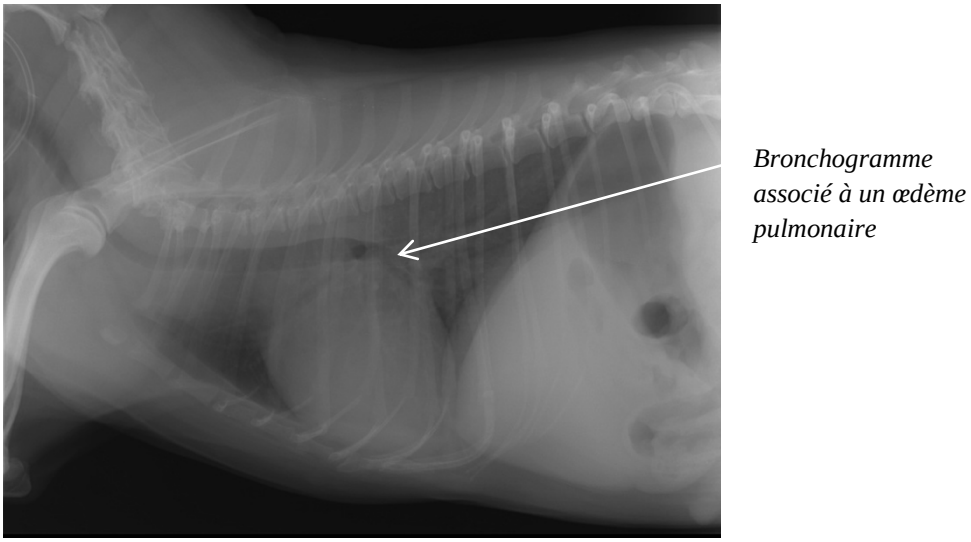
Figure 25 : Radiographies thoraciques montrant une cardiomégalie gauche importante sur un Yorkshire Terrier mâle de 13 ans atteint de MVD mitrale. [224]





Lors de décompensation cardiaque gauche, des images d'œdème pulmonaire sont visibles ainsi qu'une congestion des veines pulmonaires. Les veines deviennent plus larges que les artères. La distribution radiographique de l'œdème pulmonaire est préférentiellement péri-hilaire chez le chien, dorso-caudale et symétrique (Figure 26). Le passage de liquide dans les alvéoles donne un aspect cotonneux au cliché et un bronchogramme peut devenir visible. [10, 36, 295]

Figure 26 : Radiographie thoracique (vue latérale droite) montrant un œdème pulmonaire péri-hilaire chez un Yorkshire Terrier femelle de 12 ans atteinte de MVD mitrale. [224]



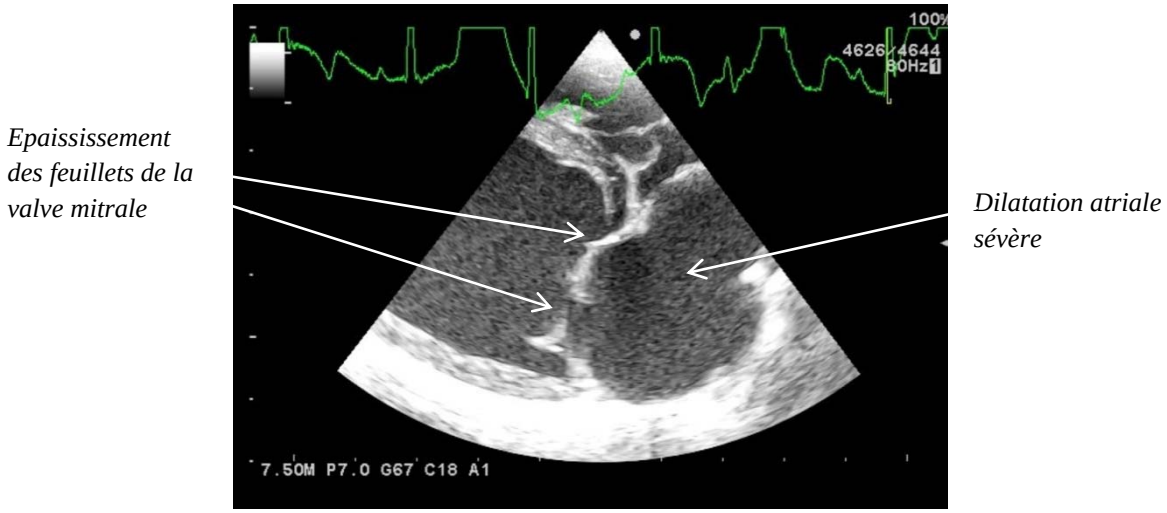
Parfois, lors d'endocardiose mitrale débutante, la radiographie n'est pas toujours assez sensible pour détecter des modifications. L'échocardiographie est alors l'examen indiqué.

b. Echocardiographie

L'échocardiographie permet d'évaluer les signes directs et indirects de la maladie. Elle consiste en un bilan et un suivi des lésions et des répercussions hémodynamiques. Elle a aussi un intérêt pronostique. Les principales manifestations recherchées sont le degré de dilatation de l'atrium gauche, l'épaississement des feuillets, la rupture des cordages tendineux, la sévérité de la régurgitation mitrale. [129, 180]

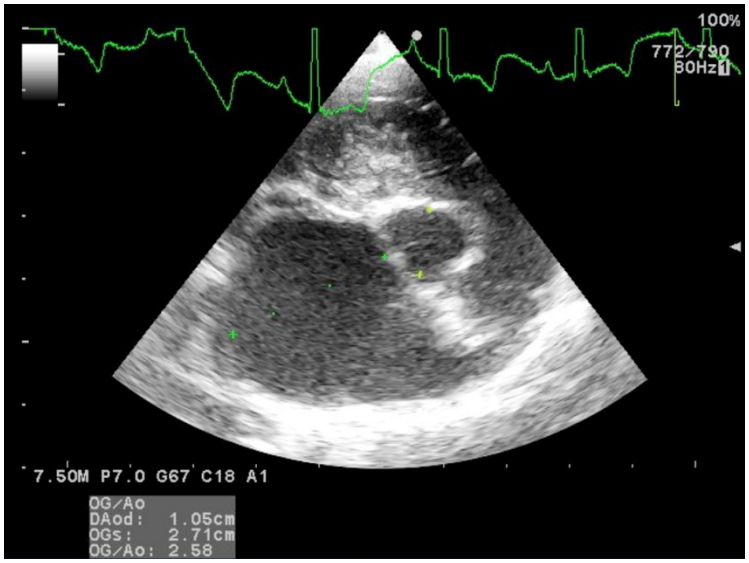
L'examen échographique peut s'effectuer en mode bidimensionnel (BD) afin de visualiser la valve mitrale. Les altérations valvulaires les plus souvent identifiables sont un épaississement des feuillets, une augmentation de l'échogénicité lors de dégénérescence fibrotique, un prolapsus de la valve dans l'atrium gauche et des mouvements anormaux des valves (Figure 27). Les modifications des chambres cardiaques sont facilement identifiables avec une dilatation du ventricule gauche lors de surcharge volumique et une apparente augmentation de contractilité aussi appelée hyperkinésie. Le rapport du diamètre de l'atrium gauche par rapport au diamètre aortique permet d'estimer la dilatation atriale consécutive au reflux mitral (Figure 28). Il est normalement compris entre 0,8 et 1,2 [128] mais une corrélation a été montré dans l'étude de Rishniw avec le poids de l'animal, certains chiens normaux pouvant avoir un rapport allant jusqu'à 1,6 [241]. L'augmentation de ce rapport est progressive en fonction du stade de la cardiopathie et constitue un bon indice de la sévérité de l'insuffisance mitrale [10, 55]. Il est également possible de mettre en évidence une rupture de cordage ou un épanchement péricardique. Dans les années 2000, une étude menée par Serres sur 706 chiens atteints de MVD mitrale a permis d'identifier grâce au mode BD une rupture de cordage chez 114 d'entre eux dont 8,8% de Yorkshire Terriers. [259]

Figure 27 : Echocardiographie (mode BD) sur un Yorkshire Terrier femelle de 11 ans atteinte de MVD mitrale. Coupe parasternale droite grand axe, 4 cavités. [224]



On note également l'existence d'un prolapsus mitral et tricuspidien.

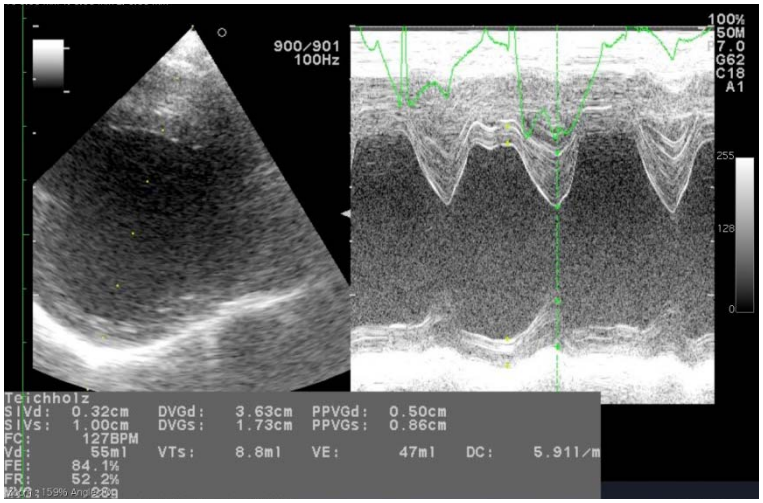
Figure 28 : Echocardiographie (mode BD) sur un Yorkshire Terrier femelle de 11 ans atteinte de MVD mitrale. Coupe parasternale droite petit axe, au niveau de la base du cœur. [224]



Le rapport des diamètres de l'atrium gauche et de l'aorte est ici très augmenté (2,58).

Le mode temps-mouvement (TM) renseigne également sur le diamètre de l'aorte et de l'oreillette gauche mais il est préférable d'utiliser le mode bidimensionnel pour le calculer. Le mode TM est utilisé pour apprécier l'augmentation du diamètre du ventricule gauche en diastole et en systole voire la fraction de raccourcissement (Figure 29). [10]

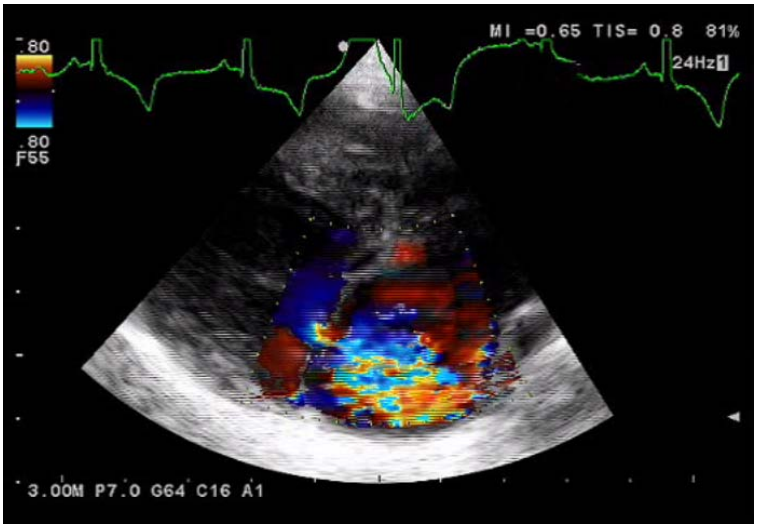
Figure 29 : Echocardiographie (mode TM) sur un Yorkshire Terrier femelle de 11 ans atteinte de MVD mitrale. Coupe parasternale droite petit axe, transventriculaire. [224]



Ce mode permet de détecter ici une augmentation de diamètre du ventricule gauche en diastole indiquant une surcharge volumique ainsi qu'une augmentation du diamètre du ventricule gauche en systole compatible avec un dysfonctionnement systolique.

L'échocardiographie en mode Doppler permet de visualiser et de mesurer les flux de régurgitation mitrale (Figure 30). Le Doppler pulsé permet de visualiser la régurgitation qui apparait sous forme de mosaïque de couleur alors que le Doppler continu permet quant à lui d'évaluer la vitesse maximale des flux. [10]

Figure 30 : Echocardiographie Doppler sur un Yorkshire Terrier femelle de 11 ans atteinte de MVD mitrale. Coupe parasternale droite grand axe 4 cavités. [224]



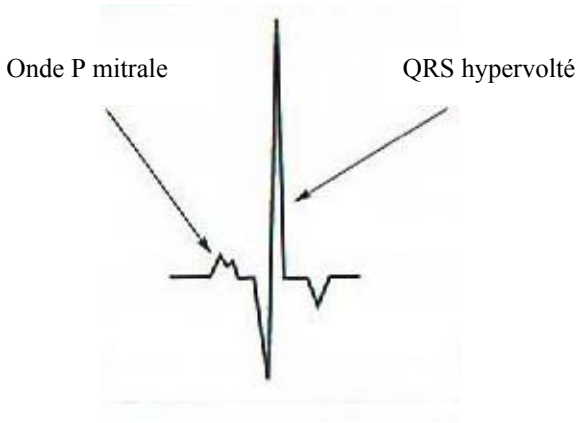
La mosaïque de couleur indique la présence de turbulences au sein de l'atrium gauche pendant la systole indiquant une régurgitation mitrale.

c. Electrocardiographie

Le recours à l'électrocardiogramme (ECG) peut mettre en évidence certains signes assez caractéristiques de la maladie sans toutefois être pathognomoniques. Rappelons que cet examen permet d'évaluer l'activité électrique du cœur sans avoir pour autant une corrélation stricte avec la mécanique valvulaire. Ainsi le tracé pourra être normal alors qu'il existe une cardiopathie sous-jacente. L'électrocardiographie sert avant tout au diagnostic des complications de troubles du rythme.

Les premières anomalies visibles lors de cardiomégalie gauche sont représentées sur la figure 31. L'hypertrophie de l'atrium gauche est souvent à l'origine d'une onde P mitrale, large (durée allongée, supérieure à 0,04 secondes) et dédoublée, ce qui donne une forme de M à l'onde P. Un hypervoltage des complexes QRS qui apparaissent larges (durée allongée, supérieure à 0,05 secondes) et grands (amplitude supérieure à 2,5 millivolts) suggère une dilatation ventriculaire. [128]

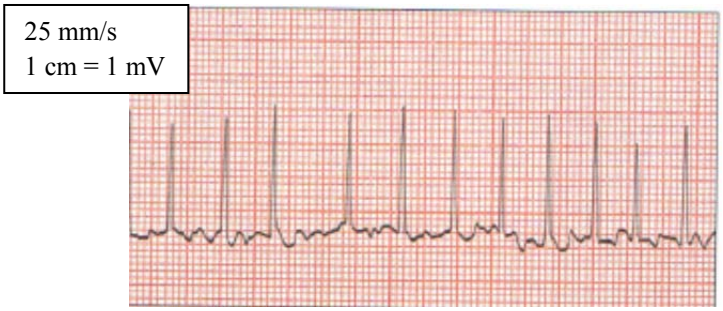
Figure 31 : Conséquences électrocardiographiques d'une cardiomégalie gauche. [128]



La tachycardie sinusale est la modification du tracé la plus souvent rencontrée lors de régurgitation mitrale. On peut également repérer des troubles du rythme sur l'ECG, en particulier des extrasystoles supra-ventriculaires et parfois des blocs atrio-ventriculaires (Figure 32). Il faut aussi rechercher des pertes de l'arythmie sinusale respiratoire. Lors d'une dilatation extrême de l'atrium, on pourra avoir des fibrillations atriales qui signent une souffrance et une gravité (Figure 33). [10]

Figure 32 : ECG d'un chien de 9 ans atteint de MVD mitrale montrant un rythme sinusal, des extrasystoles ventriculaires (flèches) et des ondes P mitrales. [295]

Figure 33 : ECG d'un chien âgé atteint de MVD mitrale montrant une fibrillation atriale. [295]



Les particularités de la radiographie, de l'ECG et de l'échocardiographie en fonction des différents stades de MVD mitrale sont résumées dans le tableau 13.

Tableau 13 : Particularités des différents examens complémentaires en fonction de la classification NYHA. [10, 55]

STADE	RADIOGRAPHIE	ECG	ECHOCARDIOGRAPHIE
I	Normale Augmentation de taille de l'atrium gauche	Normal	Normale Lésions valvulaires d'épaississement Légère dilatation atriale
II	Cardiomégalie gauche Congestion pulmonaire	Normal Signes de cardiomégalie gauche (onde P mitrale, hypervoltage des QRS)	Dilatation atriale Kinésie non modifiée
III	Cardiomégalie gauche voire droite, dilatation auriculaire nette Congestion pulmonaire et œdème interstitiel à alvéolaire	Signes de cardiomégalie globale Tachycardie sinusale Arythmies possibles	Dilatation atriale et ventriculaire gauche marquée +/- droite Absence d'hypokinésie
IV	Cardiomégalie globale sévère, dilatation auriculaire importante Congestion pulmonaire et œdème alvéolaire important Epanchement pleural	Signes de cardiomégalie globale Tachycardie sinusale Arythmies très souvent marquées (extrasystoles supra-ventriculaires, fibrillation atriale)	Dilatation cardiaque globale avec perte de masse ventriculaire (diminution d'épaisseur) Signes de bas débit fréquents

d. Dosage des peptides natriurétiques [17, 56, 227, 274]

Le myocarde, en réponse à différents stimuli, libèrent des peptides natriurétiques dans la circulation sanguine qui sont des biomarqueurs utilisés en cardiologie. Les deux peptides utilisés sont l'Atrial Natriuretic Peptide (ANP) et le Brain Natriuretic Peptide (BNP) ainsi que leurs formes précurseurs, les fragments N-terminaux NT-proANP et NT-proBNP. La recherche de valeurs de références ainsi qu'un étalonnage des kits de dosage sont préalablement nécessaires à leur utilisation en clinique. Il s'agit d'un examen secondaire simple à réaliser, sur simple prise de sang, rapide et économique.

Les concentrations sériques en NT-proBNP sont très utiles dans la détermination de l'étiologie des symptômes cliniques de chiens avec une cardiopathie. Les chiens avec des signes causés par une insuffisance cardiaque ont une concentration sérique plus élevée que ceux avec des signes causés par une affection pulmonaire primaire. En 2008, il a été démontré dans une étude de Oyama et ses collaborateurs incluant 137 chiens atteints d'endocardiose mitrale ou de myocardiopathie dilatée que la concentration en NT-proBNP augmente avec la sévérité de l'insuffisance cardiaque. Le NT-proBNP permet donc de différencier de manière assez fine des chiens en phase préclinique de chiens en stade d'insuffisance cardiaque.

Dernièrement, de nombreuses recherches ont été effectuées quant à l'utilisation des biomarqueurs cardiaques dans le diagnostic précoce de la maladie de la valve mitrale, pour réaliser le suivi de l'animal ou établir un pronostic. Le NT-proBNP permettrait de distinguer un chien de classe ISACHC Ia avec une régurgitation mitrale légère (fraction de régurgitation < 30%) d'un chien de classe ISACHC Ia avec une régurgitation mitrale modérée à sévère (fraction de régurgitation >30%). Une corrélation positive a aussi été mise en évidence entre l'évolution de la concentration des peptides natriurétiques et l'évolution de la régurgitation mitrale. Ils sont aussi tous deux corrélés à la taille de l'atrium gauche.

G. Diagnostic différentiel

Il doit inclure l'existence d'un souffle systolique physiologique (qui n'est généralement pas holosystolique), les affections pulmonaires chroniques, une atteinte du septum ventriculaire ou toute autre cardiopathie. Pour cela, il faut revenir à la démarche diagnostique précédente. L'anamnèse et l'âge d'apparition permettent de s'orienter vers une cardiopathie congénitale ou acquise puis l'examen clinique avec la caractérisation du souffle permet de hiérarchiser les différentes hypothèses. Les examens complémentaires permettront ensuite de confirmer le diagnostic. [132]

Lorsqu'une insuffisance mitrale et une affection respiratoire coexistent, des difficultés sont souvent rencontrées pour établir le diagnostic, en particulier en présence de toux. Ainsi, lors de toux rapportée chez un Terrier de petite taille, il faudra rechercher la cause de celle-ci afin de déterminer si elle est principalement liée à une lésion des voies respiratoires ou à une insuffisance cardiaque. Beaucoup de Terriers, comme par exemple le Yorkshire Terrier, sont en effet aussi prédisposés à l'inflammation bronchique et au collapsus trachéal. [128]

H. Pronostic et traitement

La maladie dégénérative de la valve mitrale est une maladie chronique qui évolue sur plusieurs années. Le pronostic dépend du stade de la cardiopathie (classification selon l'ISACHC) [37, 66] :

- Au stade IA : L'espérance de vie se compte en années.
- Au stade IB ou II : La survie de l'animal est de 6 (25% des cas) à 21 mois (75% des cas).
- Au stade III : La survie de l'animal est de 3 (25% des cas) à 12 mois (75 % des cas). Le pronostic est très mauvais lors de fibrillation atriale [295].

Concernant la survie des chiens atteints d'endocardiose mitrale, une étude de Serres et ses collaborateurs en 2009 a permis de montrer que la concentration initiale en NT-proBNP était significativement supérieure chez les chiens qui ne survivront pas à 6 mois par rapport aux autres. Une valeur seuil de 1500 pmol/L, présentant une sensibilité de 80% et une spécificité de 73%, a pu être établie (avec le VETSIGN Canine CardioScreen NT-proBNP, Guildhay). Ainsi, les chiens avec une concentration en NT-proBNP<1500 pmol/L possédaient une médiane de survie supérieure à 6 mois alors que pour les autres (concentration en NT-proBNP>1500 pmol/L) la médiane de survie était de 146 jours. [260]

Les objectifs du traitement sont la diminution de la régurgitation mitrale, la lutte contre les effets nocifs de l'angiotensine et la prévention des complications. Ces trois conditions pourraient être idéalement atteintes par le remplacement chirurgical de la valvule concernée mais l'intervention, trop complexe et trop onéreuse, n'est pas réalisée chez le chien. [66]

Afin d'éliminer les signes d'insuffisance cardiaque congestive, les médicaments couramment utilisés sont les diurétiques, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA) etc. Un traitement hygiénique peut être associé au traitement médical. Il consiste en une restriction sodée, en l'utilisation d'aliments diététiques à visée thérapeutique destinés aux chiens cardiaques et en une restriction des efforts physiques. L'emploi des différentes molécules dépend du stade de l'insuffisance cardiaque [17, 66] :

- Animaux asymptomatiques (stade I) : Le traitement est controversé, il est toutefois d'usage de prescrire des IECA (énalapril, bénazapril) au stade IB, lors de cardiomégalie. Un traitement hygiénique peut également être proposé.
- Animaux au stade II de l'insuffisance cardiaque : Des IECA et des diurétiques (furosémide) sont administrées. Les posologies sont fonction des molécules employées et de l'importance des signes congestifs. En cas de tachycardie sinusale permanente supérieure ou égale à 180 battements par minute, la digoxine est indiquée.
- Animaux au stade III de l'insuffisance cardiaque : Le traitement de base est également l'association du furosémide à une posologie augmentée et d'un IECA. Les dysrythmies supraventriculaires justifient la prescription de digoxine. L'association de plusieurs diurétiques (furosémide et spironolactone) revêt un intérêt majeur. [65]

Des recommandations du consensus de l'ACVIM ont été données en 2009 concernant le traitement de cette cardiopathie chez le chien (Tableau 14) [17]. Le plus important reste un suivi régulier de l'animal afin de déceler une aggravation et de réajuster le traitement. En conséquence, il faut éduquer le propriétaire sur la reconnaissance de symptômes de décompensation cardiaque et d'œdème aigu du poumon afin de prendre en charge l'animal le plus rapidement possible.

Tableau 14 : Consensus sur le traitement de la MVD selon l'ACVIM. [17]

STADE	RECOMMANDATIONS
A	Absence de traitement et de régime particulier.
B1	Absence de traitement et de régime particulier. Contrôle radiographique ou échographique tous les ans.
B2	Hors consensus : IECA ou β-bloquants lors de dilatation atriale sévère ou qui progresse rapidement Régime pauvre en sel et adapté sur le plan protéique et calorique
C	Furosémide (2 mg/kg PO BID), Pimobendane (0,25-0,3 mg/kg PO BID), IECA (enalapril 0,5 mg/kg PO BID), Confort amélioré, Régime adapté Lors d'œdème pulmonaire aigu : oxygénation, thoracocentèse, abdominocentèse, butorphanol (0,2 mg/kg) etc. Hors consensus : Spironolactone (0,25-2 mg/kg PO SID ou BID), Digoxine (0,0025-0,005 mg/kg PO BID)
D	Furosémide (doses à adapter), Spironolactone (0,25-2 mg/kg PO SID ou BID)

La maladie dégénérative de la valve mitrale est une affection fréquente chez les petites races, particulièrement chez le Yorkshire Terrier. Il s'agit d'une affection dégénérative chronique de l'appareil valvulaire mitral que l'on retrouve chez des chiens d'âge moyen à avancé. L'examen clinique révèle un souffle systolique apexien gauche qui peut s'irradier en rayon de roue et laisse suspecter l'affection. Des examens complémentaires sont nécessaires pour confirmer la suspicion clinique et évaluer la plus ou moins bonne compensation cardiaque. La radiographie thoracique, l'échocardiographie et l'ECG sont particulièrement utiles pour déterminer le stade d'insuffisance cardiaque. Le pronostic est fonction de l'avancement de la maladie d'où l'intérêt de la détecter le plus rapidement possible. Des traitements sont indiqués afin de diminuer la régurgitation mitrale, lutter contre les effets nocifs de l'angiotensine et prévenir les complications que sont les arythmies et l'apparition de signes de congestion pulmonaire. L'étiologie est incertaine mais une composante héréditaire polygénique est avancée. Des recherches sont actuellement en cours concernant la mise au point d'un test de prédisposition raciale qui permettrait d'assurer un suivi rapproché des chiens susceptibles de déclarer la maladie.

IV. Le système neuromusculaire

En neurologie vétérinaire, les maladies héréditaires occupent une place importante d'autant que les affections nerveuses et neuromusculaires d'origine génétique motivent, pour leur étude chez l'Homme, la recherche de modèles animaux. Plusieurs classifications ont été proposées. Ici nous développerons certains troubles métaboliques correspondant à des maladies de surcharge (acidurie L-2-hydroxyglutarique, leucodystrophie à cellules globoïdes), des troubles fonctionnels (crampe du Scottish Terrier, tournis) et des maladies dégénératives (myélopathie dégénérative, ataxie cérébelleuse de l'American Staffordshire Terrier).

A. Acidurie L-2-hydroxyglutarique

1. Définitions

L'acidurie L-2-hydroxyglutarique est issue d'un dérèglement neurométabolique congénital caractérisé par une accumulation d'acide L-2-hydroxyglutarique dans l'urine, le plasma et le liquide céphalo-rachidien. Il y a une atteinte cérébelleuse progressive. L'affection se traduit par des déficits neurologiques incluant des crises d'épilepsie, des convulsions, une démarche vacillante, des tremblements, des raideurs musculaires. [232, 261]

2. Epidémiologie

L'acidurie L-2-hydroxyglutarique est une erreur métabolique connue chez l'être humain depuis 1980. On a diagnostiqué récemment cette affection chez des chiens de race Staffordshire Bull Terrier (2001) puis West Highland White Terrier (2005) puis Yorkshire Terrier (2012) [6, 96, 108, 249]. La mutation est présente en France chez le Staffordshire Bull Terrier, même si la fréquence de chiens porteurs est relativement faible (probablement inférieure à 5%) alors qu'elle était de 17% au Royaume Uni en 2007. La surutilisation d'étalons porteurs et la consanguinité pourraient néanmoins conduire à une augmentation rapide de la fréquence de cette maladie. [263]

Les signes cliniques apparaissent habituellement entre 6 mois et un an, mais peuvent apparaître plus tard (jusqu'à 7 ans), et touchent le système nerveux central [108]. Les mâles et les femelles semblent affectés de la même manière. [8]

Au Royaume Uni, une analyse de pedigrees comportant plusieurs générations a été menée. Ceci a permis de mettre en évidence que tous les Staffordshire Bull Terriers atteints de la maladie présentaient la même mutation, ce qui est en faveur d'un effet fondateur. Les données ne sont pas suffisantes chez le West Highland Terrier pour en tirer la même conclusion. [8]

3. Etiologie

L'acidurie L-2-hydroxyglutarique est transmise sur un mode autosomique récessif chez les trois races de Terrier atteintes, tout comme chez l'Homme. Seule la présence de deux copies défectueuses du gène provoque l'apparition de la maladie. Les chiens porteurs (une seule copie défectueuse du gène) ne manifestent aucune accumulation d'acide L-2-hydroxyglutarique et aucun signe clinique.

L'affection est due à une mutation localisée au niveau du gène L2HGDH. Le séquençage et l'utilisation de microsatellites a permis de déterminer la nature de la mutation. Il s'agit d'une substitution de deux paires de bases dans l'exon 10 chez le Staffordshire Bull Terrier ce qui se répercute au niveau de la protéine codée par une substitution de la leucine et de l'histidine par la proline et la tyrosine, respectivement. Chez le West Highland White Terrier, l'insertion d'un codon STOP prématuré dans l'exon 8 altère totalement la séquence codée correspondante. Sanchez-Masian et ses collaborateurs ont identifiés en 2012 une mutation différente du gène L2HGDH dans une famille de Yorkshire Terriers qui consiste en la substitution d'une adénine par une guanine altérant le codon initiateur de la traduction, la méthionine. [233, 249, 263]

Il s'agit d'une maladie de surcharge. Dans des conditions normales, l'acide L-2-hydroxyglutarique est transformé en acide 2-oxoglutarique via l'enzyme L-2-hydroxyglutarate déshydrogénase. Or, lors de mutation au niveau du gène L2HGDH, qui code pour l'enzyme correspondante, la mutation provoque un dysfonctionnement de l'enzyme, provoquant à son tour une accumulation d'acide L-2-hydroxyglutarique dans le plasma, l'urine et le liquide céphalo-rachidien. Ceci est responsable de lésions affectant préférentiellement la substance grise du cortex cérébral, du cervelet, du prosencéphale et du thalamus. Des vacuoles se localisent en périphérie des neurones et au niveau périvasculaire. Des techniques d'immunohistochimie et des études ultrastructurales ont démontré que les cellules affectées étaient les astrocytes. [232, 256]

4. Symptômes rapportés par le propriétaire

Les chiens affectés ne développent pas toujours la maladie dès leur jeune âge. Par ailleurs, il n'est pas possible de détecter cliniquement la maladie avant l'apparition des premiers symptômes neuromusculaires hormis avec l'utilisation d'un test génétique de dépistage. Ainsi, les propriétaires consultent en général lorsque leur chien manifeste des signes cliniques d'apparition soudaine se caractérisant par des altérations du comportement, des convulsions, des tremblements, des troubles de la démarche ou de l'équilibre, de la léthargie. Si les symptômes apparaissent chez un jeune chiot, il n'est pas rare que le propriétaire dise de son animal qu'il est « bête », ce qui se traduit initialement par des difficultés d'apprentissage [176]. Le questionnement du propriétaire doit être précis afin de déceler la moindre modification comportementale. Il peut s'agir d'animaux fixant ou poussant le mur, prostrés, tapis dans des recoins, mâchonnant des objets, léchant les murs… [8]

5. Examen clinique

Lorsqu'un animal est atteint d'acidurie L-2-hydroxyglutarique, les symptômes cliniques peuvent être très variés et plus ou moins sévères, ils sont proches des manifestations d'épilepsie (convulsions, ataxie, tremblements). Généralement, le début de la maladie est insidieux puis l'affection se développe progressivement. Le comportement de l'animal est altéré, allant de simples modifications du comportement à une perte des apprentissages (obéissance et propreté). [8, 263]

Lors de l'examen neurologique, on note une altération de la vigilance, une ataxie modérée des quatre membres, une hypermétrie des membres thoraciques. Une raideur des muscles est aussi visible avec une fatigue accrue lors d'un exercice. Des convulsions tonico-cloniques peuvent survenir. Des tremblements sont souvent présents, en particulier au niveau de la tête et du cou. Les réactions posturales sont ensuite évaluées et révèlent une diminution des placers tactiles et du sautillement. Les réflexes médullaires sont normaux. L'examen des nerfs crâniens montre parfois une diminution du clignement à la menace alors que les réflexes pupillaires sont normaux. [8, 108]

La localisation neuroanatomique de la lésion correspond à une lésion intracrânienne symétrique et diffuse pouvant affecter le cortex, le tronc cérébral ou le cervelet. Le diagnostic différentiel inclut en priorité les affections inflammatoires et dégénératives du système nerveux central ainsi que les encéphalopathies métaboliques. Des causes congénitales, toxiques ou tumorales ne peuvent être exclues mais sont moins probables. [108]

6. Examens complémentaires

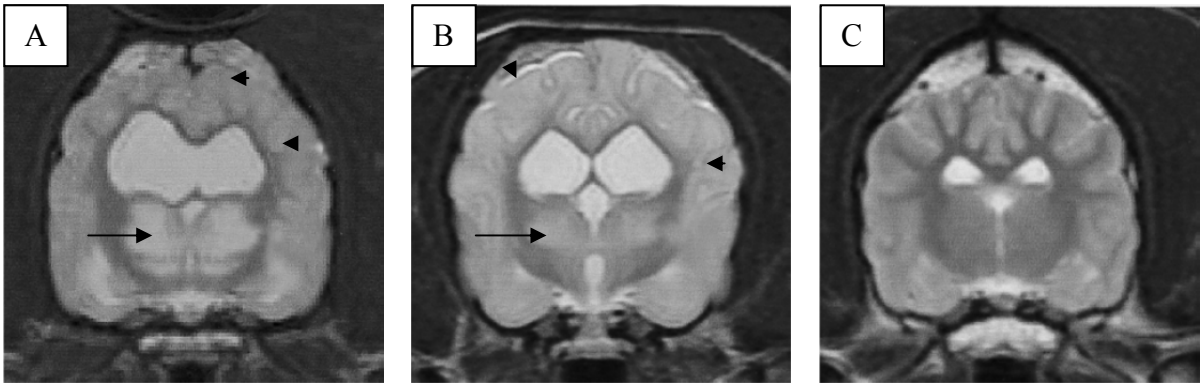
L'examen clinique d'un animal atteint d'acidurie L-2-hydroxyglutarique oriente très vite vers une localisation neuroanatomique et des hypothèses diagnostiques [176]. L'anamnèse et l'épidémiologie de la maladie, (en particulier la race) peuvent permettre de hiérarchiser ces différentes hypothèses. Néanmoins, des examens complémentaires seront indispensables pour confirmer le diagnostic, d'autant que le Staffordshire Bull Terrier est prédisposé à plusieurs affections neuromusculaires pouvant se traduire cliniquement par des symptômes similaires. Dans un premier temps l'IRM permet de confirmer la localisation des lésions. La confirmation du diagnostic clinique est réalisée par dosage d'acide L-2-hydroxygluatarique dans le sang, l'urine ou le liquide céphalo-rachidien, un test génétique peut également être proposé.

a. Imagerie par résonance magnétique de l'encéphale (IRM)

L'IRM est un examen indiqué compte tenu de la localisation neuro-anatomique intracrânienne suspectée de la lésion responsable du tableau clinique d'acidurie L-2-hydroxyglutarique. Il nécessite l'anesthésie de l'animal. Plusieurs séquences sont réalisées incluant le mode T1 avant et après administration de produit de contraste, le mode T2 (en coupe transverse et longitudinale) et une séquence transverse FLAIR (Fluid Attenuated Inversion Recovery).

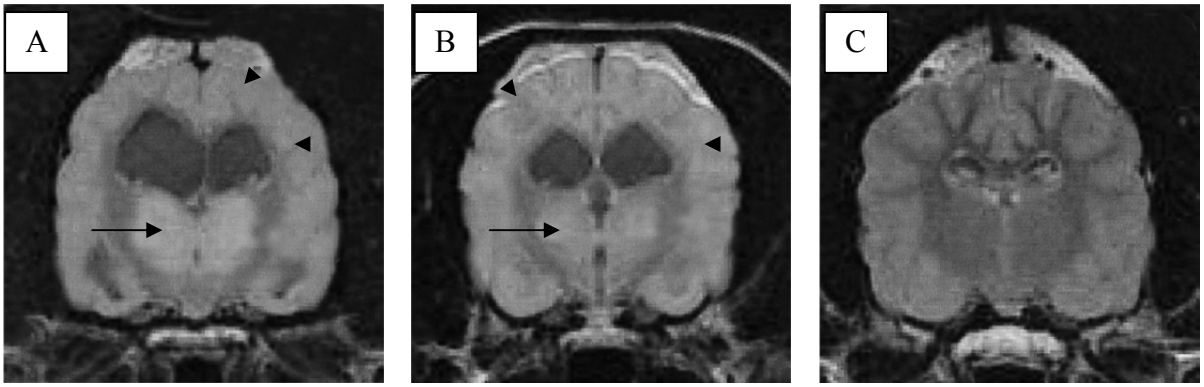
Sur les clichés d'IRM en mode T2 et sur les séquences FLAIR on observe des régions de substance grise hyper-intenses, diffuses et bilatéralement symétriques, essentiellement localisées au niveau du cortex cérébral, du thalamus, des noyaux basaux, du tronc cérébral dorsal et du cervelet (Figures 34, 35 et 36). Sur les clichés en mode T1, ces mêmes zones parenchymateuses apparaissent modérément hypo-intenses du fait de l'augmentation du contenu aqueux. Après l'injection du produit de contraste, aucune augmentation anormale du contraste n'est visible. On remarque parfois une dilatation modérée des ventricules latéraux chez les chiens affectés mais celle-ci existe également chez certains chiens sains. La localisation et la symétrie des lésions suggèrent une affection métabolique ou une toxicité dirigée contre la substance grise. [7, 8, 108, 176, 256]

Figure 34 : IRM en coupe transverse et en mode T2 au niveau du thalamus chez un Staffordshire Bull Terrier (A) et un West Highland White Terrier (B) atteints d'acidurie L-2-hydroxyglutarique et un Staffordshire Bull Terrier normal (C). [108]



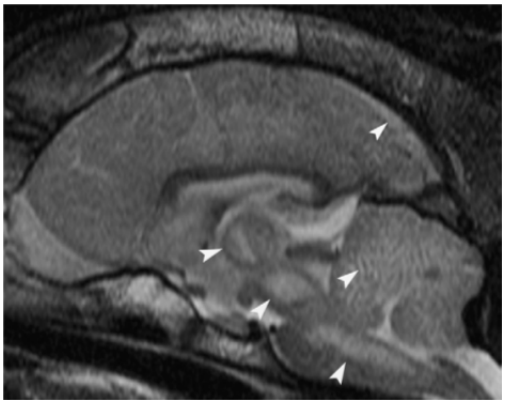
On note une augmentation symétrique, bilatérale et extensive du signal et un gonflement modéré de la substance grise, particulièrement marquée au niveau du cortex cérébral (têtes de flèches) et du thalamus (flèches) chez les chiens atteints. Le contraste est augmenté entre la substance blanche et la substance grise.

Figure 35 : IRM en coupe transverse et en séquence FLAIR au niveau du thalamus chez un Staffordshire Bull Terrier (A) et un West Highland White Terrier (B) atteints d'acidurie L-2-hydroxyglutarique et un Staffordshire Bull Terrier normal (C). [108]



Comme sur la figure précédente, on note une augmentation symétrique, bilatérale et extensive du signal et un gonflement modéré de la substance grise, particulièrement marquée au niveau du cortex cérébral (têtes de flèches) et du thalamus (flèches) chez les chiens atteints.

Figure 36 : IRM en coupe sagittale et en mode T2 chez un Staffordshire Terrier de 11 ans atteint d'acidurie L-2-hydroxyglutarique. [256]



On observe une perte de détails corticaux et une hyperintensité du cortex, du thalamus, du tronc cérébral et du cervelet (têtes de flèches).

b. Ponction de liquide céphalo-rachidien (LCR)

La ponction est réalisée sous anesthésie générale au niveau du site atlanto-axial. Les analyses sur le LCR des chiens atteints incluant un comptage des hématies et des leucocytes, les concentrations protéiques et une cytologie cellulaire s'avèrent généralement normales. [8]

c. Dosage des acides organiques (acide L-2-hydroxyglutarique)

L'acidurie L-2-hydroxyglutarique est responsable de taux anormalement élevés d'acide L-2-hydroxyglutarique dans les tissus et les liquides incluant l'urine, le plasma et le LCR. La chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrométrie de masse est une technique sophistiquée permettant actuellement de détecter de nombreuses maladies métaboliques à partir de l'obtention d'un profil des acides organiques. Cette méthode confirme une augmentation dramatique de l'acide L-2-hydroxyglutarique dans l'urine des chiens affectés (en moyenne 2598 mmol/mol de créatinine) alors que ceux porteurs ou sains avaient des taux normaux (0,6 à 5,7 mmol/mol de créatinine). Notons que les modifications biochimiques ne sont pas corrélées à la gravité des signes cliniques. L'urine peut être congelée jusqu'à l'analyse. L'extraction des acides organiques dans l'urine est réalisée par des laboratoires spécialisés. La créatinine est mesurée dans un échantillon d'urine ce qui permettra d'établir un standard pour la quantification des acides organiques. Ces derniers sont séparés par chromatographie gazeuse puis identifiés par spectrométrie de masse. [7, 8, 108, 232]

Cet examen complémentaire a systématiquement été réalisé sur les chiens inclus dans les différentes publications sur l'acidurie L-2-hydroxyglutarique, les différents prélèvements utilisés étaient l'urine, le sang ou le LCR [8]. Les résultats permettent d'infirmer ou de confirmer la maladie lors d'élévation des concentrations en acide L-2-hydroxyglutarique. Néanmoins, il s'agit d'un test peu réalisé en pratique compte tenu du faible nombre de laboratoires proposant de réaliser le test et de l'existence d'un test génétique disponible moins onéreux et fiable.

d. Test génétique

A partir de la découverte de la cause de l'affection au niveau génétique, le laboratoire Antagene a développé et validé un test ADN chez le Staffordshire Bull Terrier. Le test génétique est un test direct fiable et facile à réaliser qui permet de confirmer la suspicion d'acidurie L-2-hydroxyglutarique ou au contraire de l'exclure avant de procéder à d'autres examens complémentaires. Quelques données concernant les résultats des tests génétiques effectués par le laboratoire Antagene sont disponibles en Annexe 2. [3]

Le dépistage précoce de cette maladie neurologique permet, comme tout autre test génétique, de dépister les chiots atteints avant l'apparition des premiers symptômes, de dépister les chiots porteurs et de sélectionner les reproducteurs en conséquence, d'adapter les croisements en évitant de faire reproduire les chiens porteurs entre eux.

7. Diagnostic différentiel

Le diagnostic différentiel doit inclure en particulier toutes les causes d'épilepsie. L'absence de réponse au traitement classique de l'épilepsie chez un Staffordshire Bull Terrier doit conduire à envisager l'hypothèse d'acidurie L-2-hydroxyglutarique. Les examens complémentaires sont indispensables pour établir le diagnostic de certitude.

8. Pronostic et traitement

Le pronostic est sombre, il n'existe actuellement aucun traitement disponible. Le phénobarbital est parfois employé pour aider à contrôler la maladie, en particulier les convulsions, mais il ne traite pas la cause sous-jacente et les résultats sont décevants. Certains chiens avec des symptômes modérés peuvent avoir une qualité de vie satisfaisante pendant plusieurs années alors que d'autres verront une dégradation importante de leur état général. L'euthanasie est souvent demandée par les propriétaires en particulier lors d'aggravation des troubles de la démarche. [176]

Du fait de l'absence de traitement efficace et de l'étiologie génétique, il est primordial d'éviter la propagation de la maladie en utilisant notamment des tests de dépistage.

L'acidurie L-2-hydroxyglutarique est une affection autosomique récessive rencontrée chez le Staffordshire Bull Terrier, le West Highland White Terrier et le Yorkshire Terrier. Il s'agit d'une maladie métabolique de surcharge en acide L-2-hydroxyglutarique dans le LCR, l'urine et le plasma. Elle occasionne des symptômes neuromusculaires qui apparaissent généralement entre 6 mois et 1 an et consistent en une altération comportementale, des troubles de la démarche parfois avec des déficits proprioceptifs, des convulsions, des tremblements etc. La localisation clinique de la lésion est fonction des symptômes et peut se situer au niveau du cortex, du tronc cérébral ou du cervelet. L'IRM permet de confirmer la suspicion clinique initiale et de caractériser l'étendue des lésions. Le dosage d'acide L-2-hydroxyglutarique est aussi possible mais peu réalisé en pratique. Le pronostic est sombre, les signes cliniques s'aggravant avec le temps. Un traitement anticonvulsivant peut-être proposé mais il n'agit pas sur la cause sous-jacente. Des mutations différentes ont été identifiées pour chaque race au niveau du gène L2HGDH débouchant sur la commercialisation d'un test génétique chez le Staffordshire Bull Terrier. Le dépistage de la maladie est important à réaliser lors de mise à la reproduction compte tenu du caractère héréditaire et létal de la maladie.

B. Ataxie cérébelleuse de l'American Staffordshire Terrier

1. Définitions

Les principaux symptômes liés à une ataxie cérébelleuse sont généralement les suivants : ataxie symétrique sans déficit de la proprioception consciente, tremblements intentionnels, diminution voire absence du clignement à la menace, troubles sphinctériens et syndrome vestibulaire paradoxal. L'origine de ces troubles peut être variée et comprend entre autres les atrophies cérébelleuses primaires qui se manifestent peu de temps après la naissance et les atrophies secondaires. Dans un certain nombre de races, il existe ainsi des dégénérescences cérébelleuses qui se manifestent à l'âge adulte. [279]

L'ataxie cérébelleuse de l'American Staffordshire Terrier correspond à la dégénérescence héréditaire du cortex cérébelleux, causée par la perte de cellules de Purkinje. Cette maladie est également appelée abiotrophie cérébelleuse, atrophie corticale cérébelleuse ou encore céroïde-lipofuscinose neuronale car elle est due à une accumulation de pigments de type lipofuscine dans les neurones qui dégénèrent alors. Les chiens présentent des signes d'ataxie discrète se manifestant surtout lors des changements de direction et qui s'aggravent progressivement. [1, 2]

Les céroïdes-lipofuscinoses neuronales constituent un groupe de maladies neurodégénératives caractérisées par l'accumulation intracellulaire d'une substance auto-fluorescente, résultant de l'atteinte lysosomiale. Ce sont les encéphalopathies les plus fréquentes chez l'enfant. Un grand nombre de modèles animaux ont été décrits afin de modéliser les formes infantiles et juvéniles chez l'Homme dont l'ataxie cérébelleuse de l'American Staffordshire Terrier. Ce modèle canin représente en effet le premier exemple de déficience en sulfatase lysosomiale à l'origine d'une céroïde-lipofuscinose, le lien fonctionnel entre les deux restant encore à établir. [2]

2. Epidémiologie

L'ataxie cérébelleuse est une affection qui a été caractérisée au début des années 2000 et qui touche l'American Staffordshire Terrier. C'est une maladie de l'adulte, l'âge des premiers signes cliniques varie entre 18 mois et 9 ans, mais la majorité des chiens sont présentés à la consultation chez le vétérinaire entre l'âge de 3 et 5 ans. La mise-bas et l'anesthésie seraient des facteurs déclenchants ou aggravants de l'affection [279]. Les mâles et les femelles sont atteints dans les mêmes proportions. Lors de la phase de validation d'un test génétique par le laboratoire Antagene, la proportion de chiens porteurs de la mutation responsable de l'ataxie dans cette race a été estimée à 30%. [2, 222]

L'affection est aussi évoquée chez le Kerry Blue Terrier et le Scottish Terrier mais il s'agirait plutôt d'une maladie dégénérative du jeune animal. [151, 268]

3. Etiologie

L'étude des pedigrees d'animaux atteints a suggéré une transmission de type autosomique récessif dès 2004, confirmée depuis grâce à l'identification de la mutation portée par les American Staffordshire Terriers atteints d'ataxie cérébelleuse. Le locus de la maladie se situe au niveau de l'exon 2 du chromosome 9. La mutation identifiée en 2010 par Abitbol et ses collaborateurs correspond à une substitution dans le gène ARSG codant pour une enzyme lysosomiale, l'arylsulfatase G. Le site catalytique de l'enzyme est alors modifié et son activité diminue de 75% dans les cellules des chiens affectés. [2, 5]

4. Symptômes rapportés par le propriétaire

Les chiens atteints présentent initialement une ataxie discrète qui se manifeste surtout lors de changements de direction, comme par exemple à l'angle d'une rue ou d'un couloir, de la montée ou la descente des escaliers ou pendant la nage. Aux yeux du propriétaire, l'animal peut simplement paraître maladroit mais cette maladresse évolue vers une ataxie permanente de plus en plus marquée. [1, 268, 279]

Les signes cliniques progressent par paliers alternant de longues périodes durant lesquelles les signes semblent stables et des phases d'aggravation. [222]

5. Examen clinique [1, 5, 47, 131, 222, 268, 279]

L'examen clinique général ne révèle pas d'anomalie. Il est nécessaire de débuter par une évaluation à distance de la locomotion puis de réaliser un examen nerveux complet.

Les principaux symptômes visibles à distance sont des troubles de l'équilibre visibles au repos que l'on qualifie d'astasie, avec augmentation du polygone de sustentation (Figure 37), une ataxie symétrique, des chutes dans toutes les directions, une démarche hypermétrique ou dysmétrique plus marquée sur les membres antérieurs et aggravée par la présence d'un obstacle. Certains individus portent la tête inclinée d'un côté ou de l'autre. La préhension des aliments est parfois difficile. Aucune modification comportementale n'est notée.

Lors de l'examen neurologique, aucun déficit de la proprioception consciente n'est noté. Les réactions posturales sont présentes mais réalisées le plus souvent avec peu d'adresse et les manœuvres de sautillement et d'hémi-locomotion sont de plus en plus perturbées au cours du temps. Un nystagmus est souvent présent lors de l'hyperextension cervicale ou lors de mouvements brutaux, il peut être accompagné de tremblements intentionnels sur tout le corps. Les réflexes des nerfs crâniens sont normaux. Le clignement à la menace est souvent diminué lors de stade avancé de la maladie, sans trouble de la vision associé et sans déficit du nerf facial.

En fin d'évolution de la maladie, la stabilité du regard est totalement perdue et le chien devient incapable de se mouvoir et de se nourrir seul.

Figure 37 : American Staffordshire Terrier adulte atteint d'ataxie cérébelleuse. [2]

Le polygone de sustentation est augmenté et la tête est discrètement penchée au repos.

Compte tenu des informations apportées par l'examen clinique avec la caractérisation d'une ataxie symétrique sans déficit de la proprioception consciente, la localisation neuroanatomique la plus probable de la lésion est cérébelleuse. Le début insidieux de la maladie et l'aggravation progressive orientent plutôt vers une maladie dégénérative. [279]

6. Examens complémentaires

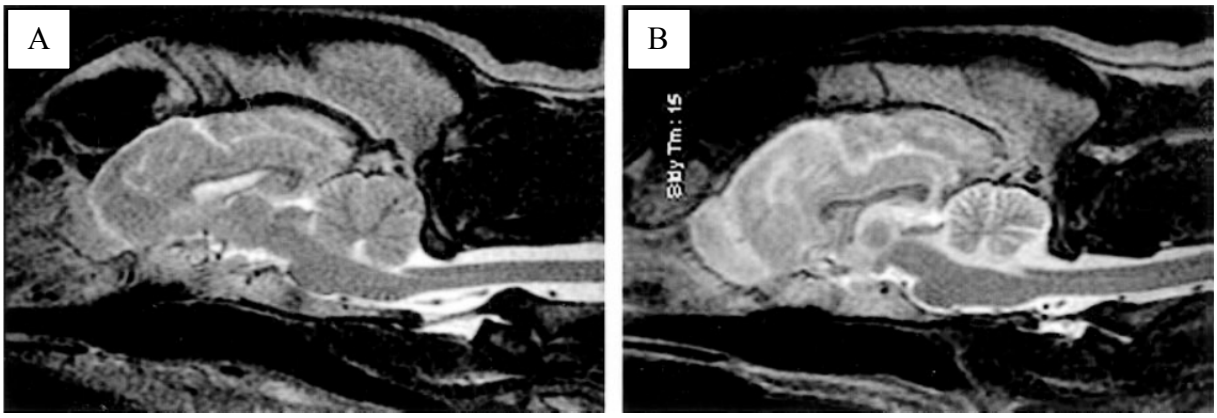
Le diagnostic d'ataxie cérébelleuse est souvent rapidement établi au regard de l'examen clinique. Néanmoins l'étiologie de l'affection demeure incertaine même si l'épidémiologie et l'évolution des troubles neurologiques orientent d'abord vers une abiotrophie chez l'American Staffordshire Terrier. Le recours à l'IRM de l'encéphale est justifié alors que le scanner est peu sensible pour détecter une atrophie cérébelleuse ou fournir des détails structuraux de la fosse caudale. La ponction de LCR peut-être utile dans la démarche diagnostique. Le diagnostic de certitude repose sur la réalisation d'un test génétique ou l'examen post-mortem du cervelet. [268]

a. Imagerie par résonance magnétique de l'encéphale

L'IRM des American Staffordshire Terriers atteints montre une réduction de la taille du cervelet et un approfondissement des sillons cérébelleux qui résulte de l'augmentation de l'espace subarachnoïdien. Ceci est particulièrement visible en mode T2, il y a une augmentation de l'intensité du signal du LCR (Figure 38). Aucune prise de contraste n'est notée. Tous ces signes sont en faveur d'une atrophie cérébelleuse. [140]

Il est important de souligner qu'il existe une corrélation entre l'avancement de la maladie et les lésions observables à l'IRM. [279]

Figure 38 : IRM de l'encéphale en coupe sagittale et en mode T2 chez un chien sain (A) et un American Staffordshire Terrier adulte atteint d'ataxie cérébelleuse (B). [222]



Le cervelet est de taille réduite chez le chien atteint. On observe également une augmentation marquée de la quantité de LCR autour du cervelet, particulièrement entre les sillons cérébelleux et dans la région du quatrième ventricule ce qui indique une atrophie cérébelleuse sévère.

b. Ponction de liquide céphalo-rachidien

L'analyse du LCR des animaux atteints met en évidence une protéinorachie faiblement augmentée et un examen cytologique normal. Cet examen se justifie essentiellement pour exclure certaines affections, en particulier celles métaboliques. [279]

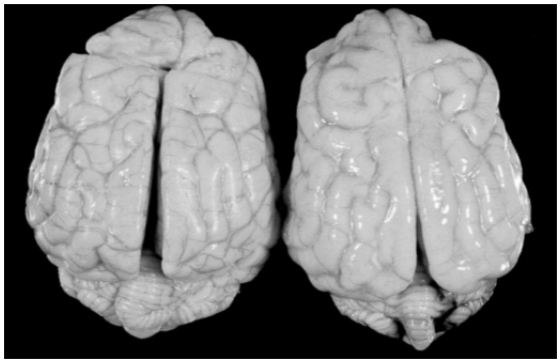
c. Test génétique

La mise en évidence de la mutation a permis la mise au point d'un test génétique par le laboratoire Antagene pour l'American Staffordshire Terrier. Il s'agit du test direct NCL-A. Le test permet de confirmer le diagnostic de la maladie très précocement, dès lors d'une suspicion clinique, il est fiable et économique. Par ailleurs, le dépistage précoce de cette maladie neurodégénérative incurable est particulièrement important afin de déterminer le statut des chiens d'un élevage et d'adapter les croisements en conséquences. [1]

d. Examens macroscopique et histopathologique post-mortem

Le poids du cervelet des chiens atteints correspond à environ 5% du poids total du cerveau alors que chez les chiens sains, il en représente 10 à 12% (Figure 39). [140, 268]

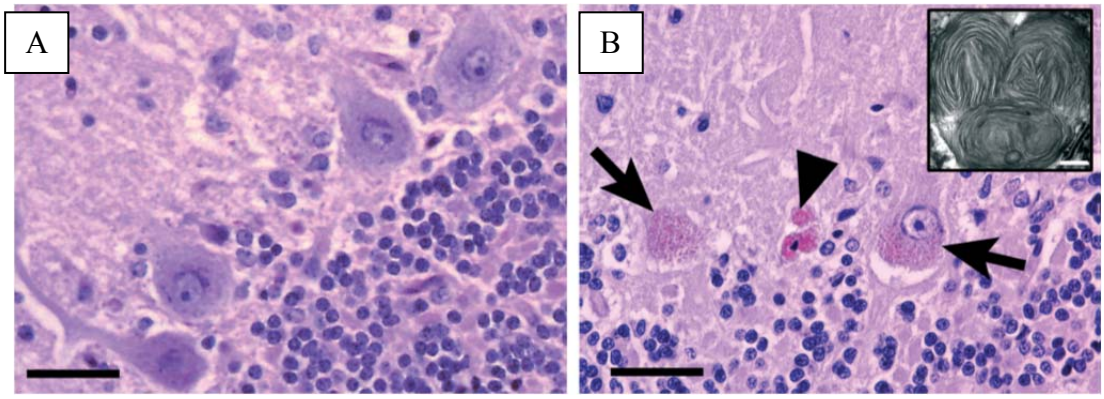
Figure 39 : Apparence de l'encéphale chez un chien sain (à gauche) et un American Staffordshire Terrier atteint d'ataxie cérébelleuse (à droite). [222]



Le cervelet est de taille réduite chez le chien affecté et ne pèse que 7% du poids total du cerveau alors que le cervelet du chien sain en pèse 12%.

L'étude histologique de coupes de cervelet révèle une diminution importante voire une disparition des cellules de Purkinje qui sont remplacées par des astrocytes (Figure 40). L'utilisation de colorations par l'acide périodique de Schiff met en évidence la présence de multiples agrégats cytoplasmiques dans les quelques cellules de Purkinje restantes et les noyaux de l'hypoglosse, du thalamus et dans les cellules pyramidales de l'hippocampe, ressemblant fortement à des amas de céroïde-lipofuscine. L'analyse, en microscopie électronique, de la surcharge des cellules de Purkinje montre la présence de lysosomes anormaux. [2, 222]

Figure 40 : Coupes transverses de cervelet d'American Staffordshire Terriers sain (A) et atteint (B) colorées par l'acide périodique de Schiff. [2]



Chez le chien indemne, les cellules de Purkinje sont entre la couche granulaire et la couche moléculaire. Chez le chien atteint, les rares cellules (flèches) ou débris (têtes de flèches) de Purkinje présentent une accumulation de matériel positif à l'acide périodique de Schiff.

7. Diagnostic différentiel

D'autres causes d'ataxie cérébelleuse peuvent produire un tableau clinique similaire à l'atteinte dégénérative du cervelet, il s'agit notamment des cérébellites et des tumeurs du cervelet. Le diagnostic d'abiotrophie cérébelleuse est établi lorsque ces affections sont écartées au moyen des examens complémentaires. [1]

8. Pronostic et traitement

Le pronostic est sombre, la maladie est irréversible. L'animal est généralement euthanasié quelques mois ou quelques années après les premiers signes cliniques. Les chiens survivent en moyenne de 2 à 4 ans. Il n'existe aucun traitement curatif ni palliatif. [222]

L'ataxie cérébelleuse de l'American Staffordshire Terrier est une affection autosomique récessive qui se traduit le plus souvent entre 3 et 5 ans par une ataxie statique et dynamique. Il y a une atteinte dégénérative progressive du cervelet par accumulation neuronale de lipofuscine et perte des cellules de Purkinje. L'IRM montre une atrophie du cervelet et un approfondissement des sillons cérébelleux chez les chiens atteints. L'examen histopathologique post-mortem confirme le diagnostic. La maladie est incurable et il n'existe pas de traitement palliatif. Une mutation dans le gène ARSG a été identifiée et a donné lieu à la mise au point d'un test génétique. Lors de mise à la reproduction, le dépistage de la maladie est important compte tenu du caractère parfois tardif de l'apparition des signes cliniques.

C. Crampe du Scottish Terrier

1. Définitions

Le terme couramment utilisé de « crampe du Scottish Terrier » ou « Scotty cramp » désigne une atteinte du système nerveux central dont les manifestations posturales et locomotrices résultent d'une action sur la plaque motrice des muscles squelettiques. [186]

Des signes d'hypertonicité musculaire induite lors d'un exercice physique ou d'excitations, sans signe de douleur associé, sont présents au niveau des membres pelviens puis la démarche revient de manière progressive à la normale après une période de repos. Le terme de crampe est donc injustifié car l'affection ne comporte pas de contractures musculaires douloureuses. [70]

Le mécanisme à l'origine de cette affection serait lié à une concentration réduite ou une fonction altérée de la sérotonine dans le système nerveux central. Un exercice prolongé semble épuiser les réserves en sérotonine et entraîner une excitation excessive des neurones médullaires. [200, 201]

Cette maladie ne semble pas avoir d'homologue chez l'Homme. [199]

2. Epidémiologie

Il s'agit d'une maladie qui reste rare. Elle a d'abord été décrite chez le Scottish Terrier dès 1942 mais on la retrouve également ponctuellement chez le Fox Terrier, le Cairn Terrier, le Norwich Terrier, le Cocker, le Cavalier King Charles et le Dalmatien. [11, 81]

Elle se manifeste pour la première fois dès le plus jeune âge, généralement entre 2 et 6 mois (jusqu'à 18 mois), et peut persister toute la vie de l'animal. La crampe du Scottish Terrier touche tous les chiens, sans distinction de sexe. [81, 109]

3. Etiologie

Il s'agit d'une maladie héréditaire qui se transmet sur un mode autosomique récessif. En effet, l'incidence familiale avait d'abord été envisagée par plusieurs éleveurs de Scottish Terriers mais il faudra attendre 1970 et les travaux de Meyers et ses collaborateurs qui ont démontré cette hypothèse à partir de l'analyse de pedigrees. Par la suite d'autres auteurs se sont accordés à reconnaître le caractère autosomique récessif de l'affection. [109, 199]

Les mécanismes moléculaires à l'origine du trouble ne sont pas encore connus. Aucun test génétique n'est donc envisageable actuellement.

Plusieurs hypothèses ont été formulées quant à l'étiopathogénie de la maladie.

Meyers et ses collaborateurs, dès 1969, ont tenté en vain de mettre en évidence des lésions histopathologiques sur des biopsies musculaires ou des prélèvements post mortem d'animaux atteints. Ils ont alors plutôt suspecté un dysfonctionnement du système nerveux central. Des tests pharmacologiques ont ensuite orienté vers une anomalie dans le métabolisme d'un neurotransmetteur, la sérotonine [200, 201].

En 1986, Roberts et Hitt mettent en évidence l'apparition de la crampe du Scottish Terrier chez des chiens adultes n'ayant jamais eu d'antécédents de cette affection suite à l'ingestion massive de méthionine. Cette prise excessive d'acides aminés engendrerait une diminution du taux de sérotonine dans le système nerveux central à l'origine de la crise. Ceci est donc en faveur de l'hypothèse proposée par Meyers. [242]

La seconde hypothèse envisagée par Andersson en 1983 consisterait en une atteinte du cortex moteur responsable du contrôle volontaire des muscles atteints. Des zones d'adhérence entre la dure mère et la calotte crânienne le long de la suture sagittale ont été mises en évidence lors de l'autopsie des Scottish Terriers atteints. Aucun auteur n'ayant jamais repris ce mécanisme, la première hypothèse reste la plus probable. [11]

4. Symptômes rapportés par le propriétaire

Le propriétaire décrit généralement des signes posturaux ou locomoteurs anormaux qui font suite à un stimulus, le plus souvent l'exercice physique. Il s'agit souvent d'une rigidité du corps ou des membres, d'une démarche anormale. Le chien a du mal à se déplacer. Parfois des chutes sont possibles du fait de la raideur généralisée du corps. L'animal récupère ensuite, après une période de repos. [186]

Ces troubles tels qu'ils sont décrits par le propriétaire doivent être confirmés par une anamnèse précise et un examen clinique complet. Les chiens étant souvent stressés lors de la visite chez le vétérinaire, la probabilité d'observer une crise s'en trouve parfois augmentée.

5. Examen clinique

Comme nous l'avons déjà signalé, la principale caractéristique de la crampe du Scottish Terrier est qu'elle est déclenchée par l'exercice physique, l'excitation, le stress, la peur ou l'administration d'un médicament. Il s'agit d'une crise qui consiste en une hypertonicité musculaire transitoire, qui dure de quelques secondes à plus d'une demi-heure (10 minutes en moyenne) et qui cesse le plus souvent spontanément lorsque le stimulus déclencheur disparaît [11, 81]. Par ailleurs, les chiens affectés apparaissent totalement normaux au repos ou lorsqu'ils sont soumis à un exercice léger. [70]

Il existe divers degrés d'intensité des crises et la sévérité de la maladie est variable selon les chiens, certains sont très modérément affectés alors que d'autres sont incapables de se déplacer. Il arrive même qu'une crise passe inaperçue. [81, 186]

En fonction des individus, l'ordre des prémices de la crise peut varier. Chez certains chiens, les membres thoraciques ont initialement tendance à être légèrement en abduction tandis que d'autres présentent une courbure importante de la région lombaire et une hyperflexion des membres postérieurs au cours de la marche ce qui engendre une démarche dissymétrique, le chien se déplace en faisant des bonds. [81, 186]

La crise s'intensifie progressivement. Si l'animal cherche à courir, il arrive que son train postérieur soit brusquement projeté en l'air. Sa démarche s'altère de plus en plus avec une rigidité des extenseurs des membres : on dit que l'animal marche au « pas de l'oie ». Il n'y a jamais de perte de conscience mais la respiration est parfois fortement gênée en particulier si le chien tombe et roule, les muscles de la face peuvent se contracter à leur tour et il peut s'arrêter temporairement de respirer. Néanmoins, ces crises sévères sont rares. Rappelons qu'aucune douleur n'est exprimée par l'animal lors de cette affection. [81, 186]

Enfin, les signes cliniques sont amplifiés lors de l'administration d'agents réduisant les taux de sérotonine dans le liquide céphalo-rachidien, comme le méthylsergide, alors que des agents sérotoninergiques comme les inhibiteurs de l'oxydase monoamine apportent un effet bénéfique. [186, 199]

6. Examens complémentaires

Il n'existe aucun test diagnostique de la crampe du Scottish Terrier. De plus aucune lésion du système nerveux ou des muscles n'est visible macroscopiquement ou à l'histologie [199]. L'électromyogramme ne révèle aucune anomalie non plus [81].

Le diagnostic repose donc essentiellement sur l'observation clinique de symptômes évocateurs et sur l'histoire familiale du chien. Ainsi, en présence d'un chien suspect d'être atteint de la maladie, il est important d'arriver à déclencher une crise afin d'en constater les manifestations. L'utilisation du méthylsergide per os à une dose de 0,3 mg/kg est parfois recommander pour mettre en évidence les signes cliniques même s'il existe des faux négatifs qui ne répondent pas à l'administration de cet antagoniste de la sérotonine. [186]

7. Diagnostic différentiel

Comme chez l'American Staffordshire Terrier, il existe chez le Scottish Terrier une forme d'ataxie cérébelleuse due à une dégénérescence du cervelet. Néanmoins le fait que les crises soient ponctuelles et se résolvent avec du repos lors de crampe du Scottish Terrier doivent permettent d'exclure l'ataxie cérébelleuse, surtout lors des formes évoluées de la maladie. Par ailleurs, l'IRM montrerait des lésions cérébelleuses en cas de dégénérescence. [288, 291]

Les signes cliniques sont également très proches de ceux des myopathies et plus particulièrement des myotonies avec des troubles locomoteurs peu explicites dus à des troubles de la décontraction. La raideur et l'hypertonicité engendrées par l'affection disparaissent en général avec l'effort et le tracé électromyographique montre des décharges myotoniques. Le diagnostic différentiel doit aussi inclure d'autres troubles neuromusculaires telles que la myasthénie, le tétanos ou les myopathies traumatiques et infectieuses. [33]

8. Pronostic et traitement

Dans la plupart des cas, le pronostic de l'affection est bon. La maladie ne menace pas la vie de l'animal, mais elle peut être modérément ou gravement invalidante. L'espérance de vie des chiens affectés ne semble pas être réduite par rapport aux chiens sains [81]. Cependant, lors de manifestations cliniques graves et fréquentes, les propriétaires peuvent être amenés à demander une euthanasie de leur animal dont la qualité de vie n'est plus acceptable.

Il faut allier deux stratégies dans le traitement de la crampe du Scottish Terrier.

- Le traitement comportemental et environnemental est fondamental. Il faut souvent modifier l'environnement du chien pour diminuer le nombre de crises. Pour cela, il est nécessaire de déterminer tout événement ou degré d'exercice qui va être susceptible de déclencher une crise. La suppression de ces stimuli déclenchants peut suffire à limiter ou prévenir les crises. [186]
- Le traitement médical ne se justifie pas toujours et est à adapter en fonction de la gravité et de la durée des crises. Plusieurs molécules sont disponibles dont le diazépam à la dose 0,5 à 1,5 mg/kg qui induit une relaxation musculaire importante, il peut aussi être utilisé en traitement de fond, toutes les 8 heures, pour empêcher la survenue de nouvelles crises. L'acépromazine peut aussi être utilisée, en particulier lors de crise sévère, à des doses allant de 0,1 à 0,75 mg/kg. Souvent la vitamine E est également employée tous les jours à des doses de 125 UI/kg pour élever le seuil de déclenchement des manifestations cliniques mais son utilisation peut engendrer à terme la survenue de thromboembolies. Dans une étude de 2009, il a été montré que l'utilisation quotidienne de fluoxétine, un inhibiteur de la recapture de la sérotonine, à la dose de 1,2 mg/kg pendant un mois puis à 0,8 mg/kg deux fois par jour permet de réduire de manière significative les signes cliniques de la maladie. [81, 109, 186, 202]

Bien qu'essentiellement rencontrée chez le Scottish Terrier, la crampe du Scottish reste rare au sein de la race, elle-même peu répandue. Cette maladie neuromusculaire est encore assez méconnue, peu de publications sur l'affection sont récentes. Les connaissances actuelles suffisent le plus souvent à établir un diagnostic clinique (hypertonicité musculaire induite à l'exercice ou par un stress) et à proposer un traitement satisfaisant pour la pluparts des chiens atteints. Compte tenu du caractère héréditaire suspecté de l'affection, il est impératif de conseiller le retrait de la reproduction des Scottish Terriers atteints.

D. Leucodystrophie à cellules globoïdes ou maladie de Krabbe

1. Définitions

Les leucodystrophies, dans leur globalité, désignent des troubles dans la synthèse ou la conservation de la myéline. La leucodystrophie à cellules globoïdes correspond plus particulièrement à une maladie de surcharge lipidique provenant d'un défaut d'activité de la ß-galactocérébrosidase. [265]

Cette enzyme est normalement responsable du catabolisme de certains galactolipides par les lysosomes (notamment le galactosylcéramide et la psychosine). En conséquence l'affection se traduit par une accumulation de galactocérébrosides dans le système nerveux, en particulier dans les oligodendrocytes et les cellules de Schwann, conduisant à une démyélinisation de la substance blanche à l'origine d'une incoordination motrice évoluant vers une paralysie totale. Les lésions histologiques du système nerveux central sont caractéristiques avec une destruction de la substance blanche progressivement remplacée par des agrégats de macrophages distendus par le substrat stocké, aussi appelés cellules globoïdes. [104, 293]

La maladie a été identifiée pour la première fois chez l'enfant par Krabbe en 1916 et a été décrite depuis chez de nombreuses espèces dont le chien. Les troubles neurologiques sont similaires chez les différentes espèces ce qui encourage l'étude de la maladie chez l'animal afin d'offrir des possibilités thérapeutiques chez l'Homme. [293]

2. Epidémiologie

La maladie affecte principalement le West Highland White Terrier et le Cairn Terrier bien qu'elle reste rare. Il ne semble pas y avoir de prédisposition de sexe. Les premiers troubles apparaissent généralement avant 6 mois (de 3 à 4 mois surtout). [104]

3. Etiologie

La maladie de Krabbe est héréditaire et transmise selon un mode autosomique récessif chez le Cairn Terrier et le West Highland White Terrier. [293]

La mutation responsable de la maladie a été identifiée chez ces deux races en 1996 par Victoria et ses collaborateurs. Il s'agit d'une substitution de base en position 473 (transversion d'une cytosine en adénine) dans le gène GALC codant pour la galactocérébrosidase, une sérine se retrouve à la place de la tyrosine en position 158 au niveau du peptide codé correspondant. [293]

4. Symptômes rapportés par le propriétaire

Le début de la maladie peut-être insidieux et passer inaperçu en début d'évolution ou au contraire se manifester par des troubles neurologiques plus ou moins marqués : hyperesthésie, faiblesse musculaire, démarche raide, tremblements, parésie ou paralysie des postérieurs, convulsions. C'est la plupart du temps la survenue de l'un de ces signes qui pousse le propriétaire à consulter son vétérinaire. [175]

5. Examen clinique

Les chiots, d'apparence normale à la naissance, présentent des retards de croissance puis des troubles neurologiques de type incoordination motrice avec parésie et paralysie ascendante des membres postérieurs, parfois associés à un syndrome cérébelleux. La présence d'un syndrome de type motoneurone central semblait le plus cité dans la littérature il y a 15 ans mais les symptômes décrits actuellement dans les ouvrages et publications orientent plus vers un syndrome de type motoneurone périphérique. [104]

Lors de l'examen neurologique on peut identifier plusieurs des symptômes suivants : ataxie des 4 membres plus marquée au niveau des postérieurs, parésie ascendante, diminution des réactions posturales (avec déficit de proprioception), atrophie et fonte musculaires, tremblements, hypermétrie, troubles de la vision. Les réflexes médullaires sont la plupart du temps diminués ou absents. Un cas de crise convulsive ne répondant pas au traitement médical classique est aussi décrit. La localisation neuroanatomique correspond le plus souvent à une atteinte de la moelle épinière mais des lésions du cervelet peuvent parfois être évoquées en fonction des symptômes. [158, 175, 293]

6. Examens complémentaires

La leucodystrophie à cellules globoïdes peut être suspectée en tenant compte des données épidémiologiques (dont la race) et cliniques. Néanmoins, le diagnostic repose sur la réalisation d'examens complémentaires. Il peut s'agir, en ante-mortem, de la réalisation de biopsies de nerfs ou d'une ponction de LCR. L'IRM est justifiée lors de suspicion d'atteinte cérébelleuse ou de l'encéphale. La mesure de l'activité enzymatique de la β-galactocérébrosidase dans les leucocytes apporte peu d'informations chez le chien. Il existe également un test ADN. En post-mortem, les lésions histologiques du système nerveux central sont caractéristiques. [158]

a. Ponction de liquide céphalo-rachidien

Celle-ci peut mettre en évidence un processus dégénératif avec une augmentation moyenne de la protidémie de l'ordre de 100 mg/dL. On peut parfois voir directement dans le LCR des cellules globoïdes même si cela reste rare. [158, 175]

b. Biopsie de nerf périphérique

Il est nécessaire de respecter plusieurs conditions afin de pouvoir établir un diagnostic de certitude à l'aide de biopsies. En se basant sur l'examen neurologique, il faut réaliser la biopsie sur un nerf vraisemblablement atteint et faire procéder à un double examen histologique en microscopie photonique et surtout en microscopie électronique. Ce dernier permet de visualiser une déstructuration des fibres de myéline, une prolifération des astrocytes et la présence de nombreux macrophages contenant des fibres de myéline dégénérées et des inclusions tubulaire cytoplasmiques. [175]

c. Imagerie par résonnance magnétique de l'encéphale

L'IRM d'un West Highland White Terrier atteint a montré une hydrocéphalie modérée, un signal hyperintense bilatéral et symétrique au niveau du *corpus callosum*, de la *corona radiata* et de la substance blanche cérébelleuse en mode T1. L'injection de gadolinium a révélé un rehaussement de ces lésions. En mode T2, on note une diminution de l'intensité du signal au niveau du thalamus et du noyau caudal. Ces données sont similaires à celles disponibles chez l'Homme. [299]

d. Dosage de l'activité catalytique de la β-galactocérébrosidase dans les leucocytes

Ce dosage est réalisé chez l'enfant mais il n'est pas disponible chez le chien. Par ailleurs, les valeurs usuelles chez le chien sont mal définies en raison de leurs variations en fonction de l'âge de l'animal et du délai de stockage avant réalisation du dosage. Les animaux hétérozygotes ont des valeurs intermédiaires entre celles des animaux sains et celles des homozygotes ce qui complique encore l'interprétation. [175]

e. Test génétique

Un test génétique direct s'appuyant sur la découverte de la mutation du gène GALC est commercialisé en France par le laboratoire Genindexe. Ce test est valable pour le Cairn Terrier et le West Highland White Terrier. [3]

f. Examen histopathologique post-mortem

Les lésions histologiques du système nerveux central sont caractéristiques. Ainsi on peut observer sur l'encéphale des lésions localisées aux leptoméninges et aux espaces périvasculaires de la substance blanche qui est détruite et remplacée par des infiltrats de cellules d'aspect macrophagique à cytoplasme spumeux aussi appelées cellules globoïdes. Dans le cytoplasme de ces cellules des inclusions peuvent être mises en évidence par réaction à l'acide périodique de Schiff. [175, 299]

7. Diagnostic différentiel

La leucodystrophie à cellules globoïdes n'est pas toujours simple à différencier d'autres affections neuromusculaires ayant une symptomatologie voisine. Il est nécessaire d'inclure dans le diagnostic différentiel toutes les affections entrainant un trouble neurologique diffus sur un jeune animal, d'évolution chronique et progressive et provoquant soit un syndrome cérébelleux soit une paralysie ascendante des postérieurs. Ainsi il faudra exclure les autres maladies de surcharge, les abiotrophies, les malformations cérébelleuses, les dysmyélogenèses et les intoxications au plomb ou aux organophosphorés. La maladie de Carré pourrait aussi être évoquée, néanmoins, son évolution sur de jeunes animaux est plutôt aiguë voire subaiguë. [175]

8. Pronostic et traitement

Le pronostic est sombre, il n'existe pas de traitement curatif et la maladie évolue de façon chronique et progressive étant donné que l'atteinte est diffuse. En médecine humaine, des produits de synthèse analogues aux cérébrosides et ayant pour but de stimuler l'activité de la β-galactocérébrosidase résiduelle ont été utilisés sans grand résultat clinique. La mort survient en quelques mois, elle est due à l'anorexie qui entraine une véritable cachexie et une aggravation des troubles nerveux (cécité, tétraplégie). L'euthanasie est souvent demandée par le propriétaire lors d'une telle aggravation. [104, 175]

La leucodystrophie à cellules globoïdes est une affection autosomique récessive qui touche le West Highland White Terrier et le Cairn Terrier. Il s'agit d'une maladie neuromusculaire de surcharge lipidique qui est responsable d'une démyélinisation de la substance blanche. Elle se déclare souvent avant 6 mois. On reconnait deux principaux syndromes chez les chiens atteints : certains développent une paralysie ascendante des membres postérieurs alors que chez d'autres, les signes d'atteinte cérébelleuse dominent le tableau clinique. La ponction de LCR, l'IRM ou les biopsies de nerfs périphériques peuvent apporter certains indices en faveur de la maladie de Krabbe mais c'est l'examen histopathologique du système nerveux central qui apporte un diagnostic de certitude. Il n'existe aucun traitement et la mort survient généralement dans les quelques mois qui suivent l'apparition des premiers symptômes. Une mutation du gène GALC a été identifiée chez les deux races de Terrier ce qui a permis de commercialiser un test génétique qui représente un grand pas pour l'aide au diagnostic.

E. Myélopathie dégénérative

1. Définitions

La myélopathie dégénérative correspond à une dégénérescence progressive de la moelle épinière à l'âge adulte qui se traduit par une ataxie avec déficit proprioceptif et un syndrome de type motoneurone central des membres postérieurs évoluant vers une paraplégie puis une tétraplégie. La maladie touche plusieurs races canines et est connue depuis plus de 35 ans. On parle également de radiculomyélopathie dégénérative en raison de l'atteinte fréquente des racines nerveuses dorsales de la moelle épinière. [121, 186]

La dégénérescence affecte la substance blanche, à la fois la myéline et les axones. Elle commence au niveau de la région thoracique puis peut s'étendre et progresser dans le canal rachidien. [81]

Rappelons qu'une atteinte de la moelle épinière se traduit par une ataxie symétrique et bilatérale (même si elle peut être davantage marquée d'un côté), le plus souvent marquée, avec un déficit proprioceptif et des troubles moteurs soit des postérieurs, soit des quatre membres. L'évaluation des réflexes médullaires permet de déterminer le type de lésion à savoir motoneurone central (MNC) lors de réflexes normaux ou augmentés ou de type motoneurone périphérique (MNP) lorsque ces réflexes sont diminués ou absents (Tableau 15). L'examen neurologique est essentiel afin de déterminer la localisation médullaire de la lésion (Tableau 16). [81, 262]

Tableau 15 : Classification MNC/MNP. [21, 262]

	MNC	**MNP**
Parésie/paralysie	Spastique	Hypertonie flasque, hypotonique
Réflexes médullaires	Normal à exagéré	Hypo/aréflexie
Atrophie musculaire	Tardive/modérée	Précoce/importante
Sensibilité	Non topographique	Dermatomes
Signes	En aval de la lésion	Segmentaires

Tableau 16 : Localisation de la lésion médullaire. [21, 262]

Membres postérieurs								
Normal			*MNC*			*MNP*		
Membres antérieurs			**Membres antérieurs**			**Membres antérieurs**		
Normal	*MNC*	*MNP*	*Normal*	*MNC*	*MNP*	*Normal*	*MNC*	*MNP*
Absence de lésion médullaire	Lésion C1-C5 Encéphale	Lésion du plexus brachial	Lésion T3-L3	Lésion C1-C5	Lésion C6-T2	Lésion L4-S2	Lésion L4-S2 et C1-C5	Polyneuropathie

Chez l'Homme, l'étude clinique et génétique de la sclérose latérale amyotrophique ainsi que l'examen de sections de moelles épinières d'individus atteints a permis de faire un parallèle avec la myélopathie dégénérative canine et de trouver les bases génétiques de la maladie chez le chien. [19]

2. Epidémiologie

Longtemps considérée comme une maladie spécifique du Berger Allemand, de nombreuses races sont en fait affectées par la myélopathie dégénérative, particulièrement les grandes races. Les Boxers et les Pembroke Welsh Corgis sont les plus atteints. Les Terriers touchés sont le Kerry Blue Terrier, le Soft Coated Wheaten Terrier et le Fox Terrier à poils durs. [18, 64]

L'apparition de premiers signes clinique a lieu aux environs de 8 ans en moyenne mais des cas ont été recensés entre 4 et 14 ans. Aucune prédisposition de sexe n'est notée. [19, 186]

3. Etiologie

Le mode de transmission serait de type autosomique récessif. Une mutation augmentant grandement le risque de développer la maladie a été identifiée par l'équipe d'Awano en 2009 chez une quinzaine de races et a débouché sur la mise au point d'un test génétique. La mutation correspond à une transition d'une guanine à la place d'une adénine dans l'exon 2 du gène SOD1 sur le chromosome 31. Néanmoins certains individus homozygotes ne développent jamais la maladie ce qui suggère une pénétrance incomplète ou l'intervention d'autres loci. [19]

L'hypothèse avancée de la pathogénie de la maladie est que la mutation conduirait à une agrégation des protéines SOD1 (superoxide dismutase 1) à l'origine d'inclusions cytoplasmiques neuronales chez les chiens affectés. La dégénérescence qui s'en suit consiste alors en une démyélinisation et en une perte axonale ce qui interfère avec la communication entre le cerveau et les membres.

Avant la confirmation du déterminisme génétique de la maladie, plusieurs hypothèses avaient été soulevées quant à l'étiologie de la maladie comme un déficit en vitamine B ou E, une affection auto-immune, une affection vasculaire ou encore une dégénérescence Wallérienne. [81, 158, 186]

4. Symptômes rapportés par le propriétaire

Le propriétaire perçoit des modifications dans la démarche de son chien. Ceci commence par une perte de coordination au niveau du train postérieur, l'animal tangue quand il marche, traine les pattes. C'est lors de l'aggravation ou de la persistance des symptômes que le propriétaire vient généralement consulter, le début de la maladie étant insidieux et le plus souvent mis sur le compte de l'arthrose coxofémorale. [186]

5. Examen clinique

Un examen général complet doit être mené, en prenant en compte l'âge souvent avancé de l'animal. Un examen orthopédique est recommandé pour évaluer la présence d'arthrose. La maladie n'est pas douloureuse.

Puis l'examen neurologique est réalisé méthodiquement La vigilance du chien est conservée. Lors du début d'évolution de la maladie, une ataxie spastique avec déficit proprioceptif au niveau des membres pelviens est notée, particulièrement sur les sols lisses. Le chien se déplace en trainant les membres pelviens, face dorsale contre le sol, ce qui peut engendrer des lésions érosives, parfois il peut croiser les postérieurs en marchant. De la dysmétrie est souvent présente ainsi que des chutes. Les signes cliniques sont bilatéraux mais peuvent être asymétriques et un membre peut être plus atteint que l'autre. Les réactions posturales comme les placers proprioceptifs, le réflexe d'extension, le sautillement ou les placers tactiles sont diminués à absents sur les postérieurs. Les réflexes de flexion sont normaux voire cloniques dans des cas avancés. Les réflexes d'extension croisés peuvent être présents. Le réflexe patellaire est le plus souvent normal ou augmenté. L'examen des nerfs crâniens ne révèle pas d'anomalie. La perception de la douleur est présente et normale, aucune hyperesthésie n'est notée. La présence de réflexes spinaux indique une parésie de type motoneurone central. En conséquence, l'examen neurologique permet de suggérer la localisation neuroanatomique de l'affection, correspondant au segment T3-L3 de la moelle épinière. [19, 64, 186]

Chez 10 à 15% des chiens atteints de myélopathie dégénérative, le réflexe patellaire est diminué ou absent bien que l'extension de la patte à la manipulation soit correcte, que le réflexe d'extension croisé soit présent et que la sensation douloureuse soit présente également. L'hypothèse explicative avancée suggère l'implication des racines dorsales du nerf fémoral qui inhiberaient les impulsions sensoriels des récepteurs situés dans le quadriceps, d'où le nom parfois donnée à la maladie de radiculomyélopathie dégénérative. Cette manifestation, lorsqu'elle est présente, est fortement en faveur de cette affection. [81, 121, 186]

Quand la maladie progresse, les membres sont de plus en plus faibles et le chien éprouve des difficultés à se lever et à tendance à tomber. La chronicité de l'affection est marquée par une amyotrophie des muscles des membres pelviens et du bassin avec parfois la présence d'escarres. Il y a une progression vers une paraplégie et éventuellement vers une tétraparésie flaccide avec des réflexes myotatiques diminués. La faiblesse se généralise et s'intensifie jusqu'à ce que l'animal ne se lève plus. Cette période dure généralement de 6 mois à 1 an (parfois 3 ans) avant que le chien se paralyse. Au-delà ce moment, une incontinence fécale et urinaire peut se produire et la faiblesse peut toucher les membres antérieurs. Dans de rares cas, le tronc cérébral est aussi impliqué, en fin d'évolution. [19, 21, 81]

6. Examens complémentaires

L'examen neurologique suggère une compression lente et progressive de la moelle épinière. Le diagnostic de myélopathie dégénérative passe par l'exclusion des autres causes de myélopathie compressive. Le recours à des examens complémentaires est donc important pour établir un diagnostic, tels que la radiographie, le scanner, la myélographie ou l'IRM. Un test génétique de prédisposition raciale est également disponible depuis peu de temps. Le diagnostic de certitude ne peut être réalisé qu'en post-mortem lors de l'examen histopathologique de la moelle épinière.

a. Imagerie médicale

L'absence d'atteinte structurale de la moelle épinière en radiographie, scanner, myélographie ou IRM oriente vers une atteinte dégénérative. La radiographie permet souvent d'exclure une hernie de Hansen de type II avec protrusion du disque vertébral ou une tumeur bien que parfois il puisse y avoir coexistence de la myélopathie dégénérative et d'une autre lésion. La myélographie permet également d'exclure un processus compressif de la moelle, pouvant potentiellement être corrigé chirurgicalement. Même si certaines lésions spinales sont trouvées lors de la réalisation de ces examens, comme une extrusion du disque vertébral, l'hypothèse de myélopathie dégénérative doit toujours être envisagée car elle peut être associée à d'autres affections concomitantes. [81, 262]

b. Ponction de liquide céphalorachidien

Cet examen est surtout utilisé pour exclure une origine inflammatoire. L'analyse du LCR sur des chiens atteints de myélopathie dégénérative révèle souvent une augmentation modérée des taux de protéines, surtout si le prélèvement a été effectué au niveau de l'espace lombaire subarachnoïdien lors de la myélographie. Il n'y a pas de modification du comptage cellulaire. [81, 186, 262]

c. Test génétique

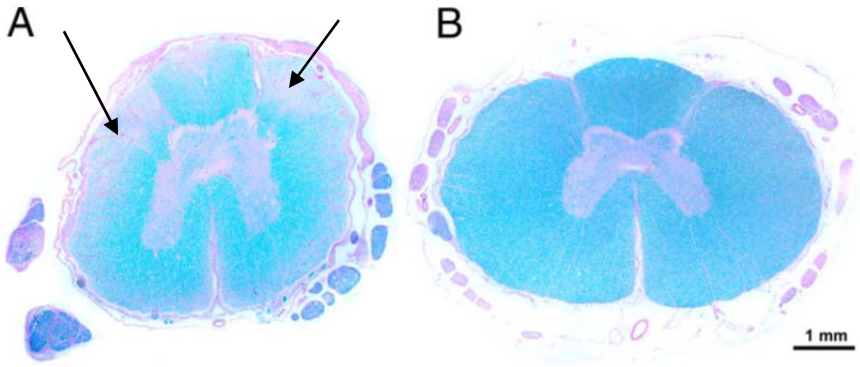
Le laboratoire Genindexe, via l'intermédiaire de ses partenaires européens, commercialise le test génétique permettant de détecter la mutation du gène SOD1 chez plusieurs races, entre autres, le Kerry Blue Terrier, le Soft Coated Wheaten Terrier et le Fox Terrier à poils durs.

Il s'agit plutôt d'un test utilisé pour le dépistage d'animaux porteurs ou homozygotes atteints afin d'adapter les croisements en conséquences dans un élevage. Néanmoins le fait de réaliser le test sur un animal âgé dont les symptômes cliniques sont compatibles avec la myélopathie dégénérative sur une race où la mutation causale a été démontrée est un argument de plus pour l'établissement du diagnostic lors de résultat positif. Il s'agit donc d'un test de prédisposition raciale qui ne confirme pas l'absence ou la présence de la maladie sur un animal asymptomatique qui pourra ne jamais déclarer la maladie quel que soit son statut génétique. [158]

d. Examen histopathologique post-mortem

A l'examen histopathologique, seul diagnostic de certitude, des manifestations dégénératives non inflammatoires des axones et de la myéline sont présentes tout le long de la moelle épinière et des racines nerveuses (Figure 41). Les régions les plus affectées se situent au niveau thoraco-lombaire et plus particulièrement au niveau de la corne latérale et dorsale de la moelle épinière, avec parfois une infiltration cellulaire de macrophages possible. L'atteinte axonale et de la myéline est segmentaire, associée à une fibrose endoneurale. Les fibres sont moins myélinisées puis secondairement totalement démyélinisées dans les nerfs périphériques. Les modifications dégénératives de la substance blanche de la moelle épinière sont caractéristiques de la myélopathie dégénérative avec une vacuolisation des axones. L'utilisation d'anticorps anti-SOD1 colorés révèle la présence d'inclusions cytoplasmiques neuronales correspondant à une accumulation de protéines SOD1. [19, 21, 64, 262]

Figure 41 : Coupes transverses de moelle épinière thoraco-lombaire chez un chien de 13 ans atteint de myélopathie dégénérative (A) et chez un chien sain (B). [19]



Sur la figure de gauche, la dégénérescence de la substance blanche est marquée par des régions plus pâles correspondant à une perte des fibres nerveuses (flèches).

7. Diagnostic différentiel [21, 64, 81, 186, 262]

Avant tout il est nécessaire d'exclure les affections orthopédiques de celle neuromusculaires au cours d'un examen clinique attentif. La suspicion d'arthrose, compte tenu de l'âge avancé de l'animal, est en effet souvent avancée par le propriétaire et dans ce cas les placers proprioceptifs sont normaux.

Toute affection touchant la moelle épinière peut se traduire par des signes similaires de perte de coordination motrice et de faiblesse. Lors de myélopathie, les affections possibles sont nombreuses et se classent en fonction de la cause : dégénératif, congénital, tumoral, métabolique, inflammatoire, infectieux, vasculaire, traumatique, toxique. Les affections chroniques et progressives dans la région T3-L3 se caractérisent par des manifestations insidieuses et une progression lente des signes neurologiques. Les causes dégénératives, néoplasiques et inflammatoires sont les étiologies à envisager en priorité.

Les principales maladies neuromusculaires entrant dans le diagnostic différentiel de la myélopathie dégénérative sont :

- Les affections responsables de compression de la moelle : La principale cause de faiblesse du train arrière est consécutive à une hernie du disque intervertébral (Hansen type II) qui comprime la moelle et engendre une parésie ou une paralysie. Les chiens à pattes courtes et à dos longs son prédisposés. Citons également la spondylite thoraco-lombaire et la sténose dégénérative lombosacrée qui engendrent souvent une hyperesthésie marquée et un syndrome de type MNP. Les blessures ou morsures doivent aussi être envisagées.
- La myélopathie démyélinisante, la leukoencéphalomyélopathie, la dystrophie neuroaxonale et l'ataxie héréditaire, cette dernière affection est en plus souvent retrouvée chez des Terriers (Jack Russel Terrier et Fox Terrier).

Plusieurs de ces affections peuvent par ailleurs être traitées efficacement, il est donc important de réaliser le diagnostic le plus précis possible en éliminant toutes les causes possibles de myélopathie avec des examens complémentaires. La radiographie, la myélographie, le scanner et l'IRM ne permettent pas de façon certaine d'exclure une myélopathie dégénérative en cas d'absence de lésion mais corrélés à la clinique, ils sont en faveur de cette affection.

8. Pronostic et traitement

La durée de la maladie n'excède généralement pas trois ans, les propriétaires exigent d'ailleurs souvent l'euthanasie dans l'année qui suit le diagnostic, quand le chien devient paraplégique. Le pronostic s'assombrit s'il existe une autre lésion de la moelle épinière découverte lors des investigations complémentaires (hernie de Hansen de type II par exemple). [186]

Aucun traitement n'a clairement démontré son efficacité pour stopper ou ralentir la progression de la myélopathie dégénérative. Selon la littérature, l'administration d'acide aminocapronique à la dose de 500mg trois fois par jour, de vitamine E à 2000 UI une fois par jour et de vitamine 12 pourrait diminuer la progression de l'affection chez 50% des chiens traités et améliorer les symptômes chez quelques autres après 8 semaines de traitement mais ce régime n'a pas été démontré comme scientifiquement efficace. Néanmoins, la qualité de vie d'un chien affecté peut être améliorée par certaines mesures de confort (éviter les escarres, prévenir des infections urinaires) et une rééducation physique adaptée, comme la physiothérapie ou l'hydrothérapie, pour réduire la perte musculaire. Il est nécessaire d'encourager l'animal atteint à être le plus actif possible pour retarder le stade de paralysie totale qui intervient souvent dans les 6 mois à 1 an après les premiers symptômes et en conséquence pour retarder la décision d'euthanasie. [81, 158, 186]

La myélopathie dégénérative est une affection autosomique récessive non douloureuse affectant de nombreuses races de chiens d'âge moyen à avancé, incluant des Terriers. Elle est responsable d'une paraparésie progressive de type MNC avec toutefois un réflexe patellaire diminué pour quelques chiens. Les signes cliniques sont invariants et progressifs. Les examens complémentaires sont normaux et le recours à l'imagerie médicale permet d'exclure les autres myélopathies (notamment les hernies discales) et seul l'examen histopathologique post-mortem de la moelle épinière permet d'établir un diagnostic de certitude. Il n'existe aucun traitement curatif mais une rééducation physique appropriée permet parfois de ralentir la paralysie complète du chien et en conséquence la décision d'euthanasie des propriétaires. Une mutation au niveau du gène SOD1 semble prédisposer les chiens homozygotes à déclencher l'affection. Un test génétique existe pour le Kerry Blue Terrier, le Soft Coated Wheaten Terrier et le Fox Terrier à poils durs.

F. Tournis du Bull Terrier

1. Définitions

Chez le Bull Terrier, une prédisposition à développer des comportements de tournis est observée. Le tournis est décrit comme un comportement répétitif de tourner en rond. On retrouve les termes de « spinning » faisant référence à un tournis rapide en cercle serré et de « tail chasing » faisant référence à un tournis plus ou moins rapide sur un cercle avec l'attention du chien dirigé vers sa queue. Ces comportements stéréotypés sont le plus souvent classés dans la littérature parmi les troubles obsessionnels compulsifs (TOC) par analogie avec les troubles rencontrés chez l'Homme. [284]

Il s'agit d'une affection comportementale dont le principal symptôme, à savoir le tournis, entre dans le cadre d'une maladie neurologique évolutive et pléomorphe. Elle consiste en l'exécution inappropriée, répétée, exagérée et invariante d'un comportement. Des troubles anxieux y sont souvent associés. Ce type de comportements peut également être la manifestation de formes particulières d'épilepsie se présentant sous la forme de crises convulsives partielles complexes. [92]

2. Epidémiologie

Le tournis a été très détaillé et documenté chez le Bull Terrier standard et miniature ce qui conduit à parler d'une prédisposition raciale au tournis dans cette race. Néanmoins, compte tenu des notifications de certains éleveurs et clubs de races, il semblerait que d'autres races de Terriers puissent être affectées dont le Jack Russell Terrier, l'American Staffordshire Terrier, le Cairn Terrier et le West Highland White Terrier. Les croisés Bull Terriers peuvent aussi manifester des comportements de tournis. [32, 207, 209]

Néanmoins, parmi les cas cliniques de tournis cités dans la littérature, la grande majorité concerne essentiellement des Bull Terriers. Par exemple, parmi les chiens Bull Terriers référés en consultation à l'université de médecine vétérinaire de Queensland pour problèmes comportementaux, 39,5% présentaient un tournis soit 15 chiens sur les 38 présentés [32]. Une étude non publiée a également montré que 34% des 250 Bull Terriers présentés à l'université de médecine vétérinaire de Tufts avaient présenté un certain degré de tournis au cours de leur vie [207].

L'âge d'apparition du tournis des cas décrits se situe entre 8 semaines et 10 ans. Les différentes études signalent toutefois une forte proportion de cas ayant déclenché ou aggravé le tournis avant l'âge d'un an ou lors de la puberté. Une étude récente, menée sur 44 Bull Terriers a montré que la maladie apparaît le plus souvent avant 7 mois (35 chiens concernés). [32, 87, 207, 238]

Aucune prédisposition sexuelle n'est notée. [92]

Etant donné les grandes disparités dans l'âge d'apparition du tournis, des facteurs ayant déclenché l'apparition initiale de l'affection ont été recherchés. Ainsi, l'apparition du tournis peut être concomitante avec un changement de propriétaire ou de l'emploi du temps du propriétaire à l'origine d'une baisse d'interaction et des sorties du chien, la mise dans un chenil, les premières chaleurs, une chirurgie (stérilisation, amputation de la queue), l'apparition d'une affection dermatologique ou d'une lésion de la queue. Chez certains chiens, aucun facteur favorisant n'a été identifié. [207, 209]

3. Etiologie

La prédisposition raciale du tournis chez le Bull Terrier a conduit à son étude génétique en 2010 avec la collaboration du laboratoire Antagene, des propriétaires et des éleveurs de Bull Terriers. Ces travaux ont permis de rassembler les pedigrees de Bull Terriers standards et miniatures et de recueillir des prélèvements sanguins de chiens atteints et indemnes à partir desquels les recherches du gène et de la mutation impliquée dans le tournis ont été effectuées par comparaison de génome. En effet, cette étude génétique s'est basée sur une analyse d'association recherchant la corrélation entre un trait phénotypique (le tournis) et une collection de marqueurs génétiques ou moléculaires (SNPs, microsatellites) dans une population donnée. L'analyse génétique des pedigrees a permis d'avancer un mode de transmission autosomique récessif mais n'a pas été concluante quant à la proposition de gènes candidats. Par ailleurs, compte tenu des de la répartition des différents phénotypes dans une même portée et entre individus, une origine polygénique impliquant un petit nombre de gènes est aussi possible. [92, 238, 284]

La pathogénie précise de la maladie reste à déterminer et l'étiologie des troubles rencontrés dans la race Bull Terrier est controversée. La réponse thérapeutique à l'administration de certains médicaments a permis de proposer diverses hypothèses concernant la neurophysiologie et les neuromédiateurs impliqués dans la genèse de ces troubles [238] :

- La réponse à l'administration d'antagonistes morphiniques dans certains cas de stéréotypies a conduit à suspecter une implication du métabolisme des endorphines dans la genèse des troubles compulsifs.
- Une forme particulière d'épilepsie est souvent avancée. Dès 1993, les travaux de Dodman ont mené à suspecter une forme particulière d'épilepsie partielle chez le Bull Terrier responsable de la manifestation de tournis et d'épisodes hallucinatoires se traduisant par des peurs déraisonnées, du gobage de mouche, des phases de fixité ou des agressions sans raison. La réponse favorable de plusieurs chiens au traitement anticonvulsivant à base de phénobarbital vient appuyer cette hypothèse. [86, 87]

- Une maladie neuropsychiatrique a été évoquée par Pageat en 1998 et correspondrait à un syndrome dissociatif dans lequel les stéréotypies sont envahissantes (tournis, agression de la queue, gobage de mouches, phases de fixité, agression brutale sans raison et incontrôlée des personnes ou des objets inanimés) et au cours desquelles le chien semble indifférent à son environnement. Remarquons que la présentation clinique des chiens atteints de crises convulsives partielles décrites par Dodman et celle des animaux présentant un syndrome dissociatif décrit par Pageat sont quasiment superposables. Il pourrait donc s'agir d'interprétations différentes d'une même maladie.
- Le tournis pourrait enfin être une forme particulière d'une autre maladie génétique du Bull Terrier, l'acrodermatite létale qui a été détaillée précédemment. La présence de tournis chez les chiens atteints de l'acrodermatite létale a conduit certains auteurs à s'interroger sur l'éventuel lien de cette affection avec des comportements anormaux de type stéréotypies (comportement d'agression sans raison, épisodes de transe ou de fixité) et de tournis des Bull Terriers. Néanmoins, aucune corrélation n'a été mise en évidence lors des travaux menés par Uchida et ses collaborateurs en 1997 et aucun trouble du comportement n'a été observé sur les 28 chiens atteints d'acrodermatite létale de l'étude de Mac Ewan en 2000. [189, 287]

4. Symptômes rapportés par le propriétaire

Le moment de la consultation ne correspond pas toujours avec l'apparition des premiers signes de tournis. En effet, les propriétaires ou les éleveurs de Bull Terriers consultent souvent lorsque les signes de tournis deviennent inquiétants avec des épisodes de fixité, de phobies ou d'agressions sans motif. Ainsi, selon le mode d'installation du tournis, le moment de la consultation pouvait correspondre à l'apparition du tournis ou bien au moment de l'aggravation (passage d'un tournis occasionnel à un tournis quotidien envahissant). [87]

Il est particulièrement important d'avoir une anamnèse la plus complète possible et de demander au propriétaire de filmer son chien lors d'une manifestation de tournis peut être d'une grande aide au diagnostic. Des facteurs déclenchant le tournis ne sont pas toujours identifiés mais lorsqu'ils le sont, le propriétaire peut les avoir détectés. Il s'agit dans la majorité des cas d'épisode d'excitation, de sons ou d'endroit particuliers, souvent confinés. Le tournis peut également avoir lieu en absence des propriétaires ou la nuit. De plus, certains chiens peuvent présenter une fixité envers leur queue et grogner à plusieurs reprises avant de déclencher un épisode de tournis. [207]

5. Examen clinique

Le diagnostic de tournis est clinique et s'appuie sur les données épidémiologiques et l'anamnèse. Il faut toutefois noter que le comportement de tournis est variable en fonction des individus dans son mode d'expression, d'intensité et de durée et qu'il n'est pas toujours facile d'établir un diagnostic.

L'examen clinique ne révèle généralement aucune anomalie. Dans certains cas cependant, les manifestations de tournis sont très sévères, particulièrement dans la race Bull Terrier, et un tournis fréquent ou permanent peut être associé à une baisse de vigilance du chien en dehors des crises de tournis, des troubles du sommeil, une perte de poids ou encore une hyperesthésie d'une partie du corps (arrière train, queue, pattes) ayant des répercussions sur l'état général de l'animal. Des lésions auto-infligées lors des crises de tournis sont parfois rapportées. Elles touchent alors surtout la face ou la queue mais il peut également s'agir de fracture de la queue, d'une usure exagérée des coussinets ou de zones alopéciques. Pour les chiens gravement atteints, sont rapportés un épuisement et une perte de poids. [32, 238]

Lors de la consultation, il est d'abord nécessaire de caractériser l'épisode de tournis à distance : en cercle serré ou large, rapide ou lent, en position assise ou debout, l'attention du chien peut être dirigé vers sa queue ou non. Le tournis peut dans certains cas être réalisé en position assise ou s'accompagner de vocalises (aboiements, gémissement, grognements) voire d'une automutilation de la queue. Cette observation directe ou bien le visionnage de vidéos de l'animal en crise permet de différencier les deux types de comportement répertoriés sous le terme de tournis : le chien tourne sur lui-même (« spinning ») ou bien chasse sa queue (« tail-chasing »). Ce dernier se caractérise par un chien qui effectue un comportement de prédation ou qui tourne avec son attention centrée sur sa queue. Le chien peut grogner ou aboyer envers sa queue. Dans certains cas, le tournis peut aboutir à une prise de contact buccal avec la queue, chez quelques chiens ceci suffit à interrompre le tournis, chez d'autres chiens, le tournis est poursuivi avec la queue dans la bouche, chez d'autres encore, ceci aboutit à une automutilation de la queue. Certains chiens tournent aussi en chassant un membre postérieur. [86, 209, 238]

La durée des crises de tournis est variable et peut aller de quelques minutes à plusieurs heures jusqu'à être observé en permanence, le chien ne s'arrête alors de tourner que par épuisement. Au cours des épisodes de tournis, il est plus ou moins aisé d'interrompre la crise : parfois un stimulus auditif est suffisant ou un lancer de balle permet de rediriger l'attention du chien vers une autre activité mais parfois il est impossible d'interrompre le tournis. De nombreux chiens s'arrêtent spontanément de tourner après 1 à 2 minutes de tournis alors que certains autres montrent une agressivité se manifestant par des grognements ou des morsures lors de l'interruption des crises. [207]

Enfin même s'il n'existe aucun lien clairement établi, d'autres troubles comportementaux son parfois associés au tournis dans la race Bull Terrier : peurs irrationnelles, agressions sans raison, automutilation, chasser des ombres, phase de fixité. [86, 87]

A partir de la caractérisation clinique du tournis, il a été possible de déterminer quatre stades (Tableau 17). Cette classification inclut la fréquence et la durée des crises, l'identification de facteurs déclenchants et la possibilité ou non d'interrompre les crises. La perte de réceptivité du chien à son environnement peut intervenir à tous les stades mais elle est systématique lors des stades 3 et 4.

Tableau 17 : Stades du tournis. [238]

STADE	DESCRIPTION CLINIQUE
1	Tournis occasionnel (non quotidien ou quotidien < 10% de temps éveillé) avec des facteurs déclenchant clairement identifiés (contexte d'excitation, situations particulières). Les crises sont courtes (<5 minutes), facilement interrompues par le propriétaire ou non. Tournis généralement dans des milieux de vie habituels. Tournis fortement dépendant de l'environnement extérieur (lieu, personnes présentes). Généralement, aucune manifestation agressive lors du tournis.
2	Tournis quotidien pour lequel les facteurs déclenchant sont identifiés ou non. Les crises sont courtes (<10 minutes) mais fréquentes (>10 fois/jour). L'interruption des crises par le propriétaire est possible mais non systématique. Tournis fortement dépendant de l'environnement extérieur (lieu, personnes présentes).
3	Tournis quotidien pour lequel les facteurs déclenchants sont le plus souvent non identifiés. Les crises de tournis vont de quelques minutes à plusieurs heures sans que le propriétaire ne puisse les interrompre. Des lésions physiques peuvent être engendrées suite aux crises.
4	Tournis pendant plus de 80% du temps éveillé avec un retentissement systématique sur le comportement général du chien: altération de la prise alimentaire et de l'état général, diminution du temps de sommeil. Le chien s'arrête par épuisement ou dans des milieux sans aucune stimulation (noir complet, aucun bruit). L'importance des crises de tournis conduit souvent à une demande d'euthanasie.

A partir de ces stades et en prenant en compte l'existence d'autres manifestations comportementales (hallucinations), l'interaction avec le milieu de vie et la réceptivité à l'environnement, quatre stades de « maladie » sont décrits. Ils permettent de mieux juger la gravité des troubles rencontrés chez les chiens (Tableau 18).

Tableau 18 : Stades de maladie. [238]

STADE	MANIFESTATIONS CLINIQUES
I	Tournis de stade 1 sans manifestation hallucinatoire associée et sans altération du comportement habituel du chien ou de son comportement relationnel avec les propriétaires et son milieu de vie. « Tournis uniquement lié au contexte (excitation, milieu hypostimulant) »
II	Tournis de stade 1, 2 ou 3 avec quelques manifestations hallucinatoires associées ou tournis de stade 2 ou 3 sans manifestation hallucinatoire associée. Peu de modifications du comportement habituel du chien ou de son comportement relationnel avec les propriétaires et son milieu de vie. « Tournis avec ou sans relation avec le contexte, quelques manifestations hallucinatoires associées possibles »
III	Tournis de stade 1, 2 ou 3 avec systématiquement des manifestations hallucinatoires associées. Les épisodes hallucinatoires, très fréquents et visibles, peuvent constituer la complainte principale du propriétaire. Altération intermittente de l'interaction du chien avec son environnement en dehors des crises. « Tournis avec ou sans relation avec le contexte, manifestations hallucinatoires systématiques, répercussions sur l'interaction du chien avec son milieu »
IV	Crises quasi permanentes (de tournis et/ou de crise hallucinatoire) durant plus 80% du temps éveillé. Tournis stade 4 ou stade 1,2 ou 3 mais avec des troubles hallucinatoires importants et quasi permanents. Altération permanente de l'interaction du chien avec son environnement en dehors des crises. Le chien est déconnecté de son environnement en permanence et ne présente que des activités anormales. On note une nette diminution de la vigilance en dehors des crises (gémissements, ou épuisement) et une diminution du temps de sommeil. Le chien s'endort par épuisement ou dans un milieu complètement astimulant (noir complet, absence de son) « Tournis ou troubles hallucinatoires quasi permanents sans relation avec le contexte, chien déconnecté de son environnement »

6. Examens complémentaires

Les examens complémentaires fournissent peu d'informations complémentaires lors de suspicion clinique de tournis sur un Bull Terrier et ne sont donc pas à réaliser en routine pour confirmer le diagnostic.

Néanmoins, les auteurs ayant travaillé sur l'affection ont pu mettre en évidence certaines anomalies lors de leurs examens complémentaires. L'équipe du Docteur Dodman a réalisé des examens électroencéphalographiques sur des chiens présentant du tournis associé à des phases de fixité, du gobage de mouche imaginaire ou des peurs irrationnelles. Cet examen a révélé la présence de décharges électriques anormales, plus nombreuses dans la région temporale, chez tous les chiens atteints. Ces anomalies n'ont par ailleurs pas été retrouvées chez les Bull Terriers sains. Ces données suggèrent que les troubles observés sont l'expression d'une forme d'épilepsie partielle probablement d'origine temporale. Des examens d'imagerie par résonnance magnétique ont permis de mettre en évidence la présence d'une hydrocéphalie modérée chez la plupart des Bull Terriers atteints, or cette hydrocéphalie modérée a également été retrouvée chez certains Bull Terriers témoins. La présence d'une hydrocéphalie ne semble donc pas être significative chez les chiens manifestant du tournis. [86, 87]

Les travaux des Docteurs Renier et Escriou ont également permis d'explorer certains examens complémentaires. Les résultats des bilans biochimiques des chiens atteints du tournis étaient dans les valeurs usuelles. Les IRM n'ont pas révélé d'anomalie morphologique ou parenchymateuse significative de l'encéphale. Une analyse histologique réalisée sur un chien de l'étude n'a révélé aucune anomalie non plus tout comme l'examen macroscopique. [238]

L'étude génétique de l'affection n'ayant pas permis d'identifier de gènes candidats, il n'existe actuellement aucun test génétique disponible pour la détection du tournis chez le Bull Terrier.

7. Diagnostic différentiel

Le diagnostic différentiel du tournis doit prendre en compte les troubles obsessionnels compulsifs et les formes d'épilepsie partielle. Ainsi certaines affections métaboliques, ou infectieuses (maladie de Carré, ehrlichiose…) peuvent être à l'origine de stéréotypies. Dans ce cas, des anomalies sont le plus souvent notées à l'examen physique, à la prise de sang, à la radiographie ou aux biopsies de moelle osseuse. Des affections neurologiques primaires comme l'épilepsie peuvent se traduire par des signes proches de ceux du tournis et dans ce cas répondre au traitement au phénobarbital à la dose de 2 à 3 mg/kg toutes les 12 heures. Les néoplasies du système nerveux central sont également à écarter. Une hernie discale au niveau lombaire peut aussi déclencher un comportement de chasser de queue, dans ce cas il y a une diminution des placers proprioceptifs sur les postérieurs et l'emploi de prednisolone peut suffire à diminuer l'inflammation et le tournis. Enfin des cas d'automutilations sont possibles lors d'un dysfonctionnement de la conduction nerveuse et d'affections dermatologiques. [226]

8. Pronostic et traitement

Le pronostic du tournis est réservé. L'aggravation ou l'augmentation de la fréquence des épisodes de tournis voire l'apparition d'une agressivité peuvent être à l'origine d'une demande d'euthanasie par le propriétaire. Néanmoins certains chiens restent à un stade I de maladie toute leur vie sans conséquences notables pour leurs conditions de vie et celles de leurs propriétaires.

Le traitement du tournis consiste en une gestion appropriée des épisodes de crises et en une thérapie pharmacologique [87]. Plusieurs approches existent quant à la prise en charge médicale du tournis. L'efficacité reconnue de plusieurs molécules (anticonvulsivants, antidépresseurs ou anxiolytiques) est toutefois rarement homogène ou satisfaisante et tous les chiens ne répondent pas au traitement de la même façon. Ceci est compatible avec l'origine complexe de l'affection tant en termes d'intensité que d'évolution ou de durée des signes cliniques. Nous pouvons envisager qu'en fonction du stade d'évolution, il faille utiliser des molécules différentes. De plus, il est surprenant de retrouver des résultats semblables pour des approches thérapeutiques qui sont parfois radicalement différentes : nous pouvons citer en particulier, l'efficacité à la fois de la clomipramine, molécule anxiolytique à l'origine d'une diminution du seuil épileptogène et contre-indiqué dans le cas d'épilepsie, et du phénobarbital, molécule anticonvulsivante, dans le traitement du tournis. [226]

- Etant donnée la cause sous-jacente la plus probable concernant le tournis, un traitement anticonvulsivant peut être proposé en première intention. Ce traitement à base de phénobarbital et éventuellement de bromure de potassium permet de contrôler la maladie ou d'améliorer les symptômes dans certains cas. [87, 92]
- Les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine (clomipramine et fluoxétine) utilisés pour traiter des êtres humains souffrant de TOC sont des molécules efficaces pour traiter le tournis chez les Bull Terriers. [208]
- Quelques études témoignent d'une efficacité variable des antagonistes morphiniques dans la gestion des stéréotypies chez le chien. En 1987, l'équipe de Brown relate le cas d'un jeune Bull-Terrier de 7 mois qui chasse sa queue en permanence depuis l'âge de 4 mois. Après plusieurs traitements inefficaces, l'auteur note une réponse positive du chien à la naloxone. Cette même molécule a été testée lors de l'étude de Dodman en 1996 mais aucun chien n'a présenté n'amélioration clinique des symptômes. Par ailleurs, de par leur demi-vie faible et de l'existence de formes injectables uniquement, l'utilisation des antagonistes morphiniques est limitée en pratique. [43, 87]
- Une récente publication teste l'efficacité de la mémantine (antagoniste des récepteurs activés par le N-méthyl-D-aspartate) sur un cas de tournis chez un Teckel miniature après un traitement de fluoxétine puis de clomipramine pendant plusieurs semaines essayées sans succès. L'augmentation des doses de mémantine (0,4 mg/kg puis 0,5 mg/kg puis 0,8 mg/kg par voie orale toutes les 12 heures) a permis à chaque fois d'observer une réduction plus importante du tournis. [254]

Il est particulièrement important d'expliquer au propriétaire que, quel que soit le traitement utilisé, il est rare d'obtenir une résolution complète des signes de tournis et que les chiens peuvent seulement être améliorés ou contrôlés. De plus, les auteurs s'accordent à dire que des stéréotypies ayant évolué sur une longue période sont très difficile voire impossible à résoudre avec un traitement médical. Une amélioration des signes peut être attendu si un traitement est mis en place tôt dans le développement, et en supprimant les facteurs déclenchants. Il faut préciser que le tournis n'est pas résolu par une amputation de la queue. [32, 238]

Il est clairement décrit une forme particulière du tournis au sein de la race Bull Terrier. D'autres races de Terriers pourraient être affectées. L'étiopathogénie de l'affection est controversée mais un mode autosomique récessif est avancé. L'âge d'apparition de la maladie est très varié, de quelques semaines à 10 ans avec le développement de comportements répétitifs de tourner en rond auxquels sont parfois associés d'autres symptômes comme des peurs déraisonnées, des agressions sans raison, des phases de fixités ou des gobages de mouches imaginaires pouvant correspondre à de l'épilepsie partielle. Le diagnostic de l'affection repose sur une caractérisation clinique rigoureuse. Les examens complémentaires ne révèlent pas d'anomalie caractéristique, il n'existe pas de test génétique ni de gène candidat clairement identifié. Les stéréotypies chez le chien, dont le tournis qui associe des troubles compulsifs à des crises convulsives au sein d'une affection neurologique complexe, pourraient constituer des modèles d'études potentiels pour les TOC chez l'Homme.

V. Système respiratoire : La fibrose pulmonaire idiopathique du West Highland White Terrier

A. Définitions

La fibrose pulmonaire idiopathique est une pneumonie interstitielle diffuse évolutive caractérisée par une infiltration fibro-conjonctive de l'interstitium pulmonaire. Il s'agit d'une maladie chronique d'évolution lente, sur plusieurs mois, et progressive, touchant principalement les Terriers adultes. Le terme de « fibrose pulmonaire idiopathique canine » est utilisé pour décrire une entité chez le chien dont le stade final de fibrose des poumons traduit la principale manifestation pathologique de la maladie. Quelques données histopathologiques soutiennent en effet cette théorie mais les données cliniques suggèrent que le terme de fibrose pulmonaire interstitielle serait plus approprié. [153, 163]

Les pneumopathies interstitielles diffuses constituent un ensemble hétérogène d'affections. Chez l'Homme, plus de 130 entités différentes sont identifiées, de l'alvéolite jusqu'à la fibrose pulmonaire irréversible. Chez les carnivores ces atteintes sont encore mal connues mais les publications se multiplient depuis quelques années. La forme canine serait proche de l'alvéolite fibrosante cryptogénique humaine. [153]

B. Epidémiologie

La fibrose pulmonaire idiopathique affecte plusieurs races mais elle est décrite avec une plus forte incidence chez le West Highland White Terrier. D'autres Terriers seraient également concernés par la maladie comme le Jack Russel Terrier, le Cairn Terrier et le Staffordshire Bull Terrier. [67, 185, 297]

La maladie affecte les chiens adultes. Les premiers symptômes apparaissent en moyenne à 8 ou 9 ans, mais les différents cas de fibrose pulmonaire idiopathique dans les publications ont des âges compris entre 3 et 16 ans. [67]

Aucune prédisposition sexuelle n'a été démontrée.

C. Etiologie

L'origine de la fibrose pulmonaire reste indéterminée chez le chien malgré de nombreuses investigations déjà menées (processus infectieux, réactions médicamenteuses, exposition à un toxique). Son incidence élevée chez les Terriers indique la possibilité d'un support génétique de l'affection. Longtemps considérée comme une maladie inflammatoire chronique, la pathogénie actuellement avancée chez l'Homme repose sur une origine épithéliale et myofibroblastique. La maladie débute par une alvéolite chronique réduisant les échanges gazeux et à l'origine de dommages irréversibles de la paroi alvéolaire qui se fibrose. Des minéralisations secondaires peuvent s'y ajouter ensuite. [153, 297]

D. Symptômes rapportés par le propriétaire

Les propriétaires décident de consulter un vétérinaire car leur chien présente une toux chronique, un essoufflement, une intolérance à l'effort ou d'autres symptômes respiratoires. Généralement, le moment de la consultation intervient plusieurs mois après le début de l'apparition des premiers signes respiratoires, ceux-ci étant souvent attribués à l'âge de l'animal dans un premier temps. L'aggravation et la persistance des symptômes, associées parfois à une détérioration de l'état général motivent la consultation, les dommages pulmonaires étant alors bien souvent substantiels et irréversibles. [67]

E. Examen clinique

Un examen clinique général doit être mené en s'attardant sur l'examen des appareils cardio-vasculaire et respiratoire. Les chiens présentés sont généralement en bon état général et alertes. Du fait de l'âge souvent avancé de l'animal : il est particulièrement important de repérer des signes pouvant orienter vers une endocrinopathie, un trouble musculo-squelettique, un collapsus trachéal, une bronchite chronique etc. Toutes ces affections peuvent en effet avoir des répercussions respiratoires et compliquer le diagnostic. [67]

Au repos, le chien peut être en tachypnée avec une fréquence respiratoire augmentée (de 30 à 100 mouvements par minute sur une étude menée par Corcoran et ses collaborateurs en 2011 sur 22 chiens), il peut aussi respirer gueule ouverte dans de rares cas. Si le chien est agité, un essoufflement peut être remarqué ainsi qu'une intolérance à l'effort. La polypnée et la dyspnée sont souvent marquées avec une dyspnée de type restrictif, plutôt inspiratoire mais pouvant être mixte lors de stade avancé de l'affection. A l'auscultation des champs pulmonaires, des bruits anormaux de sifflement et de crépitation de tonalité haute sont audibles dans les deux hémi-thorax, surtout en fin d'inspiration et en début d'expiration. La toux n'est pas systématique et elle n'est pas déclenchée à la palpation/pression de la trachée. L'auscultation cardiaque ne révèle généralement pas d'anomalie lors de stade débutant de la maladie. Dans certains cas, une cyanose des muqueuses peut être notée lors de la consultation témoignant d'une mauvaise oxygénation des tissus. [68, 185, 297]

Le fait d'entendre des crépitements pulmonaires très sonores sur un chien qui n'est pas en œdème pulmonaire aigu constitue un signe d'appel fort de la fibrose idiopathique pulmonaire sans pour autant permettre d'établir un diagnostic de certitude. [153]

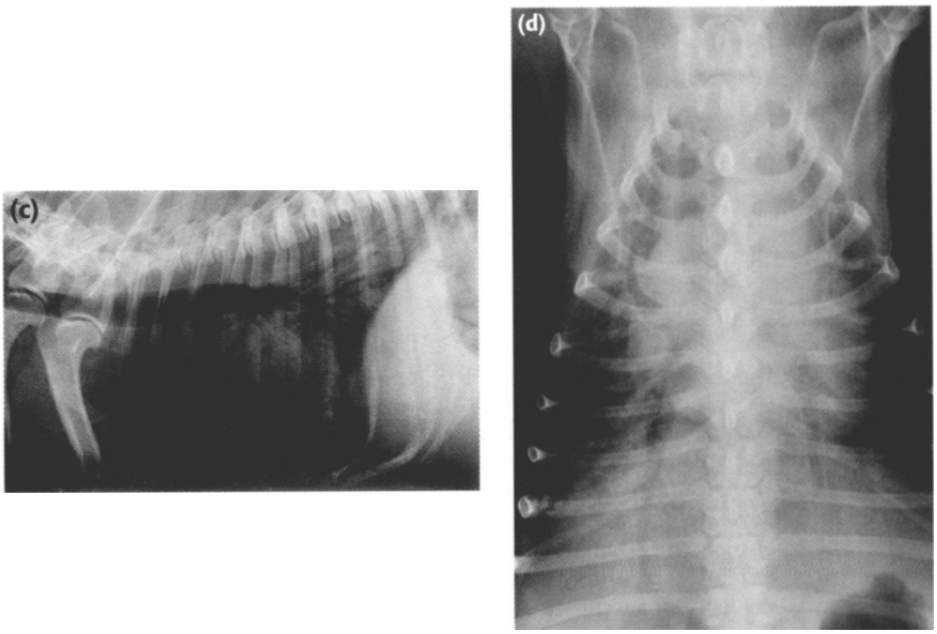
F. Examens complémentaires

Même si certains signes cliniques sont en faveur d'une suspicion de fibrose pulmonaire idiopathique, en particulier chez un West Highland Terrier, le diagnostic différentiel est large et on ne peut pas conclure sans mener des examens complémentaires. Le seul diagnostic de certitude du vivant de l'animal reste l'examen histopathologique après biopsies pulmonaires mais d'autres examens complémentaires permettent d'appuyer la suspicion clinique initiale, en particulier la réalisation de radiographies pulmonaires associées à une bronchoscopie ou l'examen tomodensitométrique. Il n'existe actuellement aucun test génétique pour dépister ou diagnostiquer la maladie.

1. Radiographies thoraciques

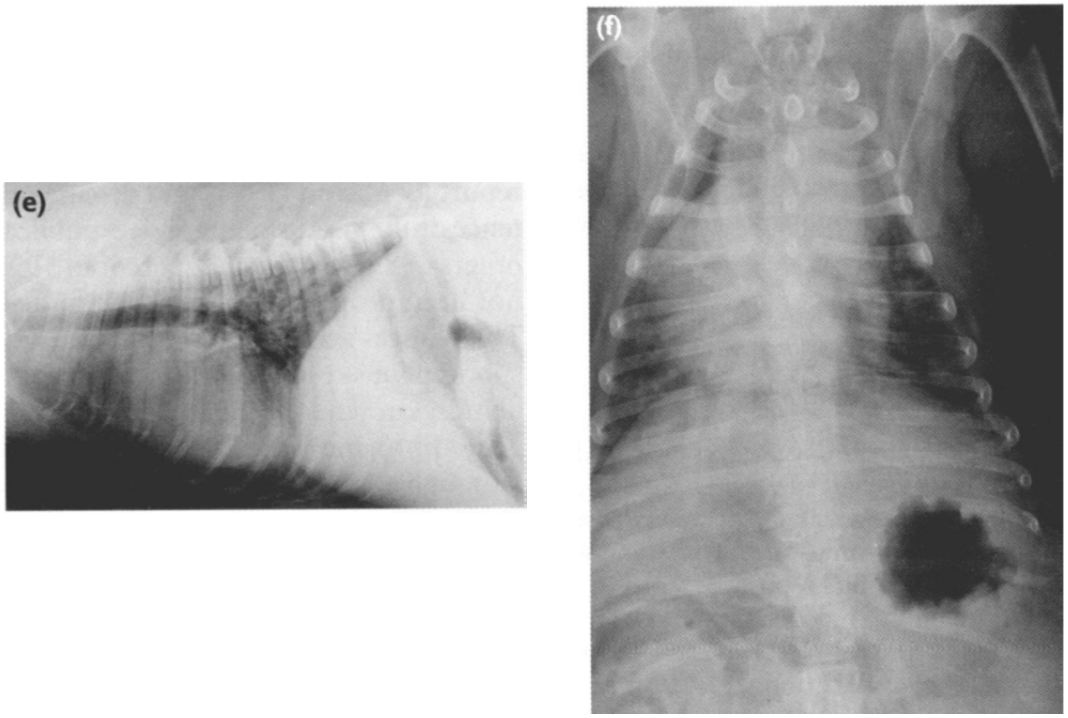
Sur les vues dorso-ventrale et latéro-latérale des clichés radiographiques du thorax, l'augmentation diffuse de la densité du tissu pulmonaire est importante et généralisée. Elle est de type interstitielle ou mixte (interstitielle et bronchique voire interstitielle et nodulaire). Cette opacité constitue un signe non spécifique de l'affection et la sévérité des lésions observées est souvent variable avec une distribution large. Chez certains chiens, la radiographie permet de détecter une cardiomégalie droite, signe d'un cœur pulmonaire secondaire à l'atteinte respiratoire dans des cas avancés de fibrose pulmonaire idiopathique (Figures 42 et 43). [139]

Figure 42 : Radiographies thoraciques en vue dorso-ventrale et latéro-latérale sur un West Highland White Terrier atteint de fibrose pulmonaire idiopathique à un stade modéré.[67]



On observe une opacité diffuse interstitielle et alvéolaire (bronchogramme) associée à une cardiomégalie droite. On note également une calcification des bronches lobaires.

Figure 43 : Radiographies thoraciques en vue dorso-ventrale et latéro-latérale sur un West Highland White Terrier atteint de fibrose pulmonaire idiopathique à un stade sévère.[67]



Ces clichés révèlent la présence d'une opacité pulmonaire sévère et diffuse de type interstitiel ainsi qu'une cardiomégalie droite majeure.

2. Bronchoscopie

L'apport de la bronchoscopie est assez décevant mais permet d'exclure une bronchique chronique lors d'absence d'anomalie des territoires bronchiques explorés ou un collapsus trachéal. Les points remarquables mais inconstants lors de fibrose pulmonaire idiopathique sont la couleur de la muqueuse qui apparaît parfois pâle à grisâtre, une vascularisation peu visible et l'absence de sécrétion dans la lumière bronchique. [67, 139]

3. Lavage broncho-alvéolaire

Le lavage broncho-alvéolaire apporte également peu d'informations mais permet d'éliminer des cas d'infection pulmonaire ou de néoplasie. L'examen cytologique est généralement normal avec une cellularité faible composée de macrophages et cellules ciliées. Une bactériologie peut être réalisée et revient la plupart du temps négative.

4. Examen tomodensimétrique du thorax

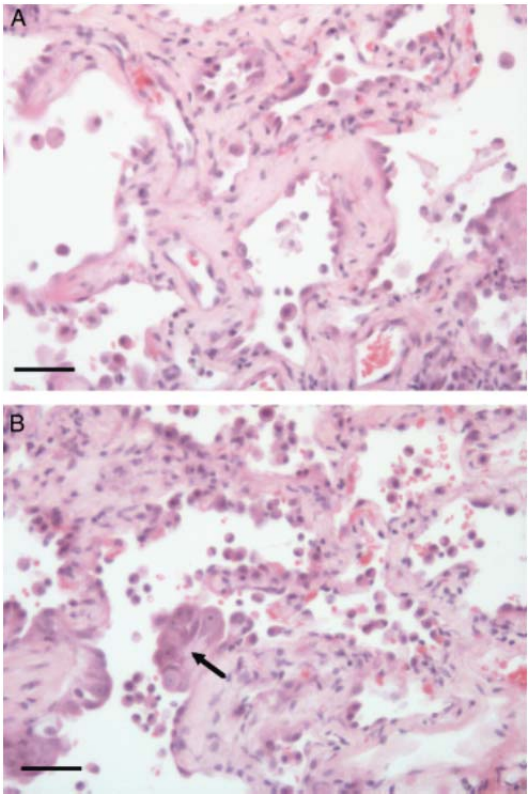
Le recours au scanner est limité en pratique compte tenu du coût et de la disponibilité de l'examen. Néanmoins, certains auteurs se sont tout récemment penchés sur les apports de la tomodensitométrie lors de suspicion de fibrose pulmonaire idiopathique, notamment pour faire le parallèle avec les données chez l'Homme et pour permettre d'évaluer le stade de la maladie. L'intérêt principal du scanner serait de repérer les régions pulmonaires avec une inflammation active de celles avec une fibrose chronique permettant de cibler la thérapie inflammatoire et pour choisir le lieu de la réalisation de biopsies pulmonaires. L'équipe de Johnson n'a pas pu mettre en évidence de corrélation définitive entre le stade clinique de l'affection et les résultats de l'examen tomodensitométrique, en particulier compte tenu du faible nombre de chiens inclus dans l'étude. Quelques constatations sont néanmoins à prendre en compte lors de fibrose pulmonaire. L'opacité en aspect de verre dépoli est présente à tous les stades mais devient plus diffuse quand la maladie s'aggrave. Une augmentation de l'épaisseur des parois des bronches et de l'espace sous pleural ainsi que la présence d'une opacité interstitielle péribronchique et périvasculaire sont deux signes associés à des stades modérés ou avancés. La bronchiectasie avec un aspect en nid d'abeille est visible sur les cas sévères. [139, 163]

5. Examens histopathologique et macroscopique post-mortem

La biopsie pulmonaire par thoracotomie reste le meilleur examen complémentaire à réaliser en ante-mortem. Néanmoins, son coût et les risques qui y sont associés font qu'il est rarement réalisé en pratique. L'examen histopathologique révèle également une fibrose multifocale du parenchyme pulmonaire modérée à sévère se développant autour des bronches et provoquant une atélectasie. Il s'agit de tissu conjonctif envahissant les cloisons alvéolaires. On remarque également une minéralisation et une épithélialisation alvéolaire avec un remplacement des pneumocytes de type 1 par des pneumocytes de type 2 à l'origine d'un épaississement des parois des alvéoles (Figure 44). Quelques zones pulmonaires peuvent cependant garder une architecture du septum alvéolaire normale. La fibrose gagne aussi l'interstitium avec mise en place d'un tissu dense collagénisé, avec quelques cellules inflammatoires mononucléées et lymphoplasmocytaires. La plèvre peut aussi être affectée par ces modifications histologiques. Ces observations sont proches de celles faites chez l'Homme lors de pneumopathie interstitielle usuelle. [153, 216, 217]

Lors de la nécropsie d'un chien atteint de fibrose pulmonaire idiopathique, les poumons ne se collabent pas à l'ouverture du thorax. Ils apparaissent macroscopiquement anormaux avec un parenchyme hétérogène, pâle avec de larges plages grisâtres, denses et fermes à la palpation traduisant une perte d'élasticité. [153, 216]

Figure 44 : Modifications histopathologiques observées sur un poumon de West Highland White Terrier de 13 ans atteint de fibrose pulmonaire idiopathique. [139]



On remarque sur la figure A une désorganisation de l'architecture des alvéoles avec une fibrose de l'interstitium et la présence de macrophages alvéolaires.
Sur la figure B, la flèche indique l'hyperplasie d'un pneumocyte de type II.

G. Diagnostic différentiel [153, 297]

Le diagnostic différentiel doit inclure toutes les causes de pneumopathies interstitielles. On distingue parmi elles, les atteintes néoplasiques, infectieuses (maladie de Carré, parasitose pulmonaire, larves migrantes de Toxocara, atteinte fongique etc.) cardiogéniques ou encore diffuses. Au sein des pneumopathies interstitielles diffuses on retrouve alors :

- Celles d'origine connue : éosinophilique, toxique, urémique, associée à l'hypercorticisme.
- Celles d'origine inconnue (ou idiopathiques).

Notons également qu'il peut parfois exister d'autres affections concomitantes à la fibrose pulmonaire idiopathique, en particulier chez les Terriers de petit format d'âge moyen à avancé, comme la bronchite chronique ou le collapsus trachéal. Lors de bronchite chronique, la radiographie révèlera une opacité de type bronchique avec des signes caractéristiques (rails en chemin de fer, anneaux) et la bronchoscopie révèlera des modifications de mucus.

H. Pronostic et traitement

L'espérance de vie d'un animal atteint de fibrose pulmonaire idiopathique est d'environ 18 mois après l'apparition des premiers symptômes et de 11 mois à partir de l'annonce du diagnostic. La médiane de survie est estimée à 15 mois et demi après l'apparition des premiers signes repérés par le propriétaire. Ces données peuvent être très variables d'un individu à un autre en fonction du diagnostic, plus ou moins précoce ou tardif, et de la variabilité de la vitesse d'évolution de la maladie. L'euthanasie est souvent demandée par les propriétaires lors de dyspnée sévère du chien. [67]

Un traitement palliatif à base de glucocorticoïdes (prednisolone 0,5 mg/kg BID), de bronchodilatateurs (etamyphylline, aminophylline, terbutaline, clenbutérol) et quand cela s'avère nécessaire une hospitalisation avec oxygénothérapie peut être proposée pour améliorer la qualité de vie du chien, les dommages pulmonaires étant irréversibles au moment du diagnostic. Le recours aux antitussifs ou aux antibiotiques est à réservé au cas par cas en fonction de la clinique et des résultats d'examens complémentaires. [297]

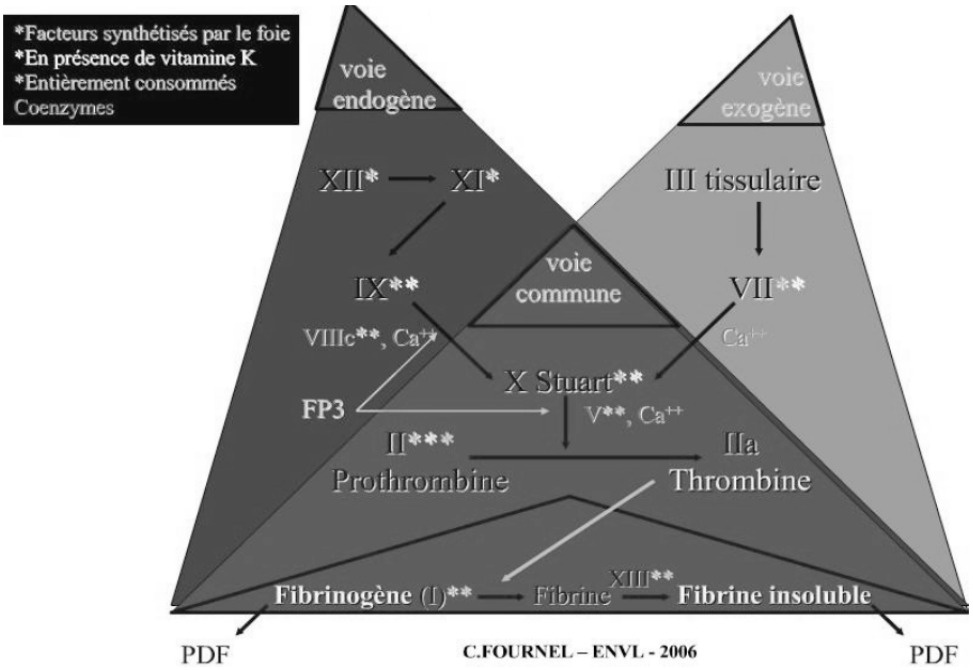
La fibrose pulmonaire interstitielle est une affection rencontrée chez de nombreux West Highland White Terriers et chez quelques autres Terriers ce qui suggère un caractère héréditaire de l'affection. Elle se déclare souvent chez des chiens d'environ 8 ou 9 ans. Le diagnostic de certitude de la maladie reste actuellement difficile puisqu'il est purement histopathologique. Cependant, chez les chiens de type Terrier, la présence d'une polypnée, de râles respiratoires sifflants ou crépitants associés à une augmentation de la densité interstitielle du tissu pulmonaire sur les clichés radiologiques doit conduire le praticien à une forte suspicion si les autres atteintes cardiorespiratoires ont été exclues. Le scanner est l'examen de choix pour identifier et localiser les lésions afin de réaliser des biopsies pulmonaires. Les animaux atteints de fibrose pulmonaire idiopathique peuvent vivre quelques mois à plus d'un an en fonction du moment du diagnostic et avec l'instauration d'un traitement palliatif à base de glucorticoïdes et de bronchodilatateurs.

VI. Système sanguin

Nous aborderons dans cette partie les différents troubles hématologiques héréditaires existant chez les Terriers dont une affection touchant les hématies, le déficit en pyruvate kinase, et des anomalies de l'hémostase à savoir les déficits en facteurs VII, IX, XI et la maladie de Von Willebrand. L'hémostase est l'ensemble des mécanismes permettant de maintenir la circulation du sang dans le système vasculaire, un rappel succinct de ses trois différentes étapes est proposé [103, 126] :

- L'hémostase primaire aboutit à la formation du thrombus plaquettaire qui permet l'obturation immédiate et rapide des vaisseaux de petit calibre. Cette phase comprend un temps vasculaire de vasoconstriction locale réflexe du vaisseau lésé et un temps plaquettaire d'adhésion des plaquettes à la brèche vasculaire.
- L'hémostase secondaire ou coagulation sanguine s'oppose de façon prolongée à la fuite du sang. Elle permet la consolidation du clou plaquettaire via la transformation du fibrinogène soluble en fibrinogène insoluble par la thrombine et aboutit à la formation d'un caillot sanguin. C'est une cascade ordonnée d'activations enzymatiques multiples qui transforment des précurseurs inactifs en enzymes actives que l'on nomme facteurs de la coagulation et qui interviennent dans deux voies différentes : la voie endogène ne fait intervenir que des facteurs plasmatiques de la coagulation sanguine et la voie exogène qui fait intervenir, en plus, un facteur tissulaire, le facteur III. Ces deux voies aboutissent à une voie commune se caractérisant par l'activation du facteur X de Stuart, qui, par association avec le facteur V, les ions Ca^{2+} et le facteur III, vont former le complexe prothrombinase qui va transformer le facteur II en thrombine (Figure 45).
- La fibrinolyse permet la reperméabilisation progressive des vaisseaux.

Figure 45 : Schéma physiologique de la coagulation sanguine. [103]



A. Déficit en facteur VII

1. Définitions

Il s'agit d'une trouble héréditaire rare de la coagulation plasmatique caractérisée par un déficit en facteur VII (ou proconvertine) qui se traduit éventuellement par des saignements de type hématome chez des animaux d'âge variable. La symptomatologie clinique reste généralement frustre. On parle également d'hypoproconvertinémie. [127]

Le facteur VII est une glycoprotéine synthétisée exclusivement par les hépatocytes et sa synthèse dépend de la vitamine K tout comme les facteurs II, IX et X. Il appartient à la voie exogène de la coagulation plasmatique. Le principal mécanisme initiant l'hémostase repose sur la formation de complexes entre le facteur VII activé et le facteur tissulaire qui vont permettre l'activation du facteur X. La concentration plasmatique en facteur VII est relativement faible et sa demi-vie est la plus courte de tous les différents facteurs de la cascade (de 2 à 5 heures). [62, 205]

Cette déficience héréditaire en facteur VII a été décrite pour la première fois chez un Beagle en 1962. Depuis, elle a été identifiée chez plusieurs autres races. Elle existe également chez l'Homme chez qui les symptômes sont parfois très sévères avec des diathèses hémorragiques. Chez le chien, la voie intrinsèque semble plus importante pour la formation de prothrombinase, ce qui explique pourquoi la déficience en facteur VII est dépourvue de signes cliniques la plupart du temps contrairement à l'Homme où la voie extrinsèque est principale source de prothrombinase. Par ailleurs, l'activité plasmatique du facteur VII est quatre fois supérieure chez le chien donc même avec une activité très faible de ce facteur VII (inférieure à 10%), seuls quelques animaux déclarent des symptômes. La faible fréquence des signes cliniques suggère donc qu'une très faible quantité de ce facteur de coagulation est nécessaire pour maintenir l'homéostasie ou en d'autres termes que le facteur VII est naturellement présent en excès dans l'organisme canin avec une large marge de sécurité. [41, 205]

2. Epidémiologie

La race la plus affectée est le Beagle, mais cette maladie est décrite chez le Malamute d'Alaska, le Schnauzer miniature, le Lévrier d'Ecosse. Elle existe également chez l'Airedale Terrier chez qui peu de données sont actuellement disponibles, nous envisagerons donc la suite de l'étude clinique en se basant sur les données existant chez les différentes races. [45, 205]

L'âge d'apparition des symptômes est très variable : l'animal peut aussi bien rester asymptomatique toute sa vie que déclarer des signes cliniques à quelques mois ou à un âge avancé. Aucune prédisposition sexuelle n'est rapportée.

3. Etiologie

La transmission se fait, chez l'Homme et chez le chien, selon un mode autosomique récessif. Les hétérozygotes sont asymptomatiques et les homozygotes présentent rarement des signes cliniques. [45, 127]

Chez l'Homme il existe plus de 100 variants génétiques à l'origine d'une déficience en facteur VII. Une étude de Callan et collaborateurs en 2005 a permis de caractériser le défaut génétique à l'origine de l'hypoproconvertinémie dans une famille de Beagle. La comparaison des séquences d'ADN des animaux sains et des animaux atteints a permis la mise en évidence d'une substitution d'une base guanine en adénine au niveau de l'exon 5 du gène F7 (sur le chromosome 22) à l'origine d'une mutation non-sens avec la substitution d'une glycine en acide glutamique. Cette mutation a également été incriminée chez le Malamute et le Lévrier d'Ecosse. Il semblerait qu'elle ait également été identifiée chez l'Airedale Terrier d'après plusieurs laboratoires commercialisant des tests génétiques. [45, 172]

Il existe également des cas acquis de déficience en facteur VII suite à une maladie hépatique ou une déficience en vitamine K. [205]

4. Symptômes rapportés par le propriétaire

Chez le chien, la plupart des cas de déficience en facteur VII sont découverts de manière fortuite lors d'une chirurgie, d'un traumatisme ou d'analyse hématologique lors de bilan pré-chirurgical par exemple et de nombreux chiens resteront asymptomatiques toute leur vie. Les symptômes cliniques sont frustres et le propriétaire n'est pas amener à les repérer dans la majorité des cas. Néanmoins, si des signes se déclarent, des hématomes peuvent être rapportés. [194]

5. Examen clinique

L'examen clinique d'un chien atteint peut révéler des signes laissant soupçonner un trouble de l'hémostase. Des ecchymoses ou des pétéchies de la peau ou des muqueuses, des saignements muqueux chroniques orientent plutôt vers un trouble de l'hémostase primaire alors que dans un cas de déficit en facteur VII, les principaux symptômes d'appel d'un trouble de la coagulation plasmatique seront plutôt d'importants hématomes ou des épanchements cavitaires hémorragiques. [62]

Le déficit en facteur VII est une affection bénigne à l'origine d'une diathèse hémorragique discrète chez le chien. Il y a peu de conséquences cliniques : quelques hémorragies à l'occasion de contusions ou des ecchymoses musculaires. Néanmoins rappelons que peu de données sont disponibles chez l'Airedale Terrier, la plupart ayant été décrites chez des Beagles ou le Malamute d'Alaska où les formes cliniques sont plus graves. [40, 41, 126]

Les signes cliniques rapportés dans les divers cas incluent des épistaxis spontanées, des hématomes sous-cutanés, des saignements gastro-intestinaux et génito-urinaires, des saignements post-chirurgicaux (suite à une orchidectomie) ou post-traumatiques, des hémothorax ou des hémarthroses (sans boiterie). C'est pourquoi la maladie a été étudiée chez le chien comme modèle de l'hypoproconvertinémie congénitale humaine. [181, 194]

Il n'y a aucune unicité clinique lors du déclenchement de l'affection et aucun moyen n'est disponible pour l'anticiper. L'examen clinique apporte peu d'informations sur l'étiologie de la maladie sous-jacente mais oriente vers un trouble de l'hémostase.

6. Examens complémentaires

La confirmation d'un trouble de l'hémostase passe toujours pas la réalisation d'examens complémentaires réalisables en clinique pour certains ou par des laboratoires pour d'autres. Il existe également un test génétique.

a. Temps de saignement capillaire

Le temps de saignement capillaire est un test clinique du fonctionnement plaquettaire. Il existe un dispositif standardisé à usage unique pratiquant une incision verticale franche au niveau de la muqueuse labiale de la lèvre supérieure. Les alentours de la plaie sont épongés toutes les quinze à trente secondes grâce à une compresse. Si le temps entre la réalisation de l'incision et l'arrêt du saignement est supérieur à 5 minutes, il faut conclure à un trouble de l'hémostase primaire. En effet, chez un chien sain le saignement doit cesser en 1,7 à 4,2 minutes. Ce test doit toujours être couplé à la réalisation d'un frottis de sang périphérique et d'une numération plaquettaire. Dans notre cas, le temps de saignement et la numération des plaquettes sont normaux en cas de déficit isolé en facteur VII. Il est donc nécessaire d'explorer la coagulation plasmatique via d'autres examens complémentaires. [49, 62]

b. Temps de coagulation sur tube sec

Le temps de coagulation est un test semi-quantitatif qui permet d'explorer la voie endogène et la voie commune. Il n'est donc pas augmenté lors de déficit en facteur VII. Ce test est par ailleurs peu sensible et spécifique car il est modifié si le facteur est présent à moins de 5%). Il est réalisé sur tube sec en verre après une ponction veineuse. Le tube est ensuite retourné au moins toutes les 30 secondes à température ambiante jusqu'à visualisation d'un caillot sanguin. La coagulation se produit normalement entre 3 à 7 minutes. [49]

c. Temps de Quick, céphaline-kaolin et thrombine

Le temps de Quick (ou temps de prothrombine) permet d'explorer les voies exogène et commune, le temps de céphaline-kaolin les voies endogène et commune et le temps de thrombine la transformation du fibrinogène en fibrine stable. Le prélèvement de sang se fait sur tubes citratés qui doivent être rapidement traités. L'interprétation des résultats se fait en fonction de ceux d'un témoin. Une élévation de 20 à 30% d'un temps du malade par rapport au témoin est considérée comme anormale. [62]

Ainsi lors d'un déficit en facteur VII qui appartient à la voie exogène de la coagulation, le temps de Quick est augmenté, mais ceux de céphaline-kaolin et de thrombine sont normaux. Notons que la disponibilité du facteur VII doit être inférieure à 39% pour obtenir une augmentation du temps de Quick. Par ailleurs le choix du réactif utilisé est important, tous les réactifs n'ayant pas la même sensibilité. L'interprétation du temps de Quick doit donc prendre en compte la sensibilité du test réalisé et le niveau d'activité du facteur VII. [172, 204]

d. Dosage du facteur VII

Le dosage du facteur VII est indiqué chez les chiens pour lesquels on suspecte une déficience en facteur VII, en particulier chez les individus appartenant à une race prédisposée et chez qui on note une augmentation isolée du temps de Quick. L'analyse de l'activité de facteur VII est réalisée dans des laboratoires spécialisés. [205]

Le dosage repose la plupart du temps sur une méthode colorimétrique de coagulation liée à une enzyme (ELCA : Enzym-Linked Coagulation Assay) où le plasma du chien à tester est mis en présence d'un plasma déficient en facteur VII. Chez les chiens atteints, l'activité plasmatique en facteur VII est inférieure au dixième de celle d'un chien normal. Les individus hétérozygotes ont la plupart du temps une activité en facteur VII comprise entre 15 et 65% des valeurs usuelles. Pour détecter les individus porteurs il est cependant préférable d'avoir recours à un test génétique direct en raison des valeurs de l'activité du facteur VII qui peuvent être proches entre individus hétérozygotes et sains. [41, 100, 194]

Récemment un test ELISA a été testé et validé. Le dosage repose sur une méthode immunologique qui consiste à mesurer la concentration en antigènes plasmatiques du facteur VII en présence d'un anticorps monoclonal anti-facteur VII marqué. Ce test permet de diagnostiquer à la fois les individus hétérozygotes et ceux homozygotes pour la déficience en facteur VII. De plus, couplé à la mesure de l'activité du facteur VII et une analyse génétique, ce test pourrait devenir la référence pour le diagnostic de la déficience en facteur VII, en particulier lorsque le test génétique commercialisé pour l'affection ne permet pas de confirmer le diagnostic si la mutation causale est différente de celle déjà identifiée. [172]

e. Test génétique

Le laboratoire Laboklin est l'un des seuls à proposer un test génétique chez l'Airedale Terrier en Europe. En revanche, de nombreux autres laboratoires américains le commercialisent. Il s'agit d'un test génétique direct même s'il n'existe pas de publications ayant identifié la mutation sur le gène F7 chez cette race. [196]

7. Diagnostic différentiel

Le déficit en facteur VII reste une affection rare. Lors de trouble de la coagulation plasmatique, les intoxications aux anticoagulants (anti-vitamines K) sont les plus fréquentes et se caractérisent par une augmentation des temps de Quick et de céphaline-kaolin. Les hémophilies et les CIVD doivent aussi être envisagées en particulier du fait du caractère sombre du pronostic. Lors d'insuffisance hépatique enfin, les modifications de la coagulation plasmatique sont constantes mais passent souvent inaperçues en raison du manque de spécificité des dosages pratiqués et du caractère tardif des modifications. Dans ce cas, le recours au dosage isolé de facteurs de la coagulation est alors la référence. [62]

8. Pronostic et traitement

Le pronostic est bon, le déficit en facteur VII étant généralement bénin. Dans certains cas cependant des hémorragies peuvent survenir mettant en danger la vie de l'animal et les animaux atteints peuvent nécessiter des soins intensifs.

Lorsqu'il n'y a pas de symptôme clinique, aucun traitement n'est nécessaire. Le contrôle des saignements peut se faire par compression, sutures, ou cautérisation mais l'administration de plasma frais ou surnageant de cryoprécipités peut parfois être nécessaire. La demi-vie du facteur VII étant courte, des transfusions répétées sont souvent requises pour arrêter les hémorragies. [41]

En médecine humaine des recombinants activés du facteur VII sont utilisés aujourd'hui mais des administrations répétées sont nécessaires toutes les 4 à 6 heures toujours compte tenu de la faible durée de vie du facteur VII. Le coût reste pour le moment trop important pour remplacer les transfusions de plasma en médecine vétérinaire. [181]

La déficience en facteur VII est une affection autosomique récessive rapportée, entre autres, chez l'Airedale Terrier bien qu'elle reste très peu documentée pour cette race. Il s'agit d'un trouble de la coagulation plasmatique ayant des répercussions cliniques nulles ou faibles. L'examen clinique peut éventuellement permettre de détecter un trouble de l'hémostase mais le plus souvent le diagnostic sera orienté à la faveur d'un bilan hématologique anormal ou de saignements post traumatiques ou chirurgicaux. Les examens complémentaires permettent d'orienter le diagnostic lors d'une augmentation isolée du temps de Quick. La confirmation du diagnostic passe par le dosage du facteur VII ou par la réalisation d'un test génétique. Le pronostic est généralement bon et aucun traitement n'est mis en place lors de découverte fortuite ne menaçant pas directement la vie de l'animal. Malgré une gravité relative et la faible prévalence de l'affection, il tout de même conseillé de ne pas faire reproduire les animaux atteints ni leurs parents et de tester leur fratrie du fait du caractère héréditaire de l'affection.

B. Déficit en facteur IX ou hémophilie B

1. Définitions

L'hémophilie B est une affection congénitale de la coagulation plasmatique qui se caractérise par un déficit quantitatif ou qualitatif en facteur IX à l'origine d'une tendance aux hémorragies chez de jeunes animaux. Elle est trois à quatre fois plus rare que l'hémophilie A et est aussi connue sous le nom de « Christmas disease ». [40, 41, 127]

Le facteur IX appartient à la voie endogène de la coagulation plasmatique. C'est une glycoprotéine synthétisée par le foie et vitamine K dépendante. Ce facteur est responsable de l'activation du facteur X en présence du facteur VIII, de phospholipides et de calcium. Les facteurs VIII et IX ont un rôle central au sein de la cascade de la coagulation pour générer la thrombine de façon adéquate. En effet, ils permettent l'amplification de la production du facteur X et ainsi la consolidation du clou plaquettaire. La demi-vie du facteur IX est d'environ 24 heures. [35]

L'hémophilie B a été mise en évidence la première fois dans la race Cairn Terrier en 1960 par Rowsell et ses collaborateurs. Depuis elle a été identifiée chez de nombreuses autres races dont certaines appartenant au groupe des Terriers. Elle existe également chez l'Homme où elle touche environ 1 à 2 hommes sur 10 000 et pour laquelle plus de 2100 mutations ont été identifiées. C'est la deuxième coagulopathie la plus décrite chez l'Homme et le chien. [35, 70]

2. Epidémiologie

A ce jour, l'hémophilie B est décrite dans une vingtaine de race canines dont nous retiendrons les Terriers : l'Airedale Terrier, le Cairn Terrier, le Fox Terrier à poils durs, le Jack Russell Terrier, le Bull Terrier, le Scottish Terrier et le Sealyham Terrier. C'est une affection qui reste assez fréquente. La maladie a aussi été rapportée chez des chiens croisés et dans certaines races de chats. [40, 46, 174, 181]

Les signes cliniques peuvent apparaître dès le plus jeune âge de l'animal, dans les premiers mois de vie généralement. Les chiens hémophiles ont en moyenne 4 à 6 épisodes de saignements spontanés par an. [41, 46, 215]

Les mâles sont très majoritairement atteints compte tenu du mode de transmission de la maladie.

3. Etiologie

Le mode de transmission de l'affection est récessif, lié au chromosome sexuel X. L'hémophilie B est donc transmise par les femelles et se manifeste cliniquement chez les mâles issus d'une femelle conductrice asymptomatique et d'un mâle sain. Les femelles sont rarement atteintes car cela implique le croisement entre un mâle hémophile et une femelle conductrice. [100]

L'hémophilie B est une des premières maladies héréditaires élucidées sur le plan moléculaire chez le chien. Plusieurs mutations ont été mises en évidence au niveau du gène F9 situé sur le bras long du chromosome X et codant pour le facteur IX, la première en 1989 par l'équipe d'Evans. Il semblerait que dans chaque pedigree analysé une mutation indépendante puisse être isolée lors d'hémophilie B et que plus d'une mutation puisse être incriminée à l'intérieur d'une même race ce qui complique la mise au point de tests génétiques détectant une unique mutation dans une race donnée. [40]

Evans et collaborateurs ont décrit chez le Cairn Terrier, entre autres, une mutation non-sens avec substitution au niveau du nucléotide 1477 (une guanine à la place d'une adénine) qui conduit à une substitution de la glycine par l'acide glutamique dans le domaine catalytique de la protéine correspondante. Ce changement amène une modification de la conformation rendant le facteur IX inactif. D'autres mutations ont été décrites : délétions partielles ou totale du gène, insertions, association d'une délétion et d'une transition… L'équipe de Gu a contribué à l'identification de mutations chez les Terriers. Chez l'Airedale Terrier, la mutation incriminée correspond à une insertion de 5 kilobases dans l'exon 8 et chez le Pitt Bull Terrier il s'agit d'une large délétion au niveau de la région 5' du facteur IX. Aujourd'hui encore de nouvelles mutations sont identifiées, la dernière en date chez le Rhodesian Ridgeback en 2010. [93, 122, 174, 206]

4. Symptômes rapportés par le propriétaire

Les propriétaires rapportent souvent avoir observé des saignements chez leur chiot ou leur jeune chien. Ces hémorragies peuvent faire suite à un mâchonnement d'objets au moment de l'éruption des dents définitives, de traumatismes, du méléna peut également être noté. Toute hémorragie excessive ou prolongée chez un jeune animal doit amener à suspecter un trouble héréditaire de l'hémostase. [46]

5. Examen clinique [41, 46, 100, 174]

Cliniquement l'hémophilie B se traduit principalement par des hématomes sous-cutanés ou intramusculaires, consécutifs à des injections par exemple, de l'épistaxis, des saignements gingivaux, des hémarthroses (occasionnant parfois des boiteries) ou des saignements post-traumatiques ou post-chirurgicaux. Des symptômes gastro-intestinaux peuvent être plus ou moins présents avec du méléna ou de l'hématémèse. Dans la littérature ont également été rapportés des saignements prolongés suite à une coupe de queue, la section du cordon ombilical, la perte des dents de lait ou un traumatisme quelconque ainsi que des douleurs d'origine indéterminée. Une blessure mineure peut conduire à des hémorragies massives voire fatales chez les individus atteints sévèrement.

En général, il est considéré que les signes sont plus sévères chez les jeunes animaux ou chez les chiens de grande taille. Ceci est probablement dû au tempérament plus actif des jeunes et à l'environnement plus protecteur et au faible poids des chiens de petit format. Notons que les signes cliniques de l'hémophilie B sont semblables à ceux présents chez les animaux atteints d'hémophilie A mais sont plus modérés.

La sévérité clinique de l'hémophilie B chez le chien est faible à sévère, elle est corrélée aux mesures réalisées in vitro de l'activité du facteur IX (Tableau 19). [40]

Tableau 19 : Résumé des cas d'hémophilie B chez les Terriers de 1990 à 1996. [40]

RACE	DEFICIENCE EN FACTEUR IX	INCIDENCE
Airedale Terrier	Sévère	Familiale
Fox Terrier à poils durs	Modérée	Sporadique
Jack Russell Terrier	Modérée	Sporadique
Bull Terrier	Sévère	Sporadique
Scottish Terrier	Modérée	Sporadique
Sealyham Terrier	Modérée	Sporadique

Déficience en facteur IX : sévère = activité du facteur IX <1%, modérée = activité du facteur IX entre 1 et 10%

Incidence : sporadique = un seul individu ou une seule portée, familiale = plusieurs cas sur plus d'une génération ou nouveaux cas sur trois ans ou plus.

6. Examens complémentaires

Les examens complémentaires vont permettre de déterminer l'étiologie des saignements et se basent en priorité sur les temps de coagulation. Le temps de saignement capillaire est normal. L'étude de l'hémogramme ne montre généralement aucune anomalie sauf dans le cas de saignements très importants où une anémie régénérative est possible. [46]

a. Temps de coagulation sur tube sec

Ce temps est augmenté du fait de l'atteinte de la voie endogène de la coagulation.

b. Temps de Quick, céphaline-kaolin et de thrombine

Le temps de céphaline-kaolin est augmenté tandis que le temps de Quick est normal ce qui suggère une atteinte de la voie intrinsèque de la coagulation. Les temps de thrombine et le dosage du fibrinogène sont également normaux. Ces tests ont toutefois une sensibilité assez faible nécessitant une baisse d'activité du facteur IX d'au moins 70% pour avoir un allongement du temps de céphaline activée. La dilution du plasma du chien suspect et de celui du témoin avec du NaCl à 0,9% permet d'augmenter la sensibilité du test. [46, 127]

c. Dosage du facteur IX

Le dosage du facteur IX permet d'établir un diagnostic de certitude et en particulier de distinguer les hémophilies A et B pour lesquelles les temps de coagulation ont le même profil. La mesure de niveau d'activité des différents facteurs de la coagulation ne montre alors qu'une diminution de l'activité du facteur IX. L'activité de ce facteur peut être évaluée par mesure de la coagulation du plasma à tester en présence de plasma déficient en facteur IX. Des systèmes colorimétriques en cinétique fondés sur des mesures photométriques de temps de thromboplastine partiellement activée à partir de plasma déficient en facteur IX sont également utilisables pour déterminer l'activité du facteur IX. Ces tests nécessitent des animaux témoins. [41, 181]

Chez les mâles atteints, l'activité du facteur IX est inférieure à 10% de la normale (symptomatologie clinique modérée) et plus souvent à 1% (symptomatologie sévère). [127]

Les femelles porteuses ont une activité du facteur IX également diminué mais de manière moindre : 40 à 60 % de la normale, ces valeurs pouvant parfois s'entrecouper avec celles de femelles saines. Pour attribuer le statut de femelle conductrice de manière plus fiable, un lien doit être établi avec une analyse de pedigree révélant l'existence d'un père, d'une fratrie ou de chiots hémophiles, ou encore le recours à un test génétique disponible dans la race en question. Notons aussi que le taux de facteur IX augmente de façon physiologique chez les femelles gestantes. [41, 46, 100]

d. Test génétique

La découverte des mutations responsables de la maladie a permis le développement d'un test génétique direct par le laboratoire américain VetGen pour le Bull Terrier. Il semblerait qu'un test soit également réalisable par le laboratoire canadien HealthGene pour l'Airedale Terrier. Le laboratoire Progenus qui commercialisait auparavant ces tests ne les proposent plus début 2013. [196]

7. Diagnostic différentiel

Cliniquement, le diagnostic différentiel avec l'hémophilie A est impossible à réaliser et repose sur le dosage des facteurs VIII et IX de la coagulation pour différencier les deux hémophilies. D'autres affections peuvent avoir une symptomatologie similaire à l'hémophilie B, il s'agit notamment de la maladie de Von Willebrand, de l'intoxication aux anticoagulants très fréquente (avec une augmentation conjointe des temps de Quick et céphaline-kaolin), de la CIVD (augmentation des produit de la dégradation de la fibrine et thrombopénie), ou encore certaines maladies auto-immunes. [62, 77]

8. Pronostic et traitement

Le pronostic est modéré à grave. Les chiots très atteints n'atteignent pas l'âge adulte. L'euthanasie est parfois demandée par les propriétaires compte tenu de la qualité de vie déplorable de leur chien gravement hémophile ou d'une hémorragie fatale avant l'âge d'un an. [41]

Il n'existe aucun traitement curatif de l'hémophilie B ce qui implique que de futures hémorragies peuvent survenir sur un chien ayant déjà eu un premier épisode de saignements. Une prévention de tout traumatisme est nécessaire ce qui implique une vigilance quotidienne qui est parfois lassante et difficile à gérer pour le propriétaire et son chien. Des précautions générales sont d'usage pour tout animal présentant un trouble de l'hémostase comme proscrire l'emploi de toute molécule interférant avec l'hémostase, surveiller l'animal pendant une dizaine de jours après toute infection virale ou vaccination interférant avec la production de plaquettes. [70]

La transfusion de sang total ou préférentiellement de plasma frais est la thérapie d'urgence la plus facile à mettre en œuvre lors de saignements importants. Une transfusion toutes les 24 heures est suffisante dans le cas d'une hémophilie B jusqu'à l'arrêt des saignements, la demi-vie du facteur IX étant d'environ 24 heures. L'utilisation de cryoprécipités est possible car il contient une quantité importante de facteur IX. On peut également avoir recours à une transfusion de manière préventive chez des chiens atteints devant subir une opération chirurgicale. [174]

Il a été démontré par Brinkhous et ses collaborateurs, en 1996, que le facteur IX recombiné humain était un produit d'utilisation sûr et efficace dans la correction des troubles de la coagulation liés à l'hémophilie B canine. Une étude de Russell et ses collaborateurs, en 2003, a prouvé que des injections sous-cutanés de facteur IX recombiné en prophylaxie chez des chiens hémophiles B, avait réduit de 69 % la fréquence de saignements par rapport à des chiens non traités. Toutefois les chiens traités étaient rendus immunologiquement tolérants au facteur IX humain recombiné pour ne pas qu'il y ait de développement d'anticorps dirigés contre le facteur recombiné. [181, 248]

Enfin, des essais de thérapie génique ont été menés avec succès dans le cadre de l'hémophilie B canine avec la mise au point d'un vecteur adénoviral recombinant contenant l'ADN complémentaire du facteur IX canin. L'utilisation de ce vecteur capable de faire synthétiser le facteur IX par les hépatocytes ou les fibroblastes permet aujourd'hui de traiter de manière efficace et sur le long terme des animaux atteints d'hémophilie B. Les injections se font soit en intramusculaire soit en intraveineux. Des doses peu élevées permettent d'atteindre un seuil de 25 % d'activité du facteur IX considéré comme le seuil curatif. Le problème reste le développement de certains anticorps anti-facteur IX au bout de quelques semaines. [181, 215]

L'hémophilie B correspond à un déficit en facteur IX. Il s'agit d'une affection récessive liée au chromosome X qui est la seconde coagulopathie la plus rencontrée chez le chien, de nombreuses races sont touchées dont plusieurs Terriers. La maladie survient généralement dans les premiers mois de vie de l'animal et se traduit par des saignements spontanés et fréquents qui peuvent impliquer différents organes. La sévérité de l'hémophilie B est fonction du degré d'activité du facteur IX qui est lui-même fonction des races. Les examens complémentaires révèlent une augmentation du temps de coagulation sur tube sec et du temps de céphaline kaolin ce qui suggère une atteinte de la voie intrinsèque. Le dosage du facteur IX permet d'établir le diagnostic de certitude et d'écarter une hémophilie A qui est cliniquement semblable. Le traitement de l'hémophilie B est contraignant et la gestion d'un animal hémophile nécessite de grandes précautions quotidiennes pour prévenir le risque d'hémorragies. Il est donc essentiel de travailler sur la prophylaxie et l'éradication de la maladie via le recours à des tests génétiques. En effet, des tests ADN ont pu être mis au point en fonction de la découverte de différentes mutations du gène F9, ils sont disponibles chez le Bull Terrier et l'Airedale Terrier.

C. Déficit en facteur XI

1. Définitions

Il s'agit d'une trouble héréditaire peu fréquent de la coagulation plasmatique caractérisé par un déficit en facteur XI qui se traduit par des saignements modérés spontanés ou, de manière plus fréquente, à la faveur d'un traumatisme ou d'une opération chirurgicale. Le déficit en facteur XI était autrefois appelé hémophilie C. [171]

Le facteur XI appartient à la voie endogène de la coagulation plasmatique. Il est produit par le foie et sa synthèse est indépendante de la présence de vitamine K. Le facteur XII et la thrombine activent le facteur XI lors de la phase initiale de la coagulation. La réaction se déroule en surface des plaquettes et le facteur XI permet à son tour de générer l'activation du facteur IX. Ce facteur est celui dont le déficit entraine l'expression clinique la plus variable. Chez le chien, la sévérité clinique n'est pas forcément corrélée à l'activité du facteur XI comme la plupart des déficiences en facteurs de coagulation et même pour un individu, la réponse à un trouble de l'hémostase similaire est très variable. Cependant l'expression clinique d'une tendance au saignement se produit la plupart du temps chez des animaux dont l'activité du facteur XI est inférieure à 15 % des valeurs normales. La demi-vie du facteur XI est longue (30 à 84 heures) [40, 41]

Cette maladie existe également chez l'Homme chez qui la déficience en facteur XI n'induit que très rarement des hémorragies spontanées, la variabilité clinique étant là aussi très grande. [40]

2. Epidémiologie

La maladie a été décrite chez le chien, le chat et les bovins. Chez le chien, la première description a été faite en 1971 par Dodds dans une famille de Springer Spaniels. Depuis la déficience a été rapporté chez le Kerry Blue Terrier. La fréquence de la maladie reste faible d'autant que l'effectif de la race Kerry Blue Terrier est faible également. [84, 171, 275]

L'âge d'apparition des symptômes est variable, allant de 8 mois à 11 ans chez le Kerry Blue Terrier. [171]

Aucune prédisposition sexuelle n'est notée.

3. Etiologie

La déficience en facteur XI est une affection à transmission autosomique récessive. Ses bases moléculaires ont été rapportées pour la première fois en 2006 par Tcherneva et ses collaborateurs. La mutation causale a été identifiée chez le Kerry Blue Terrier au niveau du gène F11 codant pour le facteur XI, sur le chromosome 16. Elle correspond à l'insertion d'un élément SINE (Short Interspered Nuclear Element) dans l'exon 7. [275]

Un test génétique a été développé chez le Kerry Blue Terrier suite à l'identification de la mutation responsable de la maladie. [196]

Pour la majorité des individus atteints de déficience en facteur XI, la baisse d'activité du facteur XI est due à une baisse de la concentration de la protéine plutôt qu'à une protéine dysfonctionnelle. Les patients hétérozygotes ont généralement des déficits partiels (25 à 50 % d'activité par rapport à la normale) et sont asymptomatiques. [100]

4. Symptômes rapportés par le propriétaire

Les troubles engendrés par une déficience en facteur XI sont cliniquement variables en fonction des espèces mais ont globalement tendance à provoquer des hémorragies suite à une blessure chez les chiens atteints. Le propriétaire peut donc remarquer des saignements et venir consulter. La plupart du temps, ce trouble de l'hémostase sera suspecté à la faveur d'un traumatisme ou d'une opération chirurgicale. [41]

5. Examen clinique [41, 84, 100, 171]

Comme toute atteinte de l'hémostase, l'examen clinique doit permettre de repérer et caractériser les lésions en lien avec un potentiel trouble de l'hémostase primaire ou secondaire.

L'affection présente des tableaux cliniques différents en fonction de l'espèce mais généralement elle occasionne des saignements modérés. Chez le chien rappelons que les hémorragies spontanées sont rares et font la plupart du temps suite à un acte chirurgical ou un traumatisme, parfois de façon différée (jusqu'à 4 jours). Néanmoins, l'expression clinique est variable en fonction des individus et les diathèses hémorragiques peuvent être bénignes comme très sévères. Les principales manifestations cliniques décrites chez des chiens atteints de déficience en facteur XI incluent des épistaxis, des ménorragies, des hématuries, des formations spontanées d'hématomes et des saignements prolongés suite à des extractions dentaires ou toute autre opération chirurgicale. Le premier cas rapporté l'a été suite à des saignements majeurs suite à une ovariohystérectomie. Une exérèse de masse cutanée ou une coupe des ongles trop courte peuvent aussi occasionner des saignements.

6. Examens complémentaires

Les examens complémentaires sont indispensables dès lors d'une suspicion d'un trouble de l'hémostase qui fait suite à une hémorragie prolongée, anormale, spontanée ou à la suite d'un traumatisme ou d'une chirurgie. Un bilan numération-formule associé à la réalisation d'un frottis sanguin est indispensable et souvent ne révèlera pas d'anomalie. Le temps de saignement gingival ne sera pas allongé car la déficience en facteur XI correspond à un trouble de la coagulation plasmatique et non de l'hémostase primaire.

a. Temps de coagulation sur tube sec

Le temps de coagulation sur tube sec est augmenté.

b. Temps de Quick, céphaline-kaolin et thrombine

La déficience en facteur XI est à l'origine d'une augmentation spécifique du temps de céphaline-kaolin (ou thromboplastine partiellement activée) avec un temps de Quick normal indiquant un trouble de la voie intrinsèque de la coagulation. Le temps de thrombine et le dosage du fibrinogène sont également normaux. Les hémophilies A et B causent le même type de profil. [41, 171, 283]

c. Dosage du facteur XI

Seule l'analyse d'activité du facteur XI permet de confirmer le déficit en facteur XI. La mesure de l'activité se fait par une méthode dérivée du temps de thromboplastine partiellement activée (système colorimétrique en cinétique) à l'aide de plasma bovin déficient en facteur XI et d'un activateur. Le dosage du facteur XI chez le chien montre alors des valeurs inférieures à 10 % chez les homozygotes et comprises entre 25 et 50 % chez les hétérozygotes. [41, 171]

d. Test génétique

Le laboratoire américain VetGen dispose aujourd'hui d'un test génétique direct pour le déficit en facteur XI dans la race Kerry Blue Terrier suite à l'identification de la mutation. Ce test présente un intérêt particulier pour le dépistage de la maladie au sein d'une race dont l'effectif est faible. [196]

7. Diagnostic différentiel

Le diagnostic différentiel inclut essentiellement les hémophilies A et B et une déficience en facteur XII après avoir écarté les autres causes héréditaires ou acquises de troubles de l'hémostase via le recours aux temps de coagulation (temps de céphaline-kaolin augmenté et temps de Quick normal). Les mâles essentiellement peuvent exprimer une hémophilie A ou B, ce qui peut parfois permettre d'éliminer ces hypothèses avant d'envisager le recours au dosage spécifique du facteur XI ou au test génétique qui permettent de confirmer le déficit en facteur XI de façon certaine. Une déficience en facteur XII n'est pas à l'origine de saignements. [41]

Les données épidémiologiques sont également importantes à prendre en compte, en particulier la race, pour orienter le diagnostic.

8. Pronostic et traitement

Le pronostic est bon, les répercussions étant le plus souvent mineures ou contrôlables par des moyens thérapeutiques.

La transfusion de plasma frais ou réfrigéré est la méthode de choix pour contrôler les hémorragies post-traumatiques ou chirurgicales. La longue demi-vie du facteur XI permet d'espacer les transfusions, plusieurs pouvant être nécessaires pour stopper l'hémorragie et soutenir l'hémostase (125 mL de plasma frais pour un chien de 16 kg une fois par jour pendant 3 jours consécutifs). Enfin, le surnageant de cryoprécipités peut être utilisé pour créer des concentrés de facteur XI qui pourront alors remplacer les transfusions de plasma. Ces procédés permettent de réduire le temps de céphaline-kaolin et d'obtenir un dosage en facteur XI proche de la normale dans les jours qui suivent leur administration. [41, 171]

Chez l'Homme, des agents anti-fibrinogène et des applications de fibrine en topique ont été utilisés avec succès chez des patients atteints de déficit en facteur XI. [41]

La déficience en facteur XI est une affection autosomique récessive rare, responsable chez le Kerry Blue Terrier d'un trouble de la coagulation plasmatique à l'origine d'hémorragies post-traumatiques et post-chirurgicales essentiellement. Les examens complémentaires permettent d'orienter le diagnostic lors d'une augmentation isolée du temps de céphaline-kaolin. La confirmation du diagnostic et l'exclusion des hémophilies A et B passe par le dosage du facteur IX ou par la réalisation d'un test génétique, la mutation causale ayant été identifiée au niveau du gène F11. Le pronostic est généralement bon. Une transfusion de plasma frais ou une administration de cryoprécipités peut s'avérer nécessaires lors d'hémorragies. Cette affection peu fréquente au sein d'une race à faible effectif nécessite de détecter les individus atteints et porteurs afin d'adapter le schéma de reproduction, au moyen du test génétique commercialisé.

D. Déficit en pyruvate kinase

1. Définitions

Le déficit en pyruvate kinase est une affection congénitale à l'origine d'une anémie hémolytique régénérative par destruction prématurée des globules rouges. C'est une maladie chronique qui se déclare chez de jeunes animaux et qui se complique d'une atteinte hépatique et de la moelle osseuse responsable de la mort de l'animal. [134, 266]

La pyruvate kinase est une enzyme permettant la catalyse du phosphoénolpyruvate en pyruvate à l'origine d'une libération d'ATP. Les hématies sont dépendantes de la production d'ATP générée lors de la glycolyse pour maintenir leurs pompes Na/K. Le pyruvate ayant un rôle central dans le métabolisme énergétique, l'enzyme qui le génère occupe une place importante dans la voie terminale de la glycolyse anaérobie. Une déficience en pyruvate kinase entraine une production inadéquate d'ATP et une lyse ou une destruction prématurée par la rate des hématies. La durée de vie des hématies des chiens atteints est seulement de 5,8 jours comparés aux 100 jours environ chez les chiens sains. [134]

Il existe deux gènes permettant l'épissage alternatif de quatre isoformes de la pyruvate kinase. Ces isoformes sont spécifiques d'un tissu. Le gène PKLR code pour les isoenzymes du foie (L-PK) et des globules rouges (R-PK) alors que le gène PKM génère les deux isoformes du muscle (M1-PK et M2-PK). La R-PK s'exprime exclusivement dans les globules rouges matures et possède un premier exon différent rendant la séquence amino-terminale plus longue que celle de la L-PK. Les précurseurs de la lignée rouge expriment la M2-PK qui est convertie en R-PK au cours de la différenciation du globule rouge. Ainsi les chiens affectés auront un déficit en R-PK mais la forme M2-PK sera présente dans les érythrocytes immatures. [112, 266]

Décrite pour la première fois chez le Basenji en 1971, le déficit en pyruvate kinase est aussi l'enzymopathie la plus courante chez l'Homme. [283]

2. Epidémiologie

Le déficit en pyruvate kinase affecte le West Highland White Terrier et le Cairn Terrier. D'autres races canines sont également touchées ainsi que les chats. Il est difficile d'estimer la fréquence de la maladie dans ces deux races, les West Highland White Terriers sont toutefois plus touchés. [48, 252]

Les premiers symptômes apparaissent dès le plus jeune âge de l'animal. La mort survient de 3 à 5 ans d'âge par insuffisance hépatique, anémie ou myélofibrose. [134]

Il n'existe pas de prédisposition sexuelle.

3. Etiologie

C'est maladie héréditaire à déterminisme autosomique récessif. [266]

Chez le West Highland White Terrier, la mutation causale a été identifiée en 1999 par Skelly et ses collaborateurs. L'affection est due à une insertion de 6 paires de bases sur l'exon 10 dans le gène R-PK. Il est probable que cette même mutation puisse être incriminée chez le Cairn Terrier compte tenu de leur apparenté. Une autre mutation a été identifiée chez le Basenji. Néanmoins, en dépit des diverses mutations dans le gène R-PK, toutes les modifications biochimiques et toutes les manifestations cliniques qui en résultent apparaissent identiques chez les différentes races touchées par une déficience en pyruvate kinase. [112, 266, 300]

Un test génétique existe dans les deux races de Terriers permettant de diagnostiquer les chiens atteints, ainsi que les chiens porteurs de l'anomalie. [196]

Les individus homozygotes atteints n'expriment pas l'enzyme adulte (R-PK) mais expriment la forme fœtale peu stable. Paradoxalement l'activité enzymatique globale est élevée chez les malades car les réticulocytes sont riches en pyruvate kinase de type M2-PK, ce qui complique le diagnostic de laboratoire. Les individus hétérozygotes ont une activité en pyruvate kinase d'environ 50% de celle d'un chien témoin. Ils n'expriment pas l'isoenzyme M2-PK et sont asymptomatiques. [48, 113, 127]

En plus d'une accumulation de métabolites proximaux de la glycolyse dans les globules rouges affectés, le diphosphoglycérate est également diminué. Le déplacement à droite de la courbe de dissociation de l'oxygène qui en résulte rend compte d'une diminution de l'affinité de l'oxygène pour l'hémoglobine d'où une amélioration du transport et de la livraison de l'oxygène aux tissus, palliant quelque peu à l'anémie sévère des chiens atteints et améliorant leurs signes cliniques. [112, 134]

4. Symptômes rapportés par le propriétaire

Les chiens déficients en pyruvate kinase sont généralement présentés à l'âge de quelques mois ou d'1 ou 2 ans. Le principal motif de consultation évoqué par le propriétaire est une fatigue intermittente ou bien une intolérance à l'effort de la part leur chien. [112]

5. Examen clinique [127, 134, 252, 266, 283]

L'examen clinique peut permettre de s'orienter vers l'existence d'une anémie, bien que peu d'anomalies soient repérables. En effet, les chiens atteints semblent très bien s'adapter à leur anémie, du moins au début, probablement du fait de la meilleure oxygénation de leurs tissus. L'intolérance à l'exercice ou une fatigue intermittente sont généralement les seuls symptômes rapportés, le chien restant alerte.

Les muqueuses apparaissent relativement pâles, un souffle cardiaque systolique de bas grade est parfois présent voire de la tachycardie. Une hépatomégalie ainsi qu'une splénomégalie modérée peuvent être notées, parfois dès l'âge d'un an, en réponse à l'érythropoïèse extra-médullaire intense et aux dépôts d'hémosidérine dans le foie. La présente d'un ictère est rare.

Lors d'un stade avancé de la maladie, l'examen clinique révèle en plus des signes d'insuffisance hépatique, tels que de l'ascite, consécutifs aux dépôts d'hémosidérine dans le foie, une ostéosclérose et une fibrose de la moelle osseuse vers l'âge de 2 à 3 ans. Ces deux dernières évolutions demeurent inexpliquées mais sont constantes chez chiens atteints contrairement à l'Homme chez qui elles ne sont pas décrites.

6. Examens complémentaires

Le diagnostic d'une déficience héréditaire en pyruvate kinase repose sur l'épidémiologie, en particulier la race et l'âge précoce d'apparition des symptômes et sur la concomitance d'une anémie sévère très régénérative et d'une ostéosclérose. Le diagnostic de la cause de l'anémie est parfois difficile à réaliser et doit se faire par étape, souvent par exclusion des autres causes d'hyperhémolyse ou d'hémorragie, d'autant que la chronicité de la maladie entraine des répercussions sur d'autres organes dont le foie, la rate, la moelle osseuse. [127]

Nous envisagerons dans cette partie les examens complémentaires permettant d'établir le diagnostic de déficience en pyruvate kinase (numération formule, appréciation des isoenzymes de la pyruvate kinase, tests génétiques) sans détailler ceux qui permettent de diagnostiquer les complications de la maladie à long terme. Des radiographies sont souvent réalisées afin de confirmer l'ostéosclérose qui obture complètement la cavité de la moelle osseuse vers 3 ans ou plus avec une déminéralisation progressive du centre médullaire. Une biopsie de foie permet d'établir le diagnostic d'hémochromatose secondaire à une anémie hémolytique chronique mais elle est peu réalisée en pratique. [48, 252]

a. Numération formule sanguine et frottis sanguin

Dans un premier temps, une prise de sang sur tube EDTA permet de confirmer la suspicion clinique d'anémie lorsque le taux d'hémoglobine est inférieur à 12g/dL. Les taux d'hématocrite s'échelonnent de 12 à 28% chez les animaux affectés. Le volume glomérulaire moyen est très augmenté (de 86 à 105 fL) et la concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine est diminuée (25 à 32 g/dL) indiquant respectivement une macrocytose et une hypochromie compatible avec une anémie hautement régénérative avec des taux non corrigés de réticulocytes de 10 à 90% (12 à 66%). En fin d'évolution, une thrombopénie ainsi qu'une baisse de la réticulocytose et du taux d'hématocrite peuvent être observées du fait de la fibrose de la moelle osseuse. [113, 134]

Sur le frottis, la moitié ou plus des hématies sont des réticulocytes ce qui contribue également au fait que l'anémie, très régénérative en début d'évolution, est assez bien tolérée chez les jeunes chiens atteints. On observe également une anisocytose modérée, une polychromatophilie et des érythrocytes nucléés (ou érythroblates) confirmant une érythropoïèse intense. Les sphérocytes sont rares, ils résultent d'une phagocytose partielle des hématies défectueuses et orientent vers la suspicion d'une anémie hémolytique à médiation immune. Le fait d'avoir une poïkilocytose marquée avec des schizocytes et des acanthocytes a été remarqué chez les chiens atteints d'une déficience en pyruvate kinase et ayant subi une splénectomie. Aucun parasite du globule rouge n'est observé sur le frottis. [48, 134]

Ce premier examen permet de confirmer et de caractériser l'anémie. Il s'agit donc d'une anémie hypochrome sévère très régénérative avec macrocytose. Cette anémie est également persistante. Des examens complémentaires doivent ensuite permettre de déterminer son étiologie. Notons que face à toute anémie, il est important de rechercher des hémorragies et c'est l'examen clinique qui permet de s'orienter, ici, vers une anémie plutôt hémolytique et extravasculaire (du fait de la splénomégalie).

b. Test de Coombs direct

Le test de Coombs direct est négatif chez les chiens atteints ce qui permet d'exclure une origine immunologique de l'anémie. Une faible réponse à l'administration de corticoïdes à dose immunosuppressive va aussi en faveur d'une autre étiologie que la médiation immune. [48]

c. Ponction de moelle osseuse

La ponction de moelle osseuse est plutôt réalisée lors d'anémie centrale. L'examen cytologique de moelle osseuse chez les chiens atteints révèle une maturation normale de toutes les lignées hématopoïétiques et montre un ratio lignée myéloïde sur lignée érythroïde faible compatible avec une hyperplasie extrême de la lignée rouge.

d. Analyses sériques et urinaire

Il n'y a pas d'hémoglobinémie ni d'hémoglobinurie mais on note la présence de bilirubine dans l'urine confirmant l'origine extravasculaire de l'hémolyse des hématies. [48]

e. Dosage de la pyruvate kinase érythrocytaire

A la vue des résultats précédents, une forte suspicion de déficience en pyruvate kinase peut être émise et le dosage de l'enzyme est nécessaire.

Le dosage de l'activité enzymatique totale de la pyruvate kinase montre des valeurs normales ou augmentées en raison de la forte réticulocytose et de la présence de l'isoforme M2-PK qui rend le diagnostic difficile sur la seule base de la mesure de l'activité érythrocytaire totale. D'autres méthodes plus contraignantes doivent être réalisées pour permettre d'identifier l'isoforme présente dans les globules rouges. Elles reposent sur des électrophorèses sur gel d'agarose, des immunoprécipitations, des cinétiques de substrat et des tests de labilité à la chaleur qui identifient l'isoforme M2-PK qui est anormalement présente dans les hématies matures d'où un déficit en R-PK. [48, 134, 252, 266]

Des laboratoires spécialisés permettent le dosage des métabolites de la glycolyse anaérobie. L'élévation des concentrations des métabolites proximaux de la glycolyse (2,3-diphosphoglycérate, phosphoénolpyruvate) indique la présence d'un blocage métabolique au niveau de la réaction que catalyse la pyruvate kinase et est caractéristique d'une déficience en pyruvate kinase. Les métabolites après cette réaction (lactate, pyruvate) ont quant à eux une concentration diminuée. Cet examen vient donc confirmer le diagnostic. [48, 134]

Rappelons que les individus hétérozygotes ont une activité en pyruvate kinase d'environ 50% (40 à 75%) de celle d'un chien témoin mais sont asymptomatiques. Ces valeurs peuvent s'entrecouper avec celles d'un chien sain ce qui justifie le recours préférentiel au test génétique s'il est disponible. Le dosage de la pyruvate kinase érythrocytaire est plutôt donc réalisé lorsque l'on suspecte l'affection chez une race pour laquelle la mutation causale n'a pas été identifiée. [266]

f. Test génétique

Un test génétique direct est commercialisé par plusieurs laboratoires pour la détection de la mutation responsable du déficit en pyruvate kinase chez le West Highland White Terrier et le Cairn Terrier, bien que chez ce dernier, la base moléculaire de l'affection n'est pas été démontrée. Le test présente l'avantage de détecter les individus porteurs et atteints. [266]

Le laboratoire français Genindexe propose un test génétique pour le West Highland White Terrier. Le laboratoire américain PennGen offre aussi la possibilité de tester les Cairn Terriers.

7. Diagnostic différentiel

Le diagnostic différentiel des anémies est large. Ici la caractérisation de l'anémie permet d'orienter rapidement vers une anémie régénérative donc périphérique. Les deux principales étiologies sont les hémorragies et les hémolyses. L'examen clinique permet de nous diriger vers une anémie persistante, chronique due à une hémolyse. Ensuite une dichotomie doit être réalisée entre les causes parasitaires, immunologiques, mécaniques, toxiques ou congénitales. Les examens complémentaires permettent de s'orienter vers une hypothèse ou de confirmer la suspicion clinique initiale compte tenu de l'anamnèse et des commémoratifs. [102]

8. Pronostic et traitement

Le pronostic est réservé. Les chiens affectés meurent de leur anémie ou d'une insuffisance hépatique aux alentours de 3 à 5 ans (mais des cas sont rapportés de 1 à 9 ans).

Le traitement est symptomatique. La transfusion est rarement nécessaire sauf au stade terminal, le chien s'adaptant relativement bien à son anémie en début d'évolution du fait de la meilleure distribution de l'oxygène aux tissus. Schaer et ses collaborateurs ont montré en 1992, chez un Cairn Terrier atteint, que le traitement consistait essentiellement à limiter les complications liées à l'hémochromatose du foie en utilisant un chélateur du fer (defroxamine à 40 mg/kg une fois par jour à vie). Une greffe de moelle osseuse a été réalisée expérimentalement, elle a permis la correction de l'anémie hémolytique et a stoppé l'ostéosclérose et les dépôts d'hémosidérine. En revanche la réalisation d'une splénectomie ne s'est pas révélée efficace pour ralentir l'hémolyse et l'anémie. [112, 252, 273]

Le déficit érythrocytaire en pyruvate kinase est une affection autosomique récessive touchant, entre autres, le West Highland White Terrier et le Cairn Terrier. Elle est responsable d'une anémie hémolytique extravasculaire sévère et très régénérative qui débute dès le plus jeune âge. Il s'agit d'une maladie chronique qui débute par une fatigue intermittente ou une intolérance à l'effort et aboutit à une myélofibrose, une ostéosclérose et une insuffisance hépatique à l'origine de la mort du chien souvent avant 5 ans. Les examens complémentaires permettent d'objectiver et de caractériser l'anémie. Le diagnostic de certitude n'est pas aisé compte tenu de l'existence d'isoformes de la pyruvate kinase et des méthodes de laboratoire utilisées. Néanmoins, l'existence d'un test génétique pour ces deux races suite à l'identification de la mutation chez le West Highland White Terrier accroit les possibilités de diagnostic de certitude des animaux atteints et de dépistage des porteurs sains. Le pronostic est réservé et le traitement est symptomatique.

E. Maladie de Von Willebrand

1. Définitions

La maladie de Von Willebrand est un trouble congénital de l'hémostase primaire lié à un déficit quantitatif et/ou qualitatif en facteur de Von Willebrand à l'origine de saignements spontanés dès le jeune âge. C'est le trouble héréditaire de l'hémostase le plus fréquent chez les animaux domestiques. [42, 61]

Le facteur de Von Willebrand (FvW) est un facteur protéique multimérique de poids moléculaire élevé qui permet, grâce à un changement de conformation, l'adhésion plaquettaire au sous-endothélium vasculaire quand il est lésé lors d'un traumatisme. Il favorise l'agrégation plaquettaire en présence de ristocétine et transporte le facteur VIII dans le plasma via une association étroite des deux facteurs. Ce sont les cellules endothéliales et dans une moindre mesure les plaquettes qui sécrète le facteur FvW dont la demi-vie est de 8 à 12 heures. [126, 127]

On peut distinguer trois types d'atteinte en fonction de la quantité et de la structure multimérique du facteur de Von Willebrand [40, 42, 85, 127, 164] :

- Type I : Il s'agit du type le plus fréquent. Le FvW est normal, constitué de tous ses multimères, mais en concentration réduite (inférieure à 50% de la normale). Les chiens souffrent donc d'un déficit partiel en FvW et d'une baisse d'activité vis à vis de l'agglutination plaquettaire. La sévérité des symptômes varie selon les races et est corrélée à la concentration en FvW mais le plus souvent les saignements spontanés sont rares.
- Type II : Ce type est plus rare et affecte peu de races. Il se caractérise par une déficience en multimères de poids moléculaires élevés. Les chiens ont un taux faible à normal de FvW (30 à 60% de l'activité normale). Les symptômes sont plus sévères que dans le type I car les multimères de haut poids moléculaire jouent un rôle important dans l'hémostase primaire.
- Type III : C'est le type clinique le plus sévère. Les chiens souffrent d'une absence de FvW, les multimères ne sont présents qu'à l'état de traces, voire sont indétectables.

2. Epidémiologie

Nous citerons les différentes races de Terrier où la maladie de Von Willebrand sévit mais plus d'une cinquantaine de races sont touchées. Le type I concerne le Kerry Blue Terrier, le Manchester Terrier, l'Airedale Terrier. Le type III est essentiellement rencontré chez le Scottish Terrier où la prévalence est relativement élevée. Des cas sporadiques de type III ont aussi été rapportés chez le Bull Terrier. Les saignements peuvent survenir quel que soit l'âge des animaux mais se déclarent souvent dès le plus jeune âge. [40, 42, 63, 164]

La fréquence de la maladie est certainement sous-évaluée en France car les saignements spontanés ne sont pas souvent présents et elle est inférieure à celle aux Etats-Unis [181]. En revanche il a été montré que la fréquence et l'intensité des hémorragies diminuaient avec les mises-bas successives chez les femelles et avec l'âge chez tous les animaux avec une tendance à l'augmentation de la concentration en facteur de Von Willebrand. [85, 127, 292]

L'incidence de la maladie est identique chez les mâles et les femelles. [283]

3. Etiologie

Il y a à la fois des indices de transmission autosomique dominante ou autosomique récessive pour le type I chez le chien. La maladie est généralement létale pour les homozygotes. Pour le type III, il s'agit d'une transmission à mode autosomique récessif, les hétérozygotes sont cliniquement sains. [42, 63, 164]

Il existe une large hétérogénéité moléculaire concernant la maladie de Von Willebrand, comme pour l'Homme. Plusieurs mutations ont été identifiées sur le chromosome 27 au niveau du gène VWF codant pour le facteur de Von Willebrand. [40]

- Pour le type I, une mutation au niveau du site d'épissage, commune à de nombreuses races canines affectées par la maladie a permis la commercialisation d'un test génétique. La relation entre l'hétérozygotie ou l'homozygotie des chiens et leur expression clinique n'a pas été étudiée.
- Pour le type III, deux mutations ont été décrites. La première, par Rieger et ses collaborateurs en 1998, avec l'identification de la substitution d'une adénine par une guanine dans l'intron 16. La maladie chez le Scottish Terrier est quant à elle due à une délétion d'une seule base azotée dans l'exon 4 du gène VWF d'après la publication de Venta et ses collaborateurs en 2000. Il en résulte la synthèse d'une protéine mutée beaucoup plus courte que la protéine mature et ne contenant aucun des sites du facteur de Von Willebrand mature. Des tests génétiques sont commercialisés pour la recherche de ces deux mutations. [239, 292]

Des cas de maladie de Von Willebrand acquis existent également dans l'espèce canine. Il s'agit d'un trouble quantitatif et fonctionnel du FvW qui se développe à la suite d'une autre affection primaire.

4. Symptômes rapportés par le propriétaire

En fonction du type incriminé et de l'individu, la maladie de Von Willebrand peut revêtir divers degrés de gravité et peut même passer inaperçue. Tout saignement paraissant anormal aux yeux du propriétaire pourra faire l'objet d'une consultation. Parfois ce sera au vétérinaire de suspecter un trouble de l'hémostase lors de l'examen clinique de l'animal.

5. Examen clinique

Les symptômes sont ceux associés à un trouble de l'hémostase primaire même si les pétéchies restent rares lors de maladie de Von Willebrand. La gravité des saignements est liée à l'importance du déficit en FvW, de modérée à sévère. L'examen clinique général peut révéler des muqueuses pâles et une tachycardie lors de saignements prolongés. [49]

Les chiens atteints ont une tendance à la diathèse hémorragique. Les saignements sont la plupart du temps muqueux ou cutanés, souvent amplifiés par le stress, les déséquilibres hormonaux et les maladies intercurrentes. L'atteinte est multicentrique. Il peut s'agir d'épistaxis, de saignements gingivaux particulièrement marqués lors de la perte des dents de lait, d'hémorragies digestives (hémochésie, méléna), d'hématurie, d'œstrus prolongé, d'hémorragies post-partum ou de saignements excessifs lors de la coupe des griffes et des ergots. Par ailleurs, les animaux affectés cicatrisent mal. Des saignements mineurs situés dans les organes vitaux tels que le tractus respiratoire ou le système nerveux central peuvent engendrer une morbidité et une mortalité sévères. Les tissus du système oronasal et du tractus urinaire sont riches en fibrinolysines et des blessures à leur niveau causent souvent des saignements plus prolongés que lors de plaies superficielles. [42, 77]

Chez les chiens faiblement atteints, les hémorragies spontanées sont rares mais les saignements sont prolongés après une opération chirurgicale ou un traumatisme. Pour les formes les plus sévères (types II et III), de la mortalité néonatale peut être causée par des hémorragies, parfois ombilicales. Le taux de mortalité reste généralement faible. [42]

Certains chiens atteints du type I ont aussi un déficit en facteur VIII. [164]

6. Examens complémentaires

La nature du saignement peut permettre de suspecter le temps de l'hémostase impliqué et de sélectionner les examens appropriés. En l'occurrence ici l'examen clinique oriente plutôt vers un trouble de l'hémostase primaire. Le temps de coagulation sur tube sec qui explore l'hémostase secondaire est donc normal lors de la maladie de Von Willebrand. [49, 77]

a. Temps de saignement capillaire

Le temps de saignement capillaire est un test clinique de fonctionnement plaquettaire, sa réalisation doit reposer sur une technique standardisée et validée. Lors de la maladie de Von Willebrand, il est allongé (au-delà de 5 minutes), et parfois très nettement, caractérisant une atteinte de l'hémostase primaire et une prédisposition aux saignements. [63]

b. Numération plaquettaire et frottis sanguin

La numération plaquettaire est dans les normes avec plus de 150 000 plaquettes/µL, ceci permet d'exclure une thrombopénie qui est la principale étiologie d'un trouble de l'hémostase primaire. Le frottis permet d'évaluer les agrégats plaquettaires et de confirmer la numération.

c. Temps de Quick, de céphaline-kaolin, de thrombine

La mesure des temps de coagulation fait partie du bilan d'hémostase initial et explore la coagulation plasmatique et non l'hémostase primaire. Néanmoins, le temps de céphaline-kaolin peut être légèrement allongé car le facteur de Von Willebrand transporte le facteur VIII dont son taux diminue. Le temps de Quick est normal ainsi que le temps de thrombine.

d. Dosage du facteur de Von Willebrand

Le diagnostic de certitude de la maladie de Von Willebrand repose sur de dosage des antigènes du FvW dans le plasma citraté. Ceci est un indicateur de la quantité de FvW mais pas de son activité biologique. Les résultats doivent toujours être corrélés à la clinique et le diagnostic de la maladie de Von Willebrand ne peut se faire que si l'on a l'association de signes cliniques et d'un taux d'antigènes faible. Les méthodes employées sont spécifiques d'espèces et sont réalisées par un laboratoire vétérinaire spécialisé pour évaluer la concentration plasmatique en FvW, elles peuvent être de plusieurs natures (quantitative, fonctionnelle, structurale) [42, 63] :

- Deux méthodes quantitatives sont possibles.
  La première, dite de Laurell, repose sur des techniques d'immunoélectrophorèse. Dodds a défini plusieurs catégories en fonction des résultats obtenus. Les chiens normaux ont une concentration en antigènes du facteur de Von Willebrand supérieure à 60% du pool de plasma de référence. Les chiens considérés comme porteurs entre 40 et 49%. Les chiens sont déficients vis-à-vis de FvW pour des concentrations inférieures à 40%. Le FvW est indétectable avec cette méthode si sa concentration plasmatique est inférieure à 6%. [63]

La seconde technique est réalisable de façon plus simple et plus sensible via une technique immunoenzymatique de type ELISA. Avec cette méthode, le contenu en FvW de chaque échantillon est comparé avec celui d'une référence standard à laquelle la valeur de 100% est attribuée. Les chiens normaux ont un taux allant de 70 à 180%. Les malades et les porteurs ont des taux diminués entre 0 et 49% indiquant une déficience en FvW. La zone comprise entre 50 et 70% est équivoque. Une complète absence de FvW plasmatique (<0,1%) correspond à la maladie de Von Willebrand de type III. Les risques de saignements surviennent en dessous de 25 à 36%. [63, 127]

- Les tests fonctionnels évaluent les différents aspects de l'interaction du FvW avec les plaquettes, le collagène et le facteur VIII. La mesure du cofacteur du facteur de Von Willebrand, la ristocétine, mesure par exemple l'agglutination plaquettaire dépendante du FvW. L'évaluation de la liaison du FvW au collagène est fonction de la présence de multimères de haut poids moléculaire. Enfin, le dosage du facteur VIII peut révéler des valeurs normales ou diminuées compte tenu de l'association avec le FvW. [283]
- L'analyse structurale des multimères permet le diagnostic du type. Il est réalisé via une électrophorèse des protéines suivi d'un western blot. Cette technique est plutôt réservée à la recherche. [40]

Les dosages précédents sont difficilement interprétables et utilisables par les éleveurs pour exclure ou maintenir un chien à la reproduction, le développement de nouvelles techniques diagnostiques a permis de détecter de façon fiable les chiens porteurs.

e. Test génétique

Les mutations du gène VWF responsables de la maladie de Von Willebrand pour les types I et III étant connues, un test génétique a pu être mis au point. [292]

Le laboratoire Antagene commercialise un test de dépistage du type I pour le Kerry Blue Terrier et le Manchester Terrier (37% de porteurs, 4% de chiens atteints dans les lignées des Etats-Unis en 2005) et du type III pour le Scottish Terrier (10 % de porteurs, 0,3% de chiens atteints dans les lignées des Etats-Unis en 2008). Les données sur la prévalence de la maladie aux Etats-Unis sont issus du laboratoire d'analyse génétique VetGen [29]. Des données sont également disponibles en Annexe 2 pour le Scottish Terrier. [181]

7. Diagnostic différentiel

Le diagnostic différentiel de la maladie de Von Willebrand doit inclure les autres troubles de l'hémostase primaire qui sont dominés par les thrombopénies. Des thrombopathies et des vasculopathies doivent être envisagées. La recherche du facteur de Von Willebrand ou des autres facteurs de la coagulation en fonction des résultats du bilan d'hémostase initial permettent de caractériser le trouble hémostatique en question. Comme pour les autres affections, la hiérarchie des différentes hypothèses et à réaliser en fonction de l'anamnèse et de l'épidémiologie.

8. Pronostic et traitement

Généralement la maladie de Von Willebrand se caractérise par une morbidité élevée mais une mortalité faible [63]. Les préjudices pour le chien, son propriétaire ou son éleveur sont les mêmes que lors d'hémophilie B. Le pronostic est bon pour le type I et beaucoup plus sombre pour les types II ou III. Ainsi, les chiens atteints peuvent mourir d'hémorragies ou être euthanasiés.

Aucun traitement ne permet de guérir l'animal. La gestion de la maladie de Von Willebrand passe par le contrôle des hémorragies chez le chien et leur prévention, en particulier lors de chirurgie ou de traumatisme. Parfois des soins de plaies locaux peuvent permettre d'éviter le recours à une transfusion. Pour cela, des hémostatiques locaux, une cautérisation ou des bandages compressifs peuvent réduire les saignements.

Le recours à la transfusion de plasma (15 mL/kg) ou à l'administration de cryoprécipités (5 à 10 UI/kg), si leur utilisation est possible, peut se justifier pour apporter du FvW lors d'urgence. Les chiens sévèrement atteints requièrent souvent plusieurs transfusions (toutes les 12 heures) puis à une plus faible dose pendant les 24 à 48 heures après le contrôle du saignement initial. [127, 164, 269]

La desmopressine est un analogue synthétique de la vasopressine qui stimule le relargage du facteur de Von Willebrand par les cellules endothéliales. Il est indiqué d'injecter 1 µg/kg de cette molécule par voie sous cutanée une demi-heure avant une intervention chirurgicale chez les individus de type I. Son utilisation n'a aucun intérêt pour les chiens atteints du type II ou III. [42, 61]

La maladie de Von Willebrand est l'affection de l'hémostase primaire la plus fréquente chez le chien et l'Homme. On rencontre les types I (autosomique) et III (autosomique récessif) chez les Terriers. La gravité de la maladie est corrélée à la concentration plasmatique en facteur de Von Willebrand. L'affection peut se manifester à tout âge chez les individus atteints avec des saignements multi-organiques prolongés, spontanément ou à la suite d'une blessure ou d'un traumatisme. Le temps de saignement capillaire est significativement allongé et la numération plaquettaire est la plupart du temps dans les valeurs usuelles. Le dosage du FvW permet de détecter les animaux atteints et de soupçonner les individus porteurs, pour ces derniers le seul diagnostic de certitude est apporté par un test génétique. Les mutations des types I et III ont pu être identifiées chez certaines races. Le laboratoire Antagene commercialise le test pour le Manchester Terrier et le Kerry Blue Terrier (type I) ainsi que le Scottish Terrier (type III). Il n'existe pas de traitement curatif de l'affection mais des précautions et des moyens médicaux existent pour prévenir et de contrôler les hémorragies. Le pronostic est à nuancer en fonction du type, il est réservé lors du type III.

VII. Système urinaire

Les maladies rénales héréditaires du chien s'expriment toutes cliniquement par une insuffisance rénale chronique sans qu'aucune autre affection ne soit mise en évidence et dont les symptômes apparaissent dans les premiers mois ou les premières années de vie et évoluent de façon progressive et souvent fatale. Pour certaines malformations rénales congénitales, le caractère héréditaire a été prouvé et identifié, c'est le cas de la polykystose rénale que nous développerons. Le terme de néphropathie familiale s'emploie lorsqu'une transmission héréditaire est fortement suspectée, la maladie se développant sur des animaux très proches génétiquement. Nous détaillerons, au sein des néphropathies familiales, la dysplasie rénale et la glomérulopathie primaire. [179]

A. Néphropathie familiale

1. Définitions

Plusieurs maladies rénales familiales ont été décrites chez le chien depuis les années 1980. Parmi celles-ci, les dysplasies rénales représentent le groupe le plus fréquent des néphropathies familiales avec l'amyloïdose et les glomérulopathies héréditaires. Nous évoquerons ici la dysplasie rénale du Soft Coated Wheaten Terrier et la glomérulopathie primaire héréditaire du Bull Terrier. Les symptômes apparaissent dans les premières années de vie du chien et sont ceux d'une insuffisance rénale chronique dès lors que plus de 75% des néphrons sont atteints. [211, 231]

La dysplasie rénale est la conséquence du développement anormal de néphrons au cours de la différenciation cellulaire résultant d'un défaut d'interaction entre le blastème rénal et le bourgeon urétéral. L'affection conduit à une réduction de la masse fonctionnelle rénale du fait de la présence de néphrons immatures et à une désorganisation du parenchyme rénal. [178, 231, 277]

La glomérulopathie primaire est une maladie rénale héréditaire caractérisée par une atteinte glomérulaire. Le trouble se situe au niveau de la membrane basale du glomérule chez le Bull Terrier. Une anomalie du collagène de type IV dans la membrane basale glomérulaire est responsable de l'affection dans plusieurs races. En effet toutes les membranes basales comportent du collagène IV mais dans celle du glomérule, un réseau de collagène spécial contenant les chaines α3, α4 et α5 est crucial pour la maintenance de la structure et de la fonction de la jonction glomérule/capillaire à long terme. Lorsque le réseau de collagène n'est pas formé correctement, des changements ultrastructuraux se développent au sein de la membrane basale glomérulaire initiant progressivement une maladie rénale. Ces modifications sont seulement visibles en microscopie électronique à transmission. Chez l'Homme, les formes génétiques identifiées correspondant à cette affection sont appelées « Alport Syndrome », elles sont caractérisées par une hématurie qui conduit souvent à une insuffisance rénale. [150, 178, 179]

2. Epidémiologie

Le caractère familial des dysplasies rénales est décrit dans de nombreuses races mais nous retiendrons pour notre étude le Soft Coated Wheaten Terrier. Peu de données sont disponibles chez cette race qui a un faible effectif notamment concernant la prévalence de l'affection qui semble faible et probablement sous-estimée. Nash et ses collaborateurs ainsi que le groupe d'Eriksen ont décrit un peu plus d'une dizaine de cas en 1984. Les premiers symptômes apparaissent avant l'âge de 5 ans avec des cas rapportés le plus souvent vers 1 an. Les mâles et les femelles semblent être affectés de la même manière. [57, 90, 179, 212]

Plusieurs races sont également concernées par les glomérulopathies primaires dont les Bull Terriers miniatures et standards. Les premiers cas ont été décrits en Australie par Robinson et ses collaborateurs en 1986, la prévalence de la maladie est élevée dans ce pays. L'évolution de la maladie se fait vers l'insuffisance rénale avec des cas décrits entre 11 mois et 8 ans (3,5 an en moyenne en Australie). Les mâles et les femelles sont affectés dans les mêmes proportions. [57, 115, 147, 149, 165, 211]

3. Etiologie

Le caractère héréditaire de la dysplasie rénale du Soft Coated Wheaten Terrier est prouvé, mais le déterminisme reste incertain. Une transmission polygénique a d'abord été avancée par le laboratoire VetGen avec l'intervention de 2 gènes JRD1 et JRD2. Actuellement il s'agirait plutôt d'un mode autosomique récessif. Enfin un test de prédisposition raciale est commercialisé mais aucun document n'a été publié quant à sa validité : les chiens affectés ont tous une copie du gène (ce qui suggère un caractère dominant) mais de nombreux autres porteurs de ce gène ne développeront jamais d'insuffisance rénale (des facteurs environnementaux pourraient intervenir). La pathogénie de la maladie est également inconnue. [29, 90, 178, 212]

Chez le Bull Terrier, la transmission de la glomérulopathie héréditaire se fait suivant un mode autosomique dominant d'après l'étude de pedigrees par Hood et ses collaborateurs. La mutation causale est inconnue. Il semblerait que les chaines α du collagène soient présentes dans la membrane basale du glomérule mais que le réseau ne soit pas fonctionnel ce qui est compatible avec une mutation dans le gène COL4A3 ou COL4A4 comme c'est le cas pour les formes autosomiques dominantes du syndrome d'Alport chez l'Homme. [149, 179]

4. Symptômes rapportés par le propriétaire

Le motif de consultation est non spécifique incluant plusieurs symptômes : dysorexie, anorexie, abattement, perte de poids, polyuro-polydipsie, vomissements, pelage terne, diarrhée, fonte musculaire, halitose. La durée des signes cliniques varie de 2 à 16 semaines. Il s'agit souvent de jeunes animaux (7 à 30 mois pour le Soft Coated Wheaten Terrier) même si les symptômes peuvent apparaître jusqu'à 8 ans chez le Bull Terrier. [57, 90, 179, 231]

5. Examen clinique [57, 90, 148, 179, 212, 231]

Sur un jeune animal, l'insuffisance rénale chronique (IRC) est rarement évoquée en première hypothèse. Les symptômes cités précédemment, même peu spécifiques, peuvent toutefois orienter vers cette affection. La survenue des symptômes associés à l'IRC est très variable, dès l'âge de quelques semaines à plusieurs années. La plupart des chiots atteints sont normaux à la naissance puis les manifestations d'IRC apparaissent progressivement.

Lors de l'examen clinique, plusieurs signes cliniques sont présents. Les chiens sont généralement en mauvais état général pour leur âge avec un retard staturo-pondéral souvent observé sur des chiots assez vifs. On observe parfois des troubles osseux sur les animaux en croissance, il s'agit d'ostéodystrophie fibreuse qui peut se manifester par des fractures spontanées ou une « mâchoire en caoutchouc ». Les chiens affectés peuvent être déshydratés, les muqueuses sont pâles. L'odeur d'urée de l'haleine doit suggérer une atteinte rénale. Des ulcères de la cavité buccale sont parfois visibles, une gastrite peut également engendrer une forte douleur lors d'urémie sévère. En particulier chez les Bull Terriers atteints, de l'hématurie est souvent présente. La palpation rénale révèle rarement des modifications sauf en phase terminale de dysplasie rénale, les reins apparaissent de taille réduite et irréguliers.

Les animaux atteints présentent parfois des signes cliniques modérés au regard de la sévérité des modifications biologiques observées.

6. Examens complémentaires

Le diagnostic d'insuffisance rénale chronique s'appuie sur l'examen clinique et sur le dosage de l'urée et de la créatinine plasmatique. Néanmoins ceci ne renseigne pas sur l'étiologie de l'affection. Toute affection rénale sur un chiot ou un jeune chien doit conduire à suspecter une néphropathie familiale, surtout s'il appartient à une race chez laquelle la maladie est décrite. Des examens complémentaires sont ensuite nécessaires pour conclure.

a. Bilan biochimique et hématologique

Il y a élévation conjointe de l'urée (supérieure à 10 µmol/L) et de la créatinine plasmatiques (supérieure à 125 µmol/L). Chez les jeunes animaux, la masse musculaire est faible et les valeurs de la créatinine apparaissent relativement basses comparées à la gravité de l'insuffisance rénale, toute augmentation de la créatinine chez ces chiens, même faible, est donc très significative. Les signes biologiques sont ceux qui accompagnent classiquement l'insuffisance rénale chronique. Une hyperphosphatémie, une acidose métabolique compensatrice, une anémie non régénérative sont souvent présentes chez les chiens atteints et reflètent la sévérité de l'atteinte rénale. Les hypercalcémies sont fréquentes et parfois plus sévères que lors d'insuffisance rénale du chien âgé. [90, 149, 165, 231]

b. Analyse urinaire

L'analyse d'urine comprend une densité urinaire, une bandelette urinaire, un rapport protéine urinaire/créatinine urinaire (RPCU) et un culot urinaire.

Les chiens en insuffisance rénale ne peuvent pas concentrer leurs urines d'où une isosthénurie (densité urinaire comprise entre 1,008 et 1,012) voire une hyposthénurie (densité inférieure à 1,008). [231]

La glucosurie est possible lors de néphropathie familiale mais non obligatoire, elle est plus fréquente lors de glomérulopathie que de dysplasie rénale. [165, 179]

La protéinurie est un indicateur précoce permettant d'orienter le diagnostic vers une glomérulopathie primaire ou une glomérulonéphrite, ceci parfois avant le stade d'insuffisance rénale clinique, en l'absence d'hématurie ou de pyurie associée. En effet, la membrane du glomérule est lésée et laisse passer les protéines de poids supérieure à 70 KDa (notamment l'albumine) d'où une protéinurie rénale persistante. Les animaux atteints peuvent être identifiés en étudiant la clairance rénale de la créatinine qui est toujours modifiée et le RPCU qui est augmenté (supérieur à 0,3 sur des Bull Terriers de plus de 2 ans). Il semble également y avoir une corrélation entre le degré de protéinurie et la sévérité des modifications histopathologiques du rein. Le RPCU n'est généralement pas modifié lors de dysplasie rénale. [115, 148, 179]

Le culot urinaire peut révéler la présence de bactéries, une bactériologie est alors recommandée car des infections urinaires peuvent être associées.

c. Mesure de la pression artérielle

Une mesure de la pression sanguine associée à l'examen du fond d'œil est indiquée systématiquement lors d'IRC pouvant être à l'origine d'une hypertension et d'hémorragies ou de décollements de rétine. Le risque est modéré pour une pression systolique comprise entre 160 et 180 mmHg et élevé pour des valeurs supérieures à 180 mmHg. [57]

d. Echographie rénale

Lors de dysplasie rénale, l'échographie montre des images non spécifiques avec des reins de petite taille, bosselés et parfois kystiques. La corticale apparaît hyperéchogène et la jonction cortico-médullaire est moins visible. Des anomalies localisées mimant un infarctus rénal peuvent être observées. Les images obtenues sont identiques pour tout stade terminal d'affection rénale avec une fibrose totale. L'échographie ne permet donc pas d'établir un diagnostic ne certitude mais permet d'évaluer la gravité des lésions rénales. [57, 179]

Lors de glomérulopathie, l'échographie révèle des reins de petite taille, irréguliers et avec une corticale plus fine. [57]

e. Examen histopathologique

L'histologie à partir de biopsies rénales échoguidées ou d'une pièce nécropsique permet d'établir le diagnostic définitif.

Lors de dysplasie rénale, les observations microscopiques des structures rénales sont inappropriées pour le stade de développement du chien. La présence de glomérules et de tubules fœtaux ou immatures avec des bandes adjacentes à un tissu dont le développement est plus normal est la caractéristique la plus visible et marquée. On remarque également la persistance de canaux métanéphritiques entourés de territoires mésenchymateux primitifs, une fibrose interstitielle et péri-glomérulaire, une métaplasie osseuse ou cartilagineuse du stroma ainsi qu'une prolifération épithéliale atypique des tubules. Le nombre de glomérules totaux est diminué. Notons enfin que le diagnostic étiologique des lésions de dysplasie est souvent segmentaire car des zones bien différenciées jouxtent des zones immatures. Il est donc recommandé d'effectuer plusieurs prélèvements biopsiques. [57, 90, 235, 277]

Lors de glomérulopathie primaire, l'examen histologique montre une diminution du nombre de glomérules qui en plus sont anormaux, une fibrose périglomérulaire, l'existence d'un fluide protéinique dans les espaces de Bowman et dans les tubules rénaux dilatés. L'observation au microscope électronique à transmission montre des décollements focaux de la membrane glomérulaire basale lors de stades débutants. Ces modifications progressent ensuite vers une extension et une sévérité des lésions initiales. L'épaississement global et sévère de la membrane basale avec des décollements laminaires et des minéralisations sont les caractéristiques structurales de cette néphropathie familiale. La survenue de l'insuffisance rénale fait suite aux modifications tubulo-interstitielles secondaires et à la sclérose des glomérules. [57, 165, 179, 243]

f. Test génétique

Un test génétique est commercialisé par le laboratoire australien GenTest pour le dépistage de la dysplasie rénale chez le Soft Coated Wheaten Terrier. La mutation n'ayant pas été identifiée, il s'agit d'un test indirect. Le test était auparavant commercialisé par VetGen qui a localisé un marqueur ADN lié au gène JRD1 pouvant être incriminé dans la maladie. Le laboratoire Antagene travaille quant à lui à l'identification du gène responsable de la glomérulopathie primaire du Bull Terrier. [196]

7. Diagnostic différentiel

Certaines malformations congénitales doivent être évoquées face à un jeune animal en mauvais état général comme les shunts porto-systémiques, les lymphangiectasies ou encore les cardiopathies congénitales. Néanmoins, le diagnostic d'insuffisance rénale chronique est rapidement établi à la faveur de l'examen clinique et des analyses biologiques.

Le diagnostic différentiel de toute néphropathie familiale doit inclure toutes les affections rénales pouvant provoquer une insuffisance rénale chronique ce qui comprend entre autres les dysplasies rénales, l'amyloïdose, les glomérulopathies, la polykystose rénale, les processus tumoraux et les causes toxiques. L'épidémiologie peut parfois permettre de hiérarchiser les hypothèses mais seuls les examens complémentaires tels que l'échographie ou les biopsies rénales permettent de déterminer l'étiologie de l'affection rénale. [231]

8. Pronostic et traitement

Le pronostic de la dysplasie rénale doit être très réservé, la maladie étant fatale à court terme. En effet, le diagnostic est généralement établi tardivement avec des signes cliniques peu évocateurs alors que l'insuffisance rénale est déjà bien installée. La présence d'une insuffisance rénale chronique chez un jeune chien doit inciter le clinicien à la plus grande prudence concernant l'espérance de vie des animaux atteints qui meurent souvent quelques mois plus tard d'une crise d'urémie aiguë ou sont euthanasiés à la demande du propriétaire devant la dégradation de leur qualité de vie. [90, 212]

Le pronostic de la glomérulopathie du Bull Terrier est également réservé mais l'espérance de vie est généralement plus longue que dans le cas de dysplasies. [149]

Le traitement des néphropathies familiales ne peut être que palliatif et repose sur les principes généraux du traitement de l'insuffisance rénale afin de limiter la progression de la maladie, de l'urémie et de lutter contre les complications (hypertension, infection du tractus urinaire). Néanmoins, compte tenu du jeune âge des chiens atteints, la restriction protéique doit être moins importante surtout si l'animal est en croissance. L'hypertension étant fréquente, le recours aux inhibiteurs de l'enzyme de conversion (énalapril 0,25mg/kg SID ou BID) est souvent justifié. Enfin, l'administration de calcitriol pour lutter contre l'ostéodystrophie ne parait pas intéressante car elle risque de favoriser les calcifications rénales. [179, 231]

Des examens biologiques et des échographies abdominales de contrôle permettent de suivre l'évolution de la fonction rénale et de la taille des reins chez les animaux atteints.

La dysplasie rénale du Soft Coated Wheaten Terrier et la glomérulopathie primaire du Bull Terrier représentent des causes souvent sous-évaluée de néphropathie familiale. Leur diagnostic repose sur la mise en évidence d'une insuffisance rénale chronique sur de jeunes animaux et de lésions histologiques caractéristiques à l'aide de biopsies rénales. Le diagnostic de certitude n'est parfois établi qu'après le décès du chien, lors de l'examen nécropsique. Le pronostic est très réservé et le traitement est uniquement palliatif. Le déterminisme génétique de ces affections et les mutations causales sont encore incertaines. Un test génétique existe cependant pour la dysplasie rénale du Soft Coated Wheaten Terrier. La biologie moléculaire est le meilleur espoir d'éradiquer ces maladies rénales fatales.

B. Polykystose rénale

1. Définitions

La polykystose est une affection rénale responsable de la formation bilatérale de kystes au niveau des reins et ayant parfois des répercussions cardiaques ou hépatiques en fonction des espèces ou des races touchées par la maladie. Elle aboutit à terme à une insuffisance rénale chronique. Son diagnostic repose essentiellement sur l'imagerie médicale avec l'échographie abdominale. [115]

Bien connue chez certaines races de chats, la maladie polykystique rénale tend actuellement à se répandre dans plusieurs races canines, ce qui a incité des recherches au niveau épidémiologie et génétique.

Les auteurs s'accordent à identifier au moins deux types majeurs chez l'Homme que l'on semble également retrouver chez le chien selon les races [188, 193] :

- Une forme infantile affectant à la fois les reins et le foie et de déterminisme autosomique récessif. Les kystes sont, localisés sur toute la longueur du néphron.
- Une forme affectant l'adulte avec une localisation kystique quasiment exclusive du rein (au niveau des tubes collecteurs) et ayant un déterminisme autosomique dominant à pénétrance complète.

2. Epidémiologie

La polykystose rénale est surtout décrite chez le Bull Terrier avec des chiens ayant entre 8 semaines et 13 ans. Les premiers cas sur le Bull Terrier ont été décrits en Australie en 1994. Depuis de nombreuses études ont été réalisée dont une en 1999 par O'Leary et ses collaborateurs montant une prévalence élevée de la maladie avec 26% de Bull Terriers atteints sur les 150 incluent dans l'étude. [178, 220]

Des cas ont également été rapportés en 1980 chez des chiots Cairn Terriers de deux portées apparentées et âgés de 6 semaines ainsi que chez sept chiots West Highland White Terrier apparentés et âgés de 5 à 7 semaines en 1998. [188, 193]

Les mâles et les femelles peuvent être affectés, l'hérédité n'apparaît pas liée au sexe. [220]

3. Etiologie

Le mode de transmission de la maladie est autosomique dominant chez le Bull Terrier. On ne sait pas si les chiens homozygotes affectés survivent à la période néonatale ou si le trait homozygote est létal. [220]

La forme décrite chez le Bull Terrier étant similaire à celle de l'Homme, la recherche de loci candidats pour la polykystose rénale canine s'est orientée vers des mutations au niveau des gènes orthologues, notamment PKD1 et PKD2. Après avoir exclu l'incrimination de PKD2, des analyses de liaison ont permis, en 2009, de confirmer que le gène orthologue PKD1 situé sur le chromosome 6 était le principal candidat pour la maladie. C'est en 2011 que la mutation causale a été identifiée dans ce gène par Gharahkhani et ses collaborateurs. Il s'agit d'une transition faux-sens d'une guanine à la place d'une adénine au niveau de l'exon 29. La protéine codée est la polycystine 1 qui est connue pour permettre à la fois une adhésion des protéines aux cellules mais aussi une adhésion focale, formant un complexe. La mutation pourrait modifier son domaine de liaison ou sa localisation. De nouvelles investigations sont toutefois nécessaires pour préciser la pathogénie de la maladie. Cette découverte pourrait aboutir à la commercialisation d'un test génétique chez le Bull Terrier. Le laboratoire Antagene y travaille actuellement mais au préalable il est nécessaire de s'assurer que la même mutation affecte effectivement les Bull Terriers français affectés et de la faisabilité de la détection de la mutation. [111, 218, 281]

Le déterminisme de la polykystose serait en revanche autosomique récessif chez le West Highland White Terrier et le Cairn Terrier. Ces dernières données s'appuient sur l'analyse de pedigrees des individus atteints. [115, 188, 193]

La pathogénie de la maladie est inconnue. Un mécanisme avancé serait une obstruction de la lumière tubulaire en réponse à l'hypertrophie et l'hyperplasie de l'épithélium des tubules. Une autre hypothèse repose l'existence d'une anomalie constitutive de la membrane basale qui serait à l'origine d'une dilatation progressive et du gonflement des parois des tubules. [44]

4. Symptômes rapportés par le propriétaire

Le motif de consultation est là encore non spécifique et les symptômes sont proches de ceux de la néphropathie familiale avec IRC à savoir anorexie ou dysorexie, abattement, perte de poids, polyuro-polydipsie, vomissements, pelage terne, diarrhée. Il est important de demander au propriétaire de quantifier la prise de boisson car celui-ci a parfois toujours vu son animal boire beaucoup depuis son plus jeune âge et considère cela comme normal. L'hématurie est parfois le principal signe d'appel chez le Bull Terrier. Dans de nombreux cas, la découverte de la maladie sera fortuite au cours d'une échographie abdominale. [44]

Toutefois les motifs de consultation rapportés chez les West Highland Terriers et les Cairn Terriers atteints et qui avaient moins de 2 mois reposaient avant tout sur une léthargie, un petit format et une distension abdominale. [188, 193]

5. Examen clinique

Le développement de l'insuffisance rénale chronique se fait à l'âge adulte chez le Bull Terrier. Une hématurie ou des signes d'infections récidivantes du tractus urinaire seront souvent plus présents que des symptômes associés à l'urémie lors de stade débutant de la polykystose rénale. Des symptômes d'insuffisance rénale chronique sur de jeunes animaux peuvent aussi permettre de suspecter une affection rénale avec une polyuro polydipsie, une dysorexie, des troubles digestifs, des muqueuses pâles, un amaigrissement. [44, 115]

En 2005, une publication de O'Leary et ses collaborateurs a suggéré l'existence d'un lien entre l'épaississement nodulaire des valvules mitrale et aortique chez le Bull Terrier et la polykystose rénale. Il a été montré que les Bull Terriers affectés par la polykystose rénale avaient un risque augmenté d'avoir des anomalies cardiaques (sténose valvulaire mitrale et obstruction de la chambre de chasse du ventricule gauche). Cependant, la détection d'un souffle à l'auscultation cardiopulmonaire seule n'a pas permis de détecter un nombre significatif de Bull Terriers avec des affections cardiaques, c'est l'échocardiographie qui a la plupart du temps révélé la présence d'une anomalie cardiaque. Cette répercussion possible de l'affection rénale sur la fonction cardiaque avait déjà été envisagée en 1994 sur une étude portant sur 8 Bull Terriers. [44, 221]

Chez le Cairn Terrier et le West Highland Terrier, les chiots peuvent avoir des symptômes dès 5 semaines car les kystes sont présents très tôt et déforment rapidement le foie et les reins. La palpation abdominale peut parfois permettre de mettre en évidence l'hépatomégalie et la néphromégalie à l'origine de la distension abdominale. Des retards de croissance sont par ailleurs souvent notés sur ces animaux. [188, 193]

6. Examens complémentaires

Le diagnostic d'insuffisance rénale repose sur une suspicion clinique confirmée par des données biochimiques voire hématologiques, or l'IRC n'est pas obligatoire chez les chiens atteints de polykystose rénale au moment du diagnostic. L'échographie abdominale est ici l'examen complémentaire de choix car elle permet d'établir un diagnostic de certitude quant à l'étiologie de l'affection. Bien que la mutation ait été récemment découverte en Australie, aucun test génétique n'a encore vu le jour.

a. Bilan biochimique et hématologique

L'IRC est tardive chez le Bull Terrier. Il y a alors une élévation conjointe de l'urée et de la créatinine plasmatique. Les signes biologiques qui peuvent être présents ou apparaître au cours de l'évolution de la polykystose rénale sont ceux qui accompagnent classiquement l'insuffisance rénale chronique à savoir une hyperphosphatémie, une acidose métabolique compensatrice, une anémie non régénérative. [179]

b. Analyse urinaire

La bandelette urinaire chez les animaux atteints révèle souvent la présence de sang, de protéines et de leucocytes dans l'urine des chiens affectés. En effet, il y a une forte prévalence de pyélonéphrites chez les chiens atteints de polykystose rénale ce qui suggère que des infections du tractus urinaires sont secondaires à l'affection. [44, 220]

La protéinurie est parfois présente chez les chiens affectés. Le RPCU est généralement augmenté sans indiquer pour autant l'origine de la perte de protéines (pré-rénale, rénale ou post-rénale). La protéinurie semble plutôt être associée à l'inflammation du rein ou à une autre affection telle que la pyélonéphrite ou bien à la néphropathie familiale. [44]

c. Echographie abdominale

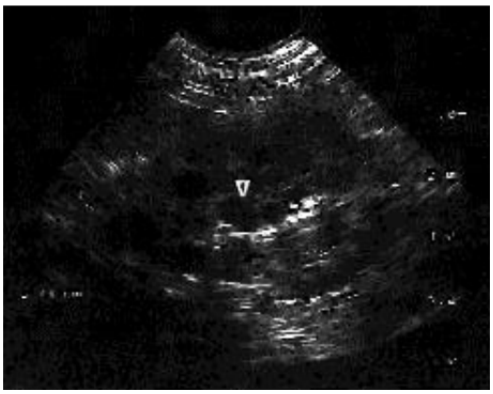
Cet examen permet d'apporter un diagnostic de certitude sur des animaux prédisposés ou insuffisants rénaux, en particulier sur des Bull Terriers. Il est aussi utilisable avant un accouplement sur des chiens à risque afin de visualiser les reins et de limiter la propagation éventuelle de la maladie. L'échographie présente l'avantage d'être un examen non invasif avec de fortes sensibilité et spécificité pour la détection de kystes rénaux. [57]

Lors des différentes études, le critère de diagnostic de la polykystose du Bull Terrier repose sur la présence d'au moins trois kystes répartis sur les deux reins et sur l'existence d'un individu apparenté atteint. Si cette dernière condition n'est pas remplie ou que les kystes sont sur un seul des deux reins, les résultats sont considérés comme équivoques et il est conseillé de réaliser de nouveau une échographie 6 à 12 mois plus tard. Il est possible de grader la gravité de la maladie en fonction des lésions échographiques observées en fonctions de leur taille et de leur nombre. L'échographie permet de visualiser des kystes multiples qui se présentent sous la forme de structures anéchogènes focales, lisses, rondes et de taille variable (Figure 46). Comme la médulla est plus hypoéchogène que le cortex, les kystes situés dans la médulla sont plus difficiles à voir. Lors de stade avancé de la maladie, des altérations de l'architecture rénale et du parenchyme sont visibles. Il n'y a pas de corrélation entre la sévérité des lésions observées lors de l'échographie et l'augmentation du RPCU. Notons enfin qu'il existe des variations dans l'échotexture des reins normaux de Bull Terrier ce qui complique le diagnostic dans certains cas. [178, 220]

Chez le Cairn Terrier et le West Highland Terrier, l'échographie peut aussi révéler la présence de multiples kystes hépatiques déformant le foie en plus des reins et à l'origine d'une hépatomégalie et d'une néphromégalie bilatérale. Le parenchyme rénal restant apparaît hyperéchogène avec une perte de contraste de la jonction cortico-médullaire. [57, 188]

Le recours à la radiologie ou à l'urographie intraveineuse sont moins sensibles que l'échographie et ne sont pas les examens complémentaires de choix à entreprendre lors d'une suspicion de polykystose rénale. En revanche, le scanner voire l'IRM peuvent permettre de trancher face à un cas équivoque après l'échographie. [220]

Figure 46 : Aspect échographique d'un rein polykystique sur un Bull Terrier atteint.[220]



On observe des structures anéchogènes (flèches) correspondant à des kystes dans le cortex rénal hypoéchogène.

d. Examen histopathologique

La lésion rénale peut aussi être déterminée après l'analyse histologique de biopsies lors de la visualisation échographique de lésions non spécifiques. Cependant cet examen n'est pas nécessaire dans la plupart des cas de polykystose rénale d'autant qu'il est possible qu'aucune modification histologique ne soit visible lors de stade débutant, les lésions n'étant pas généralisées.

Chez le Bull Terrier, les kystes épithéliaux ont une origine néphrotique, souvent à partir du tube collecteur. Ils sont circulaires, ovoïdes, simple ou multiples avec de fines parois et sont souvent délimités par une couche de cellules épithéliales cuboïdes. Les kystes sont souvent vides à la section mais certains sont remplis d'un coagulum éosinophilique. Les lésions secondaires, plus marquées chez les chiens adultes, incluent une atrophie des glomérules, une dilatation de l'espace de Bowman, une perte et une dilatation des tubules, une fibrose interstitielle et de l'inflammation. Ces lésions sont similaires à celles retrouvées chez l'Homme. Il est important de souligner que les lésions rénales de polykystose sont parfois concomitantes à celle de glomérulopathie chez le Bull Terrier qui est prédisposé aux deux affections. [57, 219, 220]

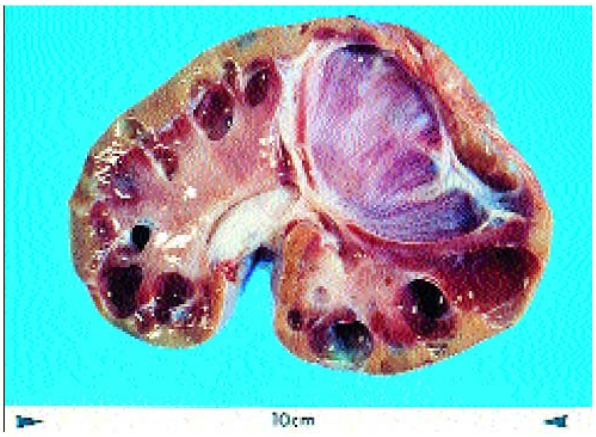
Chez le Cairn Terrier, les kystes sont fusiformes ou cylindriques de taille variable et également bordés par un épithélium cuboïde. Les kystes rénaux ont une origine tubulaire et s'étendent à travers le cortex et la médulla. Une quantité variable de tissu interstitiel plus ou moins fibrosé entoure ces kystes. Du parenchyme rénal normal et bien différencié est présent entre les différentes zones. Les prélèvements de biopsies hépatiques se caractérisent par une fibrose portale diffuse et des canalicules biliaires dilatés et plus nombreux avec une prolifération de l'épithélium ce qui donne l'aspect kystique (0,2 à 0,4 cm) au sein d'un parenchyme normal. Ces lésions sont proches de celles observées chez l'enfant. [193]

Les modifications histologiques sont similaires chez le West Highland Terrier avec toutefois des glomérules pouvant être de taille variable ou immature. [188]

e. Examen nécropsique

L'autopsie peut permettre de confirmer une suspicion clinique après la mort de l'animal ou lors de mort subite. Les reins sont de taille normale ou augmentée (jusqu'à 6 centimètres). Les modifications architecturales ne sont pas toujours faciles à voir lors de l'inspection initiale mais deviennent évidentes lors de la section des reins avec la présence de multiples kystes allant de moins d'un millimètre à plusieurs centimètres. Le contenu liquidien des kystes est variable allant d'un liquide transparent à des collections séro-sanguines. La capsule rénale est souvent irrégulière et adhérente au parenchyme. Les kystes sont préférentiellement situés dans le cortex ou la jonction cortico-médullaire (Figure 47). [44, 220]

Figure 47 : Coupe sagittale d'un rein polykystique appartenant à un Bull Terrier atteint.[220]



Cette photographie montre la présence de nombreux kystes de taille variable dans le cortex et la médulla.

7. Diagnostic différentiel

En cas de protéinurie, le diagnostic différentiel doit être fait avec la néphropathie familiale chez le Bull Terrier et avec toutes les autres affections du tractus urogénital ou pré-rénales. L'échographie est alors justifiée mais les modifications d'échotexture peuvent orienter vers un processus néoplasique, des hématomes, des abcès. L'histologie permet alors d'établir le diagnostic de certitude. [220]

8. Pronostic et traitement

La détection précoce de la polykystose rénale et la prévention des complications permet d'améliorer la qualité et la durée de vie des chiens affectés. Sur les très jeunes animaux, l'euthanasie est souvent la seule solution envisageable.

Comme pour les néphropathies familiales, il n'existe pas de traitement spécifique, le traitement reste palliatif. Il repose sur l'emploi d'un régime adapté et l'administration d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion. [179]

Lorsque le diagnostic est établi, les chiens atteints doivent être régulièrement suivis afin d'évaluer leur fonction rénal et d'éviter les infections du tractus urinaire. Pour cela, un bilan biochimique de la fonction rénale, une analyse d'urine et un RPCU, une échographie des reins doivent être réalisés lors de chaque contrôle. Une majoration de l'azotémie, de la protéinurie, de la taille des reins ou l'apparition d'une hématurie sont des indicateurs qui viennent aggraver le pronostic. [220]

La polykystose rénale est une affection touchant plusieurs races de Terriers mais ne s'exprimant pas selon la même forme. Chez le Bull Terrier, la maladie apparaît généralement à l'âge adulte. Son déterminisme est autosomique dominant et la mutation causale PKD1 a récemment été identifiée. Chez le West Highland Terrier et le Cairn Terrier, peu de cas sont répertoriés mais tous concernent des chiots de moins de 10 semaines. Le déterminisme serait autosomique récessif. Cette forme est proche de la maladie infantile humaine. Les critères de suspicion reposent sur les symptômes associés à l'insuffisance rénale chronique. Le diagnostic de l'affection repose essentiellement sur l'échographie abdominale qui révèle la présence de plus de trois kystes sur les reins et sur l'épidémiologie (animal apparenté affecté). Parfois ce n'est que lors d'un examen nécropsique que le diagnostic de certitude est établi. Le pronostic est réservé mais le diagnostic est parfois établi avant l'apparition de l'insuffisance rénale ce qui impose un suivi biochimique et échographique régulier et des mesures de prévention. Pour les autres cas le traitement est uniquement palliatif. Prochainement, un test génétique pourrait être commercialisé pour le dépistage de la maladie polykystique rénale du Bull Terrier afin d'empêcher la propagation de l'affection.

VIII. Autres

A. Hyperuricosurie

1. Définitions

L'hyperuricosurie correspond à un excès d'excrétion d'acide urique dans l'urine ce qui prédispose les chiens à faire des urolithiases d'urate et peut conduire à une obstruction urinaire. Une réabsorption rénale exagérée de cet acide peut conduire quant à elle à une hyperuricémie. [23]

Chez la plupart des mammifères hormis l'Homme, les grands singes et le Dalmatien, l'acide urique est normalement oxydé dans le foie en allantoïne, le produit final du catabolisme des purines. Il s'agit d'un composé soluble qui est normalement excrété dans l'urine. Ce processus repose sur la capacité à produire une enzyme, l'urate oxydase. Chez le Dalmatien, qui est une race 229 fois plus prédisposée à faire des cristaux d'urates que les autres races, l'enzyme est bien fonctionnelle mais c'est une altération du transporteur d'urate SLC2A9 qui est responsable de l'hyperuricosurie. Ce transporteur conduit l'acide urique au foie et, au niveau du tubule rénal proximal, il facilite également la réabsorption d'acide urique dans la circulation sanguine. [23, 30, 167, 168]

Chez l'Homme, des taux élevés d'urate prédisposent à la goute et sont corrélés à de l'hypertension et des maladies vasculaires et métaboliques même si la cause primaire ou secondaire de l'hyperucémie n'est pas établie. [23]

2. Epidémiologie

Outre le Dalmatien, le Bulldog et le Terrier noir russe (qui n'appartient d'ailleurs pas au groupe 3 des Terriers), le Jack Russell Terrier, le Parson Russell Terrier et l'American Staffordshire Terrier semblent plus touchés par l'hyperuricosurie que d'autres races [167]. L'âge moyen pour lequel les urolithiases d'urate sont soumis à analyse pour la première fois chez le Terrier noir russe est de 4,7 ans [30]. La majorité des cas survient entre 1,5 et 6 ans d'âge [298].

Dans une étude portant sur 6 Terriers noir russes atteint de calculs d'urates, tous les chiens étaient de sexe mâle. Au sein de la race Dalmatien, les mâles ont également 16,4 fois plus de chance d'être affectés par rapport aux femelles mais tous ne développeront pas de signes cliniques (moins de 35%). Les chiens mâles sont donc globalement plus affectés que les femelles. [26, 167, 298]

3. Etiologie

L'hyperuricosurie est une affection autosomique récessive. [23]

En 2008, l'équipe de Bannasch a localisé le trait de l'hyperuricosurie au niveau du chromosome 3 sur une région de 333 kilobases comportant quatre gènes pour lesquels tous les Dalmatiens étaient homozygotes. Le séquençage et les analyses de l'expression du gène SLC2A9 ont révélé trois mutations potentielles dont une non sens (thymine remplaçant une guanine sur l'exon 5) à l'origine de l'hyperuricosurie chez cette race. La confirmation a été apportée par l'existence de la même combinaison de ces trois mutations chez des chiens hyperuricosuriques et homozygotes mutés d'autres races. Le fait qu'une mutation soit présente chez de nombreuses races sans ancêtre commun récent rapporté suggère que la mutation était présente avant la création de ces races. Ainsi c'est l'altération du transporteur SLC2A9 qui est responsable d'une accumulation congénitale d'acide urique dans l'urine à l'origine de la formation non obligatoire d'urolithiases d'urate. Cette accumulation a aussi lieu dans le sang. [23, 167]

En 2010, des études menées par Karmi ont cherché à savoir si l'hyperuricosurie était un facteur prédisposant des urolithiases d'urates et à estimer la fréquence allélique de la mutation du gène SLC2A9. Finalement il semblerait que d'autres facteurs puissent aussi intervenir dans la maladie car tous les animaux homozygotes pour la mutation de l'hyperuricosurie ne développent pas la maladie. La mutation semblerait donc prédisposer les animaux à faire des calculs d'urate sans certifier que l'animal atteint sera un jour malade. Les fréquences alléliques de la mutation étaient comprises entre 0.001 et 0.15 en fonction des races (avec parmi les chiens testés dans l'étude 0.03% d'American Staffordshire Terriers affectés et 0.16% de Parson Russell Terriers affectés). Environ 7.75% de Parson Russell Terriers seraient porteurs de la mutation. [29, 167, 298]

Il semblerait également que les urolithiases d'urate soient plus fréquentes chez les chiens ayant un shunt porto-systémique congénital. Plus généralement d'autres facteurs de risque prédisposent à faire des calculs d'urate et peuvent être concomitants à une hyperuricosurie comme une diète riche en purines ou tout dysfonctionnement hépatique. [26]

4. Symptômes rapportés par le propriétaire

Les motifs de consultation sont variés et souvent similaires à ceux lors d'affections urétrales ou de la vessie. Les chiens peuvent présenter de la pollakiurie, de l'hématurie, de la dysurie mais ils peuvent aussi être tout à fait asymptomatiques alors qu'une analyse urinaire de routine montrera des anomalies. Parfois, de petits calculs ou une turbidité anormale de l'urine sont notés par le propriétaire. L'état général de l'animal peut être altéré en cas d'obstruction urétrale avec présence d'anorexie, de vomissements et d'abattement, l'animal essaye d'uriner sans y parvenir. [26]

5. Examen clinique [26]

L'examen clinique doit être réalisé soigneusement pour évaluer les signes cliniques rapportés précédemment par le propriétaire et leurs répercussions sur l'état général du chien. Il est important de réaliser une palpation abdominale complète et délicate qui peut mettre en évidence un inconfort à la palpation des reins ou de la vessie ou encore un globe vésical qui représente une urgence.

Parfois il semble au propriétaire que son chien a mal au dos, en cas de néphrolithiases par exemple, un examen neurologique pourra donc s'avérer utile pour écarter une cause neuromusculaire.

La symptomatologie peut donc s'avérer frustre, l'épidémiologie (race et sexe de l'animal) peut renforcer une suspicion d'atteinte de l'appareil urinaire. Des examens complémentaires sont indispensables en particulier une analyse d'urine que l'on peut même intégrer au sein de l'examen clinique.

6. Examens complémentaires

La suspicion clinique d'hyperuricosurie repose sur la présence de calculs chez des races prédisposées. Seule la mise en évidence de ces calculs et leur analyse permettent de confirmer la présence d'urolithes d'urate. Un test génétique permet enfin de confirmer la cause sous-jacente à cette formation.

a. Mise en évidence des urolithiases d'urate [26]

Cela passe d'abord par une analyse d'urine complète qui peut révéler la présence d'un pH acide, d'une hématurie ou de signes d'infections urinaires (leucocytes, protéinurie, pH basique, bactéries visibles au culot urinaire) qui sont alors secondaires à la présence de calculs d'urate. La densité de l'urine est la plupart du temps élevée. La détection de cristaux d'urate n'est pas synonyme d'urolithiases d'urate et inversement.

Les calculs d'urate sont radio-transparents ou parfois faiblement radio-opaques, la réalisation d'une radiographie de l'abdomen ne permet ainsi que rarement de visualiser ces calculs, en particulier lorsqu'ils sont petits. Une cystographie à double contraste ou une urographie sont indiquées pour localiser des urolithiases au niveau du tractus urinaire.

L'échographie du système urinaire peut aussi s'avérer utile même s'il est parfois difficile de déterminer la taille, la forme, la densité et le nombre d'urolithes.

Enfin un bilan hématologique-biochimique doit être réalisé, en particulier pour évaluer les fonctions rénales et hépatiques. En l'absence d'obstruction, le bilan révèle rarement d'anomalies.

b. Analyse des urolithiases d'urate

Macroscopiquement, les calculs d'urate apparaissent typiquement arrondis avec une surface lisse à irrégulière, de petit diamètre (1 à 8 mm). Leurs couleurs varient du blanc au marron-vert olive. Leur section révèle fréquemment une organisation lamellaire concentrique et des noyaux situés au centre de la pierre. [30]

Lorsque des calculs ont été retirés chirurgicalement ou qu'ils ont été prélevés lors d'une miction naturelle ou après un sondage urinaire, il est particulièrement important de déterminer leur nature afin de choisir un traitement adapté en conséquence. La composition des urolithiases peut être déterminée par des analyses de cristallographie quantitative. Des analyses chimiques qualitatives permettent également de détecter la présence d'acide urique. [26, 167]

c. Ratio acide urique sur créatinine urinaire

En 2010, Karmi est ses collaborateurs ont envisagé la mise au point d'un test en comparant le ratio acide urique sur créatinine urinaire entre des chiens adultes hyperuricosuriques ou non. Ce test reposait sur des méthodes colorimétriques de mesure des 2 paramètres. Les résultats ont montré une différence significative entre trois groupes de chiens : le ratio s'élevait en moyenne à 0.73 chez des Dalmatiens avec des concentrations en acide urique élevées, 0.11 chez des Dalmatiens avec des concentrations en acide urique faibles et 0.05 pour d'autres chiens avec une concentration faible également. Ce test pourrait donc être utilisé pour distinguer qualitativement les chiens ayant une hyperuricosurie à l'âge adulte car ils présenteraient un ratio acide urique sur créatinine urinaire plus élevé. Néanmoins cette étude repose sur un échantillon unique d'urine alors que l'excrétion d'acide urique pourrait connait des variations au cours d'une journée. Ce test ne pourrait pas non plus distinguer les porteurs des individus sains mais il pourrait être utile lors d'hyperuricosurie consécutive à une autre cause que la mutation du gène SLC2A9. Il demeure donc de nombreuses incertitudes quant à la validité de ce test urinaire et d'autres études seraient nécessaires pour sa mise en pratique. [168]

d. Test génétique

Ce test fournit au vétérinaire un outil diagnostic supplémentaire quant à l'étiologie de calculs d'urate mis en évidence chez un chien. Il s'agit d'un test génétique direct basé sur l'identification de la mutation du gène SLC2A9. Il est commercialisé par le laboratoire Antagene en France pour l'American Staffordshire Terrier, le Jack Russell Terrier et le Parson Russell Terrier. Ce test étant disponible depuis 1 an, les résultats obtenus par le laboratoire ne sont pas significatifs en raison d'un trop faible effectif de chiens testés par race. [281]

Une autre utilisation de ce test est l'aspect détermination de prédispositions raciales plutôt que dépistage. En effet tout chien homozygote pour la mutation de l'hyperuricosurie est susceptible de développer des calculs d'urates mais il pourra également ne jamais en développer au cours de sa vie. Grâce au test ADN, la prévalence des urolithiases d'urate spécifique à chaque race, en supposant qu'elle soit due à la mutation de l'hyperuricosurie, pourrait être abaissée en diminuant la fréquence de l'allèle mutant lors de stratégies de reproduction adaptées. [167]

7. Diagnostic différentiel

L'hyperuricosurie n'est pas l'unique cause de la formation d'urolithiases d'urate et d'autres conditions telles qu'un shunt porto-systémique ou une dysplasie microvasculaire hépatique peuvent aussi prédisposer les chiens à cette maladie. L'échographie ou la réalisation du test génétique de l'hyperuricosurie permettent la plupart du temps de s'orienter vers une cause possible. [167]

8. Pronostic et traitement

Le pronostic de l'hyperuricosurie est fonction de plusieurs facteurs et en particulier du caractère obstructif ou non des urolithiases d'urate au moment du diagnostic ce qui va influencer la conduite thérapeutique à envisager. Les récidives de ces calculs sont possibles du fait de la persistance de la cause sous-jacente (défaut de métabolisme des purines) et dépendent également de l'exérèse chirurgicale plus ou moins complète de tous les calculs, de l'existence d'une infection bactérienne persistante et du respect des recommandations thérapeutiques ou prophylactiques. [26]

Rappelons que même si un test génétique identifie 2 copies de la mutation causale de l'hyperuricosurie chez un chien, ce dernier n'est pas condamné à former des calculs. En prévention, ces animaux pourraient être traités selon le même protocole établi chez le Dalmatien. [167]

Lors d'obstruction urétrale, un sondage avec urohydropropulsion rétrograde peut permettre de déloger le ou les calcul(s). Un traitement chirurgical peut s'avérer nécessaire comme une cystotomie par exemple pour retirer des lithiases vésicales qui sont de plus gros diamètre que l'urètre. La lithotripsie vésicale endoscopique est également de plus en plus utilisée pour retirer des calculs. [26]

Un traitement médical de dissolution des calculs est envisageable en curatif et peut aussi être mis en place en prévention [26, 30] :

- L'allopurinol permet de réduire la quantité d'acide urique excrété dans l'urine et ainsi de prévenir la formation de cristaux d'urate. Cette molécule se lie à l'hypoxanthine et inhibe l'action de la xanthine oxydase, la conversion de la xanthine en acide urique ne se fait donc plus. La posologie habituelle est de 15 mg/kg par voie orale deux fois par jour pour une dissolution et de 10 à 20 mg/kg/jour en préventif.
  La collection d'urines après une période de 24 heures est recommandée pour quantifier la quantité d'acide urique et ainsi ajuster la posologie de l'allopurinol et éviter une augmentation de la production de xanthine, composé insoluble pouvant aussi former des urolithes. [168]
- Un régime diététique adapté, pauvre en purines et alcalinisant des urines doit être mis en place.
- Il peut aussi être intéressant de stimuler la prise de boisson des chiens prédisposés afin de diluer les urines.

Des contrôles radiographiques réguliers par cystographie à double contraste ou des échographies du système urinaire sont à prévoir régulièrement afin de suivre l'efficacité du traitement médical.

L'hyperuricosurie est une affection autosomique récessive qui prédispose certains chiens à développer des urolithiases d'urate. Outre le Dalmatien, de nombreuses races sont touchées dont le Jack Russell Terrier, le Parson Russell Terrier et l'American Staffordshire Terrier. La formation de ces calculs vésicaux survient le plus souvent entre 1 et 6 ans. Les symptômes cliniques sont variés (hématurie, pollakiurie, dysurie…). Le diagnostic passe par l'identification des calculs et leur analyse puis par la confirmation de l'hyperuricosurie en tant que cause sous-jacente grâce à un test génétique de prédispositions raciales (basé sur l'identification de la mutation du gène SLC2A9). Le pronostic est bon mais après exérèse chirurgicale des calculs un traitement adapté doit être mis en place afin de limiter les récidives ou en préventif. Ceci consiste essentiellement en l'administration d'allopurinol et de la mise en place d'un régime pauvre en protéines.

B. Hypothyroïdie congénitale avec goitre du Fox Terrier Toy

1. Définitions

L'hypothyroïdie est une affection endocrinienne due à une diminution, une absence ou un défaut d'activité des hormones thyroïdiennes isolées dans l'organisme. La présence de ces hormones dès la naissance de l'animal est cruciale pour la croissance et le développement de tous les tissus, en particulier pour la consolidation du squelette. [142]

Les hypothyroïdies primaires (anomalie localisée au niveau de la glande thyroïde elle-même) sont les plus fréquentes chez le chien (95 % des cas) avec une atrophie idiopathique de la thyroïde ou une thyroïdite lymphocytaire [83, 142, 210].

Nous nous intéresserons ici à la forme congénitale de l'hypothyroïdie qui se caractérise par un taux inadéquate en tétra-iodothyronine (T4) très tôt dans la vie de l'animal. Cette forme est rare dans l'espèce canine et se divise en plusieurs catégories [34, 98] :

- Primaire (impossibilité à produire de la T4) : liée à une anomalie de développement des lobes thyroïdiens (dysmorphogenèse), à un trouble fonctionnel des cellules folliculaires de la thyroïde (dyshormonogenèse), ou à l'absorption de substances antithyroïdiennes par la mère pendant la gestation
- Secondaire (impossibilité à produire de la TSH (Thyroid Stimulating Hormon)) : liée à un trouble fonctionnel ou de développement de l'hypophyse
- Tertiaire (impossibilité à produire de la TRH (Thyrotropin Releasing Hormon)) : liée à un trouble fonctionnel de l'hypothalamus

Chez l'Homme, on retrouve essentiellement une dysgenèse qui compte pour 85% des cas d'hypothyroïdie congénitale chez l'enfant, la dyshormonogenèse est aussi rapportée. Cette dernière est la cause principale lors d'hypothyroïdie congénitale chez le chien avec un défaut d'intégration de l'iode à la thyroglobuline. [34, 98]

2. Epidémiologie

De nombreuses races peuvent être atteintes. Parmi les Terriers, les Fox Terriers Toy sont principalement affectés. D'autres races américaines non reconnues par la FCI sont aussi touchées dont le Rat Terrier et le Tenterfield Terrier. [105, 234]

Les premiers signes apparaissent dès une semaine d'âge mais ils deviennent évidents vers 2 à 3 mois. La forme congénitale reste rare avec une incidence inconnue et sous-estimée du fait de la mort précoce ou de l'euthanasie de nombreux chiens sans avoir établi de diagnostic. Une étude réalisée sur 2642 chiens hypothyroïdiens en 1981 avait révélé que seulement 3,6% d'entre eux étaient âgés de moins d'un an. [34, 83]

Il n'y a pas de prédisposition sexuelle, mâles et femelles sont affectés. [105]

3. Etiologie

Le déterminisme génétique est autosomique récessif chez le Fox Terrier Toy (et chez le Rat Terrier). Ce déterminisme a d'abord été suspecté à partir de l'analyse de pedigrees de Fox Terriers Toy présentant des anomalies néonatales de développement chez les éleveurs. Les analyses du génotype de ces chiens ont ensuite permis de confirmer la suspicion initiale. [105]

La mutation causale a été identifiée en 2003 chez le Fox Terrier Toy, il s'agit d'une transition d'une cytosine à la place d'une thymine à l'origine d'un codon STOP prématuré. Elle se situe sur le gène TPO codant pour la thyroïde peroxydase qui est responsable de la liaison irréversible de l'iode à la thyroglobuline. Lors de modification de cette enzyme indispensable à la synthèse de l'hormone thyroïdienne, elle devient inactive pour synthétiser la T4, il s'agit d'un hypothyroïdisme primaire. Les Fox Terriers Toy atteints ont donc la capacité de concentrer l'iode dans la thyroïde mais ne sont pas aptes à intégrer l'iode lors de la synthèse des hormones thyroïdiennes. Il s'agit d'un trouble fonctionnel primaire des cellules folliculaires de la thyroïde ou dyshormonogenèse. [34, 105]

Le goitre correspond à un élargissement de la glande thyroïde. Il se développe lorsque les cellules thyroïdiennes s'hypertrophient et s'hyperplasient en réponse à la stimulation exagérée de la TSH. La présence d'un goitre signe l'intégrité de l'axe hypothalamo-hypophysaire-thyroïdien. [105]

4. Symptômes rapportés par le propriétaire

Compte tenu de l'apparition très précoce des premiers signes de la maladie, ce sont essentiellement les éleveurs ou les particuliers confrontés à une portée de chiots Fox Terriers Toy après la mise bas qui peuvent venir consulter un vétérinaire. Ces personnes notent globalement un développement postnatal anormal. Les chiots sont souvent normaux à la naissance avec un poids correct. Au cours de leur développement, ils ont un retard de croissance important, les yeux et les conduits auditifs s'ouvrent tard. Ils dorment aussi anormalement beaucoup. Ces chiots meurent souvent ou sont euthanasiés avant trois semaines d'âge sans qu'aucun diagnostic précis n'ait été établi et en l'attribuant au syndrome de dépérissement néonatal. [98, 105]

5. Etude clinique

Comme cela vient d'être souligné précédemment, la forme congénitale primaire est rarement diagnostiquée car la plupart des chiots hypothyroïdiens meurent avant le sevrage. Cependant, chez les chiots qui survivent, le tableau clinique est souvent riche car les hormones thyroïdiennes jouent un rôle important sur de nombreux systèmes de l'organisme. Les modifications de l'appareil musculo-squelettique seront marquées contrairement à celles présentes lors d'hypothyroïdie de l'adulte.

On note de l'apathie, des somnolences permanentes, un retard de croissance avec des membres trop courts, une déviation des aplombs et une déformation de la colonne vertébrale trop courte du fait d'une dysplasie épiphysaire (on parle de nanisme disharmonieux). La croissance en hauteur est diminuée, la tête est large, la langue est épaisse et large, on parle de macroglossie. Ces modifications aussi regroupées sous le terme de nanisme disharmonieux, font suite à une dysgenèse et une maturation retardée des épiphyses. Les modifications au cours de l'ontogenèse sont retardées notamment l'ouverture des yeux et du conduit auditif qui reste sténosé, la fontanelle est souvent non fermée et l'éruption des dents tardive. Le chiot peut aussi être en hypothermie ou avoir des difficultés à téter. Une hypotonie musculo-ligamentaire peut engendrer des déficits proprioceptifs, de l'ataxie, une faiblesse, une hyporéflexie, des trémulations et une tendance à une démarche plantigrade. La peau est rugueuse, sèche, épaissie, à tendance séborrhéique et forme des plis. Le pelage est épars et les poils de jarre sont manquants. D'autres signes cliniques sont fréquemment rapportés dont la présence de constipation avec ou sans mégacolon, d'une ptose abdominale, d'un myxœdème. [34, 83, 98, 240]

Plus tard, les chiens présentent un retard ou une absence de maturité sexuelle. A long terme, une complication fréquente est le développement d'ostéoarthrose chronique. Un retard mental sévère ou « crétinisme » des chiots atteints est noté, ces derniers jouent peu et sont léthargiques. Enfin les mêmes symptômes que chez l'adulte hypothyroïdien sont possibles mais ils sont généralement d'apparition tardive. [83, 98]

Un goitre peut être palpable en regard de la thyroïde dès la naissance ou plus tard (Figure 49). Cependant sur les jeunes animaux, la palpation n'est pas toujours aisée. Si ce signe est présent, il est très fortement en faveur d'une hypothyroïdie congénitale primaire. Il peut engendrer une dysphagie ou une dyspnée lors de l'obstruction mécanique de l'œsophage ou de la trachée. [34, 105, 240]

6. Examens complémentaires

Le diagnostic d'hypothyroïdie est délicat sur de très jeunes chiots et demande une démarche rigoureuse mais la race, la multiplicité des signes cliniques ou la présence d'un goitre sont des arguments en faveur de cette affection. En effet, le fonctionnement thyroïdien est adapté à la situation physiologique du moment et peut-être modifié en fonction de l'âge, du moment de la journée, de la prise de médicaments, de la concomitance de maladies, mimant parfois une hypothyroïdie fonctionnelle au regard des résultats de laboratoire. C'est toujours au clinicien d'interpréter un résultat biochimique au regard de la clinique. [141]

a. Hématologie-biochimie

Ces signes sont non spécifiques et sont souvent associés à l'hypothyroïdie de l'adulte. C'est pourquoi ils ne sont cités que brièvement [34, 141] :

- La numération et formule sanguine montre une anémie normochrome normocytaire non régénérative dans environ 25-30 % des cas d'hypothyroïdie de l'adulte. Cette proportion semble identique lors d'hypothyroïdie congénitale.
- Une hypercholestérolémie à jeun, supérieure à 2.6 g/L, est fréquente lors d'hypothyroïdie de l'adulte (60-75 % des cas) ainsi qu'une hypertriglycéridémie mais ces données ne sembleraient pas s'appliquer à l'hypothyroïdie congénitale.
- D'autres anomalies moins fréquentes sont inconstantes lors d'atteinte congénitale.

b. Dosages hormonaux

Il faut retenir qu'aucun test endocrinien n'est fiable à 100%. En raison de la faible incidence de l'hypothyroïdie congénitale, aucune étude spécifique n'a établi les performances diagnostiques des tests hormonaux. L'interprétation des concentrations en hormones thyroïdiennes doit aussi prendre en compte les valeurs rencontrées chez les chiots (jusqu'à 3 mois) qui sont 2 à 5 fois plus hautes que chez l'adulte. [34, 83]

i. T4 totale

La T4 est une pro-hormone produite par la thyroïde, dont le produit de déiodation donne la tri-iodothyronine (T3), hormone active. La T4 totale représente la forme liée aux protéines de transports, la fraction libre constitue 1/1000 de la forme totale. A l'échelle d'une population, la valeur moyenne de T4 est significativement plus basse chez les hypothyroïdiens que chez les chiens sains mais une valeur ponctuelle basse de T4 ne permet pas de conclure à une hypothyroïdie. Les valeurs usuelles de T4 chez le chien sont fournies par le laboratoire, elles sont généralement de l'ordre de 12 à 50 nmol/L. Une valeur inférieure à 5 nmol/L peut être compatible avec une hypothyroïdie. Lors de dyshormonogenèse de la thyroïde, les taux en T4 sont extrêmement bas pour l'âge du chien voire nuls. [34, 141]

ii. TSH canine

L'hypothyroïdie primaire se caractérise par une élévation de la TSH en raison de l'absence de rétrocontrôle négatif par les hormones thyroïdiennes. Les valeurs usuelles de TSH chez les chiens sains sont généralement inférieures à 0,5-0,7 µg/L. L'association de l'interprétation des valeurs de TSH et de T4 permet une meilleure qualité diagnostique avec cependant une faible sensibilité. Notons que lors de la présence d'un goitre, ce dernier est la preuve d'une sécrétion endogène en TSH augmentée lors d'hypothyroïdie primaire. [141]

iii. Test de stimulation à la TSH

Ce test était traditionnellement considéré comme le gold standard du diagnostic de l'hypothyroïdie primaire canine. Il permet d'évaluer la capacité de la glande thyroïde à répondre à l'action de la TSH car en cas d'hypothyroïdie primaire, la glande ne peut pas produire d'hormones thyroïdiennes en grande quantité. Le protocole consiste en une injection de 0,1 UI/kg de TSH par voie intraveineuse avec un dosage de la T4 totale au moment d'injection et 5 heures après. Si la T4 post-stimulation est supérieure à 30 nmol/L, l'animal est considéré comme normal, si elle est inférieure à 12 nmol/L, on est face à un chien hypothyroïdien et entre les deux valeurs, il convient de rechercher une cause extra-thyroïdienne d'abaissement des hormones thyroïdiennes. [141, 210]

iv. Autres techniques

D'autres dosages existent (recherches d'anticorps anti-thyroglobuline, anticorps anti-T4 ou T3, test de stimulation à la TRH, T3 totale ou fraction libre…) mais leur justification est rarement nécessaire lors de suspicion d'hypothyroïdie congénitale. [141]

c. Imagerie médicale

L'élucidation du défaut responsable de l'absence de synthèse d'hormones thyroïdiennes n'est pas toujours aisée pour trancher en les différentes causes d'hypothyroïdie congénitale. Cette étape n'est par ailleurs pas indispensable pour le traitement. Chez le Fox Terrier Toy, la dyshormonogenèse par défaut d'assimilation de l'iode sur le thyréoglobuline peut être avancée d'emblée. L'imagerie médicale peut néanmoins orienter vers une cause possible [34] :

- La radiographie des membres ces chiens atteints montrent communément une dysgenèse de l'épiphyse des condyles fémoraux, huméraux et tibiaux proximaux avec un retard de maturation et d'ossification. Des déformations avec valgus sont aussi présentes parfois.
- L'échographie de la thyroïde évalue sa structure et non sa fonction, elle n'est pas souvent réalisée lors de suspicion d'hypothyroïdie congénitale.
- La médecine nucléaire est très utile pour différencier la dysgenèse de la dyshormonogenèse lors d'hypothyroïdie congénitale primaire. Lors d'un défaut d'organification, la capture de l'iode radioactif est normale ou augmentée mais l'iode n'est pas lié à une molécule organique. Il y a une diminution marquée de la radioactivité de la glande thyroïde lors de l'injection intraveineuse de perchlorate, qui est un ion compétiteur de l'iode, à l'origine de précipités.

d. Examen histopathologique de la thyroïde

La biopsie de la thyroïde n'est pas pratiquée en routine. Dans les cas de dyshormonogenèses thyroïdiennes rapportées dans la littérature, l'examen histopathologique révèle une hyperplasie diffuse du parenchyme avec de petits acini folliculaires bordés par des cellules épithéliales cuboïdes et avec une accumulation de substance colloïde pâle à faiblement éosinophilique. [34]

e. Tests génétique

Un test génétique est commercialisé, entre autres, par le laboratoire canadien HealthGene suite à l'identification de la mutation du gène TPO chez le Fox Terrier Toy. Ce test est particulièrement justifié pour le dépistage d'individus hétérozygotes afin d'éviter une propagation de la mutation au sein de la race. [105]

7. Diagnostic différentiel

L'hypothyroïdie congénitale cause typiquement un nanisme disproportionné qu'il convient de différencier avec le nanisme hypophysaire qui résulte d'un déficit en hormone de croissance. Des causes non endocriniennes peuvent également causer un nanisme. De nombreuses affections peuvent aussi être responsables d'une hypothyroïdie fonctionnelle : dysendocrinies (Cushing, diabète acido-cétosique, hyperoestrogénisme), insuffisance hépatique, infections chroniques, médicaments diminuant la concentration basale en T4) mais compte tenu du jeune âge de l'animal, la suspicion d'une anomalie congénitale est prioritaire. Si les troubles dermatologiques sont marqués sur les chiots atteints, il peut être judicieux d'exclure des affections parasitaires, bactériennes ou fongiques qui peuvent être concomitantes à l'hypothyroïdie. [98]

8. Pronostic et traitement

Alors que le pronostic de l'hypothyroïdie du chien adulte est favorable lors de diagnostic précoce et de mise en place d'un traitement approprié, celui pour les chiots atteints de la forme congénitale est réservé et dépend de la sévérité des anomalies articulaires et squelettiques lorsque le traitement est mis en place. De nombreux signes peuvent se résoudre avec la thérapie mais des problèmes musculo-squelettiques persistent la plupart du temps avec de l'ostéoarthrose dégénérative et une susceptibilité accrue aux fractures traumatiques. Ceci explique que lors de nanisme disharmonieux, l'euthanasie est souvent pratiquée. Par ailleurs, un retard d'état mental persistera toute la vie de l'animal si la traitement a été mis en place après 6 mois d'âge. [34, 83, 98]

En raison de l'absence d'hormone thyroïdienne, le traitement étiologique de l'hypothyroïdie consiste en une supplémentation par voie orale à vie. Le traitement passe par l'administration de lévothyroxine sodique qui abaissera les concentrations en TSH par rétrocontrôle négatif et permettra une réduction visible voire une disparition du goitre. Sa demi-vie est de 12 à 16 heures. La posologie initiale est de 0.02 mg/kg par voie orale deux fois par jour. Il s'agit d'un traitement individuel et des contrôles cliniques et biologiques (dosage de la T4 avant et 5 heures après l'administration de lévothyroxine) doivent être effectués régulièrement. En fonction des résultats obtenus la posologie pourra être ajustée. Les anomalies cliniques et biologiques se résolvent la plupart du temps en 1 à 3 mois mais les désordres dermatologiques et musculo-squelettiques peuvent persister 6 mois ou plus. [34, 143]

L'hypothyroïdie congénitale avec goitre est une affection autosomique récessive peu fréquente retrouvée chez le Fox Terrier Toy. Il s'agit d'un trouble congénital de l'organification de l'iode aux hormones thyroïdiennes, ces dernières étant non fonctionnelles. Les premiers symptômes apparaissent dans les premières semaines de vie avec un retard dans le développement du chiot et s'amplifient au cours de la croissance avec un retard mental et un nanisme disharmonieux. Un goitre, s'il est présent est fortement suggestif du diagnostic d'hypothyroïdie congénitale primaire. Les examens complémentaires venant appuyer le diagnostic consistent en un dosage hormonal de T4 et de TSH. La médecine nucléaire permet de donner l'étiologie de l'affection. Le pronostic est sombre si un traitement thérapeutique à base de lévothyroxine sodique n'est pas mis en place rapidement. La mutation causale de la maladie a été identifiée au niveau du gène TPO codant pour la thyroïde peroxydase, un test génétique a été commercialisé à la suite, en particulier pour répondre aux éleveurs qui souhaitent adapter leur schéma de reproduction et pour les vétérinaires afin de conseiller les propriétaires et de s'assurer du diagnostic.

C. Surdité congénitale sensorineuronale

1. Définitions

La surdité se définit comme une diminution ou une perte de l'ouïe. La surdité congénitale est la cause la plus fréquente de surdité chez le chien. Elle est de type sensorineuronale endocochléaire avec une dégénérescence cochléo-sacculaire des cellules ciliées neuroréceptrices dès la naissance. Elle est totale, unilatérale ou bilatérale. [213, 264]

L'audition se fait en trois étapes. La conduction implique la réception des sons de l'environnement perçus par l'animal et leur propagation par l'air au sein de l'oreille externe, moyenne puis interne. Puis il y a transduction, c'est-à-dire conversion de l'onde mécanique en énergie électrique, par l'intermédiaire de la cochlée. Enfin, la transmission correspond à l'acheminement du potentiel d'action au système nerveux en passant par le nerf cochléaire, le tronc cérébral et le diencéphale, jusqu'au cortex auditif. Elle est réalisée de manière controlatérale. Chez le chien, le conduit auditif s'ouvre vers le 12 à 14ème jour et l'audition est normale dès le 20ème jour. Une classification anatomique de la surdité peut être définie en fonction de ces étapes [107, 264, 271] :

- Surdité de conduction : La surdité est due à une atteinte anatomique du système de conduction du son (otite externe ou moyenne, rupture du tympan, tumeur du conduit auditif, fracture de l'os pétreux, polype nasopharyngé).
- Surdité sensorineuronale endocochléaire : Elle est consécutive à une atteinte cochléaire par une cause congénitale, par dégénérescence prématurée ou par une cause toxique.
- Surdité sensorineuronale rétrocochléaire périphérique ou centrale : Elle se déclare suite à une atteinte des voies nerveuses de l'audition par des causes inflammatoires, néoplasiques ou vasculaires.

2. Epidémiologie

De très nombreuses races peuvent être concernées par la surdité congénitale dans les différentes publications françaises ou américaines : American Staffordshire Terrier, West Highland White Terrier, Scottish Terrier, Fox Terrier, Irish Terrier, Jack Russell Terrier, Sealyham Terrier, Australian Terrier, Bedlington Terrier, Manchester Terrier, Yorkshire Terrier. Le Bull Terrier est particulièrement touché. [29, 94, 213, 264, 271, 272]

La prévalence raciale de l'affection est méconnue en Europe hormis pour le Dalmatien. En 2004 aux Etats-Unis, Strain a rapporté 19,9% de Bull Terriers blancs affectés et 1,3% de Bull Terriers colorés en se basant sur la mesure des potentiels évoqués auditifs. Sur tous les Bull Terriers testés, 9,9% étaient atteints unilatéralement et 1,1% bilatéralement. De façon générale, la surdité unilatérale est beaucoup plus fréquente que celle bilatérale. [272]

Il ne semble pas y avoir de prédisposition sexuelle lors de surdité congénitale. [94, 271, 272]

3. Etiologie

Le caractère héréditaire a été prouvé pour le Bull Terrier, le Scottish Terrier, le Sealyham Terrier et le Jack Russell Terrier. [94, 264]

Le mode de transmission est à ce jour inconnu, ne semblant ni dominant ni récessif, il serait probablement polygénique. [94, 107]

Les bases moléculaires de l'affection ne sont pas élucidées mais il semblerait que la surdité congénitale ait un lien avec la pigmentation du chien (couleur et motifs). En effet, le locus désigné par le symbole S qui contrôle la répartition des taches colorées et des zones blanches du corps serait l'un des plus associés à la surdité. Une prédisposition est rencontrée chez les races de chiens portant le gène merle qui est dominant ou le gène pie (chez le Bull Terrier) qui est lui récessif. Les chiens à robe blanche sont les plus touchés et le risque augmente lors de la coloration bleue de l'iris. Le laboratoire Antagene effectue des recherches génétiques concernant la surdité du Bull Terrier. [271, 272]

La dégénérescence de la strie vasculaire de la cochlée avec une absence de mélanocytes a été identifiée chez des chiens atteints de surdité congénitale mais son étio-pathogénie est inconnue. L'absence de mélanocytes pourrait être corrélée avec les types et couleurs de robes et des yeux des chiens atteints. Bien que ce processus dégénératif commence à la naissance, les chiots ne deviennent sourds que vers 3 semaines. La surdité congénitale non héréditaire peut aussi être acquise in utero avec des anomalies congénitales résultant parfois d'une affection ou d'une intoxication de la femelle au cours de la gestation. [264, 271]

4. Symptômes rapportés par le propriétaire

Les signes sont visibles dès les premières semaines de vie. Les chiens sourds ont du mal à se réveiller (lorsqu'on les appelle) mais ils répondent bien aux stimuli tactiles, sont souvent plus agressifs et vocalisent plus souvent, surtout lorsqu'ils sont seuls. Parfois, les propriétaires viennent parce que leurs chiens n'obéissent pas ou sont « stupides ». Lors de surdité unilatérale, les chiens ont parfois du mal à localiser l'appel de leur maître. [271]

5. Examen clinique

Le diagnostic clinique est assez évident lors de surdité bilatérale, car le chien ne répond pas aux stimuli sonores. Il est plus délicat sur des jeunes chiots ou lors de surdité unilatérale. La surdité, si elle est totale, peut être objectivée par l'absence de réaction comportementale à des stimuli sonores forts et répétés. Pour cela les bruits doivent être émis hors du champ de vision du chien, en évitant de le toucher ou d'effectuer des mouvements d'air. Ce test a ses limites : un animal très stressé pourra ne pas avoir de réaction alors que son audition est normale et une surdité unilatérale peut ne pas être détectée. [271]

L'examen clinique ne révèle souvent aucune autre anomalie. Un examen otoscopique des deux oreilles ainsi qu'un examen neurologique impliquant l'examen des nerfs crâniens est recommandé pour exclure une cause acquise de surdité.

6. Examens complémentaires

L'examen clinique à lui seul est très subjectif et peu sensible. La confirmation de la suspicion clinique ou le dépistage de l'affection chez de jeunes chiots d'une race prédisposée passent par l'étude des potentiels évoqués auditifs du tronc cérébral. Il n'existe pas de test génétique pour assurer le caractère héréditaire de l'affection.

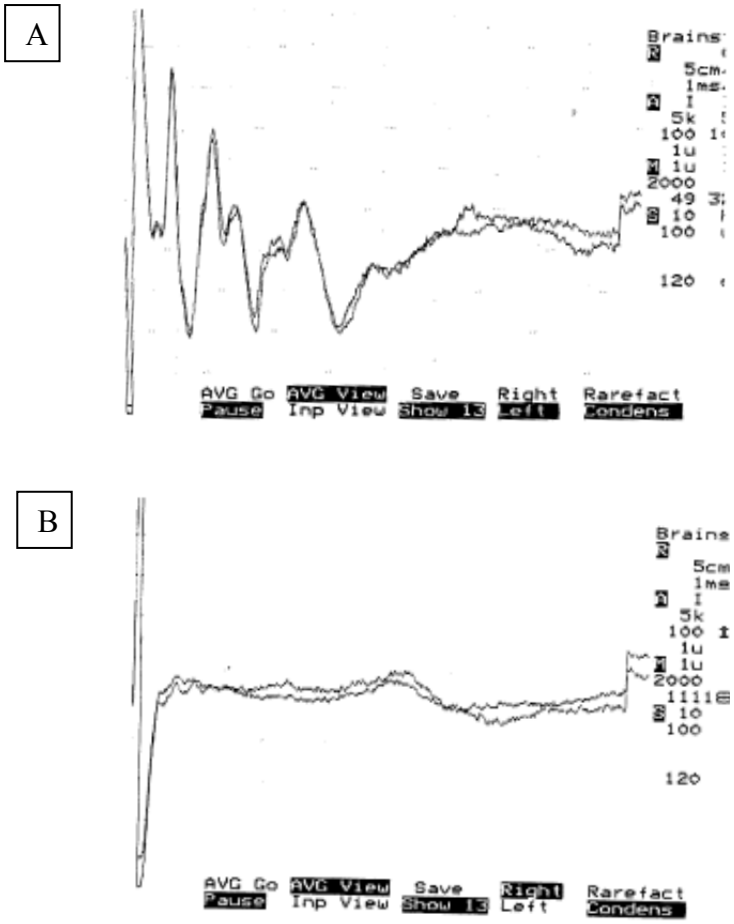
a. Potentiels évoqués auditifs (PEA)

La mesure des potentiels évoqués auditifs est une méthode de diagnostic rapide, non invasive, ne nécessitant pas de sédation, et objective. L'examen permet également d'établir un diagnostic anatomique de la surdité. Il peut être réalisé dès l'âge de 3 semaines mais le dépistage se fait vers 5 à 6 semaines lorsque le processus de dégénérescence cochléaire est achevé. En Grande Bretagne, elle est systématique sur les races à risque. [107, 270]

Un stimulus acoustique (clic de très courte durée déclenché de façon monophasique) est délivré par un écouteur et trois aiguilles hypodermiques placées sur la tête du chien captent le signal électrique évoqué. Chaque oreille est testée individuellement. L'enregistrement des PEA résulte de la sommation du signal évoqué pendant les 10 millisecondes qui suivent le stimulus. Les PEA apparaissent sous la forme d'un tracé comprenant 4 à 7 ondes ayant chacune une correspondance bien précise avec une région anatomique définie des voies nerveuses de l'audition (Figure 48). [107, 271]

Les animaux atteints de surdité congénitale présentent un tracé des PEA isoélectrique unilatéral ou bilatéral qui permet de confirmer le statut auditif du chien (surdité totale unilatérale ou bilatérale). Il n'existe pas de surdité congénitale partielle. [107]

Figure 48 : Enregistrements de PEA chez un Bull Terrier sain de 2 mois (A) et chez un Bull Terrier sourd de 2 mois (B). [280]



On note une disparition des ondes et un tracé plat (B) sur le chiot qui est atteint de surdité totale.

b. Autres examens complémentaires

L'étude des PEA et l'examen neurologique permettent généralement une localisation anatomique de la surdité mais sont peu spécifiques au niveau de l'étiologie. Cependant chez de jeunes chiots prédisposés avec un tracé des PEA caractéristique de surdité sensorineuronale endocochléaire totale, les examens complémentaires ne sont pas nécessaires pour avancer une cause congénitale. [107]

Eventuellement, l'élimination des autres causes de surdité acquise se fait par un examen otoscopique approfondi pour vérifier l'intégrité du conduit auditif externe et de la membrane tympanique ou une radiographie des bulles tympaniques pour évaluer l'oreille moyenne bien que la radiographie soit peu sensible pour détecter des modifications. L'examen tomodensitométrique ou l'IRM permettent de mieux appréhender les structures des oreilles moyenne et interne et des voies nerveuses de l'audition. [107]

7. Diagnostic différentiel

Il est nécessaire d'exclure les causes de surdité acquise chez un chien adulte : inflammatoires infectieuses (otite externe et/ou moyenne), toxiques (ototoxicité des aminosides etc.), traumatiques, dégénératives (vieillissement) ou néoplasiques. [264]

8. Pronostic et traitement

La surdité congénitale est une anomalie irréversible mais le pronostic vital n'est pas en jeu. Il n'existe actuellement aucun traitement de la surdité congénitale, en effet comme la perte d'audition est complète, l'utilisation de prothèses auditives est inutile dans ce cas. [107]

Toutefois des précautions sont à prendre avec des chiens sourds car ils sont plus sujets à des accidents, en particulier de la voie publique. Parfois ce sont également des chiens plus anxieux ou agressifs qui peuvent mordre sans prévenir. L'éducation et le dressage des chiots sourds sont difficiles et demandent de la patience et de la compréhension de la part du propriétaire. Le recours à des colliers à vibrations est recommandé pour faciliter la prévention des dangers et l'éducation. La surdité unilatérale pose quant à elle peu de problèmes. [271]

L'intérêt du dépistage s'explique surtout par les troubles du comportement que provoque cette affection et les difficultés qu'elle engendre pour le propriétaire. Les animaux atteints de surdité unilatérale ou bilatérale doivent être écartés de la reproduction. Bien que le déterminisme génétique ne soit pas clairement identifié, il convient de tester les chiots de race à risque. [264, 272]

La surdité congénitale est de type sensorineuronale endocochléaire chez le chien. Elle est décrite chez de nombreuses races y compris de Terriers dont le Bull Terrier qui est particulièrement affecté. La suspicion clinique de l'absence d'audition bilatérale se fait dès les premières semaines de vie avec des chiots qui ne répondent pas aux stimuli sonores. En revanche, une surdité unilatérale n'est pas toujours identifiée par le propriétaire. L'examen complémentaire de choix est l'enregistrement des potentiels évoqués auditifs, qui, corrélé à la race et à l'examen clinique permet de confirmer une surdité congénitale héréditaire. L'étiopathogénie de la maladie est incertaine, certains gènes (merle, pie) seraient impliqués ainsi que la pigmentation à dominante blanche des chiens. Le déterminisme génétique de la maladie n'est pas non plus identifié. Le caractère héréditaire de l'affection étant démontré chez plusieurs races, un test de dépistage de PEA est recommandé à 5 semaines pour détecter les surdités congénitales, en particulier unilatérales, ceci afin d'éviter une propagation de l'affection qui peut s'avérer très contraignante pour le propriétaire.

D. Toxicose au cuivre

1. Définitions

La toxicose au cuivre ou hépatite cuprique est une affection héréditaire correspondant à un désordre métabolique responsable d'une accumulation de cuivre dans le foie. Elle est à l'origine de dommages anatomiques et fonctionnels au niveau des hépatocytes et à terme d'une cirrhose du foie. L'affection, découverte en 1975 par Hardy, est présente chez plusieurs espèces dont le chien, le Bedlington Terrier étant la race la plus touchée. La maladie est en effet particulièrement problématique dans cette race compte tenu de sa prévalence et de l'apparition tardive des symptômes qui empêche l'élimination prématurée des individus porteurs ou atteints. [237]

Son homologue chez l'Homme correspond à la maladie de Wilson. Elle est due à une ou plusieurs des 300 mutations qui peuvent affecter le gène ATP7B. Ce gène code pour une ATPase transmembranaire permettant le transfert du cuivre ou son élimination dans les vésicules de sécrétion biliaire. Les lésions chez l'Homme concernent le foie mais aussi l'œil et le système nerveux central. Au vue de l'étendue et de l'importance des symptômes, un traitement médical à vie doit être instauré. [9]

Le cuivre est un oligoélément essentiel. C'est un cofacteur de nombreuses enzymes impliquées dans des réactions d'oxydoréduction. A des concentrations élevées le cuivre est toxique. Les ions cuivre libres ont un effet catalyseur qui aboutit à la formation de radicaux libres. Pour éviter ces phénomènes de toxicité par le cuivre, notre organisme excrète l'excès de cuivre dans la bile. Mais chez certains individus une anomalie génétique rend ce mécanisme déficient, et le cuivre s'accumule dans le foie puis dans d'autres organes. Les individus finissent par atteindre des doses toxiques pour cet oligoélément et on peut voir apparaitre un ensemble varie de symptômes évoluant soit de façon chronique avant que la mort ne survienne, soit de façon aigue et tuant les individus en quelques jours. [101, 286]

2. Epidémiologie

Les intoxications au cuivre à déterminisme génétique rencontrés chez le chien concernent plusieurs races dont le Doberman, le Skye Terrier, le West Highland White Terrier et le Bedlington Terrier [161, 192]. Par la suite, nous développerons la maladie uniquement chez le Bedlington Terrier et nous évoquerons les principales différences avec les autres Terriers.

Chez le Bedlington Terrier, la maladie apparaît entre 2 et 6 ans. Il a été estimé que les prévalences des formes cliniques étaient de 28%, 69% et 34% respectivement en Australie, aux Etats Unis et au Royaume Uni. Le nombre d'animaux porteurs est encore plus élevé. [237]

Il n'y a pas de prédisposition sexuelle mise en évidence pour cette maladie.

3. Etiologie

La toxicose au cuivre est une maladie à transmission autosomique récessive chez le Bedlington Terrier [161]. Elle est héréditaire de mode inconnu chez le West Highland White Terrier (expression incomplète d'un mode mendélien simple ou polygénique à expression variable). Chez le Skye Terrier l'existence d'une dizaine de cas au Royaume Uni suggère une transmission héréditaire également [192].

Jusqu'à récemment, il n'existait pas de test permettant de certifier facilement et de façon fiable qu'un chien était atteint, porteur ou sain. La découverte de la mutation responsable à environ 95% de cette intoxication a entrainé la mise au point de tests génétiques dans différents pays dont la France [101]. La conception de tests diagnostiques a été facilitée par la bonne connaissance de l'étiologie de cette maladie. En effet, l'intoxication au cuivre chez les Bedlington Terriers a été largement étudiée du fait de sa ressemblance avec la maladie de Wilson chez l'Homme et diverses méthodes ont été utilisées pour attester du statut d'un chien :

- Afin d'identifier le marqueur ADN lié au locus de l'affection chez le Bedlington Terrier, une équipe américaine a couplé les résultats de dosage du cuivre après biopsies hépatiques à une analyse de liaison dans un pedigree où des animaux étaient affectés par la maladie. A partir des 213 marqueurs microsatellites de l'étude, un seul (C04107) a été associé à sa ségrégation avec l'hépatite cuprique et a permis en conséquence l'élaboration d'un test indirect permettant de distinguer les chiens homozygotes ou porteurs. La validité de ce marqueur a également dû être prouvée en Europe en montrant qu'il était informatif. Néanmoins, le fait d'avoir recours à un test indirect suppose d'avoir à faire à un pedigree suffisant et il n'est pas possible d'identifier le statut d'un chien s'il n'est pas apparenté à des individus connus. [137, 246, 301]
- Ainsi, l'élaboration d'un test direct, plus fiable, est devenue une priorité. Ceci repose sur l'identification de la mutation causale de l'affection. Une mutation au niveau du gène ATP7B a été reconnue comme la cause la plus fréquente de la maladie de Wilson chez l'Homme. La première ligne de recherche s'est donc orientée vers la correspondance éventuelle de cette mutation chez le chien. Or, en étudiant la colocalisation du gène ATP7B et du marqueur C04107, il a été démontré que la maladie de Wilson n'est finalement pas un homologue de la toxicose cuivrique. En procédant par étapes, différentes études ont permis de localiser le gène de l'hépatite cuprique sur le chromosome 10, puis sur une région de 500 kb. Enfin, l'énumération des différents gènes de cette région et de leurs séquences a permis de mettre en évidence une délétion de 39,7 kb dans l'exon 2 du gène COMMD1 (copper metabolism domain containing 1), anciennement appelé MURR1, dans chacun des allèles des Bedlington Terriers atteints. La mise au point d'un test génétique direct a donc pu être réalisé [101, 289, 290]

- Une nuance est à apporter aux résultats précédents car certains Bedlington Terriers atteints de toxicose cuivrique ont depuis été identifiés sans être homozygotes pour la mutation dans le gène COMMD1 [69]. L'hypothèse alors avancée suggère l'existence d'un second gène inconnu impliqué dans la maladie. Le Kennel Club essaie d'identifier ce nouveau gène ce qui pourrait être un gros progrès pour la population canine dans son ensemble. Rappelons en effet que le West Highland White Terrier et le Skye Terrier souffrent également d'une hépatite cuprique sans que le gène COMMD1 ne semble impliqué. L'existence d'un second gène muté pourrait en être responsable chez ces races. [136]

Le gène COMMD1 délété est à l'origine d'une protéine tronquée et non biologiquement active. Le rôle précis de cette protéine est encore inconnu mais elle serait impliquée dans la régulation du métabolisme du cuivre. Les hépatocytes de foie de Bedlington Terriers atteints contiennent des lysosomes avec une protéine de transport de métaux, une métallothionine, en quantité importante ainsi du cuivre et du zinc de façon significativement augmentée. La concentration en complexe cuivre-métallothionine augmente et l'excès est séquestré dans les lysosomes. La mutation pourrait donc affecter l'affinité du cuivre pour la métallothionine. [170, 294]

Chez le Skye Terrier, le mécanisme supposé à l'origine de l'accumulation de cuivre autour dans les espaces périacinaires correspond à des perturbations dans l'excrétion biliaire à l'origine d'une cholestase intracanaliculaire et de lésions de dégénérescence des hépatocytes [135, 192]. Certains auteurs pensent néanmoins que cette localisation préférentielle du cuivre pourrait indiquer que son accumulation n'est pas secondaire à la cholestase. L'étiologie de cette affection reste donc inconnue mais une hypothèse d'un défaut métabolique héréditaire qui impliquerait des transferts membranaires en région périacinaire a été avancée.

L'étiologie de l'intoxication au cuivre chez le West Highland White Terrier n'a pas encore été déterminée avec précision. [282]

4. Symptômes rapportés par le propriétaire

La symptomatologie est assez frustre en début d'évolution. Quand l'accumulation de cuivre devient importante et que les premiers symptômes apparaissent, le propriétaire rapporte souvent une perte de poids, de l'apathie, de l'anorexie, des vomissements et des douleurs abdominales. C'est donc avant tout la modification du comportement du chien qui devient léthargique ou des dérangements gastriques qui motivent le propriétaire à consulter. [154]

5. Examen clinique

Les signes cliniques sont des signes non spécifiques et peuvent évoluer de façon aiguë ou chronique. Ils apparaissent à partir d'une certaine concentration en cuivre dans le foie, cette valeur étant propre à chaque animal. Le chien affecté ne présente généralement pas de symptômes jusqu'à l'âge de 4 ans ou plus même si le cuivre commence à s'accumuler dès l'âge de 6 mois, le diagnostic est donc souvent tardif. [154, 156]

Le tableau clinique est varié : il peut s'agir de chiens présentant de la faiblesse, de la léthargie, des pyodermites récurrentes, de l'anorexie, des vomissements, une polyuro-polydipsie, une déshydratation ou des dérangements gastriques. L'ictère se développe tard dans la maladie quand il y a une destruction étendue des cellules du foie. L'atteinte hépatique se traduit également par une hépatomégalie présente lors de la palpation abdominale et de l'ascite avec un signe du flot positif. Les chiens atteints peuvent aussi présenter une anémie hémolytique due à l'action toxique du cuivre, que l'animal n'a pas réussi à stocker, sur la membrane plasmatique érythrocytaire. [154]

Globalement, trois formes d'expression clinique peuvent donc être distinguées [144, 286] :

- Forme aiguë : Elle concerne les chiens jeunes adultes de 1 à 5 ans. Ces derniers présentent une hépatite aiguë le plus souvent suite à la survenue d'un stress (mise bas par exemple) avec des symptômes de dépression, de léthargie, d'anorexie et de vomissements. Un ictère persiste plusieurs jours et une anémie sévère se développe parfois suite à une crise hémolytique. La mort peut survenir en 2 à 3 jours, y compris lors de l'instauration d'un traitement.
- Forme chronique : Elle concerne des animaux âgés de 3 à 7 ans Ces derniers présentent des signes d'hépatite chronique, avec des symptômes qui s'installent plus lentement et sont moins sévères, ou à terme de cirrhose. On constate alors une perte de poids, de l'anorexie, de l'ascite, des vomissements, de la diarrhée, une déshydratation, de l'ictère, une anémie voire une encéphalopathie hépatique se traduisant par des convulsions. Une splénomégalie ou une hépatomégalie sont parfois associées. Des dépôts marron de cuivre sur la cornée appelés anneaux de Kayser-Fleisher sont très rarement présents.
- Forme asymptomatique : Les animaux sont affectés, mais ne développent pas de symptômes. Dans ce cas, seuls les tests biochimiques et la biopsie hépatique permettent de détecter l'intoxication cuivrique.

Le West Highland White Terrier et le Skye Terrier présente une intoxication au cuivre qui ressemble à celle du Bedlington Terrier sur le plan clinique. [192, 282]

6. Examens complémentaires

Bien que la symptomatologie soit peu spécifique, l'épidémiologie et l'examen clinique d'un Bedlington Terrier atteint de toxicose cuprique permettent souvent d'établir un diagnostic. Plusieurs examens complémentaires peuvent être envisagés pour confirmer la suspicion clinique dont des analyses biochimiques, une échographie abdominale, des biopsies hépatiques ou encore un test génétique.

Précisons également, qu'à l'occasion d'une laparotomie ou d'un examen nécropsique sur un animal à un stade avancé de la maladie, le foie a un aspect typique d'une cirrhose post-nécrotique : il apparaît petit, déformé et nodulaire. [154]

a. Analyses biochimiques

Diagnostiquer la maladie à partir d'analyses biochimiques sur prise de sang n'est pas toujours évident car il n'y a pas toujours de corrélation entre la maladie et les résultats obtenus. Il faut donc toujours inclure ces examens dans une démarche clinique.

Les PAL et les γGT sont des marqueurs assez sensibles d'un défaut d'excrétion biliaire alors que les ALAT sont des marqueurs de lésions cellulaires. Ces paramètres augmentent de façon significative lors de toxicose cuivrique mais cela n'intervient que tardivement dans l'évolution de la maladie et ils ne peuvent pas être considérés comme spécifiques : on ne peut donc pas avoir un diagnostic précoce et de certitude. De même une augmentation tardive du taux de bilirubine totale peut être constatée. Très tardivement dans l'évolution de la maladie on observe une diminution des concentrations en prothrombine et en albumine plasmatique. Une augmentation de la quantité de cuivre ou de la céruloplasmine oxydase dans le sang est parfois remarquée mais ceci n'est pas spécifique. [154, 156]

La concentration urinaire en cuivre augmente de façon significative chez les individus atteints par la maladie. [294]

Une anémie sévère est notée sur la numération hématologique lors de forme aiguë.

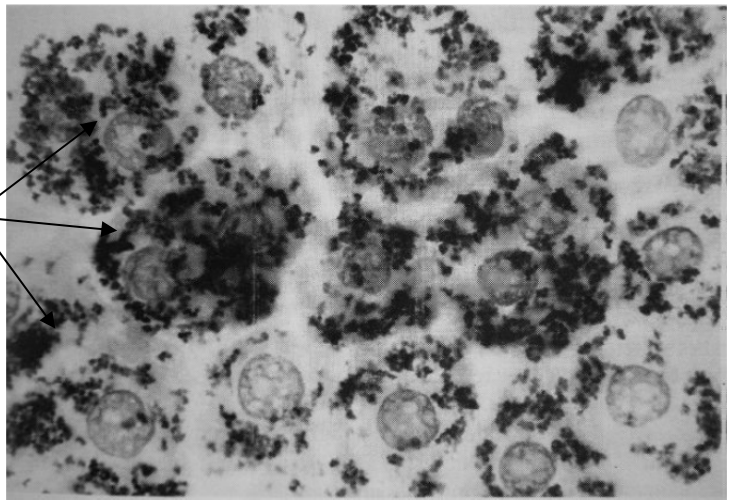
b. Cytoponctions échoguidées [91, 276]

La réalisation d'un examen cytologique se fait à partir d'une ponction de foie réalisée à l'aiguille fine au niveau du 11ème espace intercostal à la jonction costochondrale et du côté droit de l'animal, sous échoguidage préférentiellement et sous sédation. L'échographie est utile pour évaluer le stade ou l'évolution de la maladie. Lors de cirrhose, elle met en évidence un foie de taille diminuée, aux bords irréguliers, une augmentation de l'échogénicité due à la fibrose et des lésions focales correspondant à des nodules régénératifs. Les risques d'hémorragies, de péritonite et liés à la sédation sont très réduits.

Une fois l'échantillon prélevé étalé sur lame, des marqueurs spécifiques du cuivre peuvent être employés. Il est nécessaire d'observer l'aspect des hépatocytes et des granules marron en coloration à l'hémalun-éosine correpondant au cuivre sont recherchés (Figure 50).

Figure 49 : Visualisation d'un frottis réalisé après une cytoponction hépatique chez un Bedlington Terrier présentant un stade avancé de la maladie. [276]

Granules, présents dans les hépatocytes, contenant du cuivre colorés à l'hémalun-éosine



Cette méthode est donc peu dangereuse pour l'animal, mais les risques de passer à côté des lésions recherchées, notamment en début d'évolution de la maladie, sont plus élevés qu'avec la réalisation de biopsies hépatiques. Des faux négatifs sont donc possibles compte tenu du peu de matière recueillie. Les dosages en cuivre ne pourront pas être effectués non plus pour cette même raison.

Au microscope électronique à transmission, le foie présente de nombreux corps irréguliers denses aux électrons que sont les lysosomes ainsi que des vacuoles nucléaires dans les hépatocytes. [156]

c. Biopsies hépatiques

La réalisation de biopsies hépatiques est une méthode invasive qui présente certains risques. Elle peut être réalisée par laparotomie ou le plus souvent par échoguidage. Ces deux méthodes se font sous anesthésie générale sur des chiens âgés de plus d'un an. Un bilan des temps de coagulation est systématiquement proposé avant les biopsies de foie. Le prélèvement permet de réaliser un dosage du cuivre et un examen histopathologique.

i. Dosage tissulaire du cuivre

La plupart des laboratoires demandent au moins un gramme de foie pour faire l'analyse quantitative du cuivre par spectrophotométrie d'absorption moléculaire. Un chien est considéré comme sain si sa concentration hépatique en cuivre est inférieure à 375 µg/g (400 µg/g dans certaines publications) et qu'il est atteint si elle dépasse 1000 µg/g. Entre ces deux valeurs on ne peut pas conclure car certains chiens sains ont physiologiquement des taux dépassant 375 µg/g alors que, chez des chiens atteints, la concentration hépatique en cuivre peut-être inférieure à 1000 µg/g. Dans tous les cas, il faut associer ce dosage à l'observation de lésions hépatiques à l'examen histopathologique afin de déterminer l'étendue des lésions et le pronostic. Il est important de préciser que chez le Bedlington Terrier, la concentration en cuivre du foie augmente physiologiquement avec l'âge. [69, 101, 137, 286]

Chez le Skye Terrier, les taux de cuivre hépatique sont rarement aussi élevés et ne sont pas utilisés pour diagnostiquer l'affection. L'examen histopathologique est privilégié dans ce cas. [135]

Chez le West Highland White Terrier également, l'affection n'entraine pas une aussi forte accumulation hépatique en cuivre que celle du Bedlington Terrier et la quantité de cuivre accumulé ne peut pas être reliée à l'âge. [282]

ii. Examen histopathologique

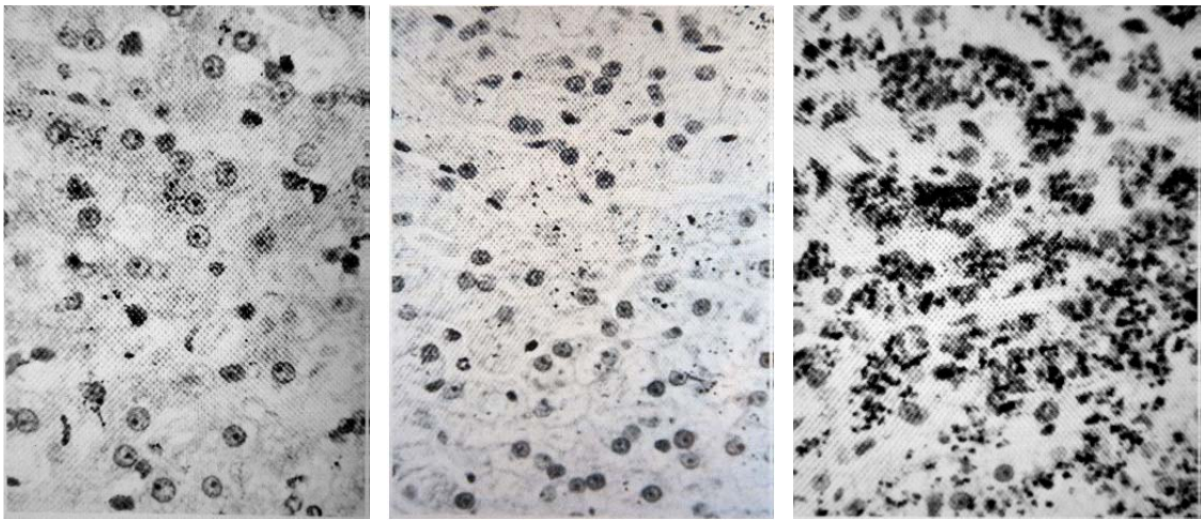
Des colorations simples comme l'hémalun-éosine permettent d'observer les lésions au niveau des hépatocytes. On note une hépatite progressive chronique avec des infiltrations par des neutrophiles ou des lymphocytes ainsi que de la fibrose au niveau des zones portales et périportales des lobules. Des zones de nécrose sont parfois remarquées. Les hépatocytes, d'abord ceux centrolobulaires puis, quand la maladie évolue, ceux périportaux, apparaissent gorgés et leur cytoplasme contient des granules (corps denses et de forme irrégulière) réfractants, qui apparaissent marron quand ils sont colorés à l'hémalun-éosine. Ces granules sont des lysosomes dont la couleur est due à la présence de lipofuscine. [91, 154, 286]

L'analyse histologique permet finalement de classer l'affection en 4 stades en fonction des lésions observées : accumulation de granules hépatocytaires en région centrolobaire, hépatite focale, hépatite chronique ou cirrhose. [286]

Chez le West Highland White Terrier, les stades sont légèrement différents : foie normal, granules de cuivre, hépatite multifocale ou cirrhose. Dans cette race, il n'y a pas de corrélation entre l'histologie et la quantité de cuivre dans le foie et il n'y a pas d'augmentation progressive du cuivre dans le foie avec l'âge. Ajouté à cela, le foie ne présente, à aucun stade, de nécrose parcellaire comme on peut en retrouver dans le foie de chiens Bedlington Terriers [13].

Le recours à des colorations ciblant le cuivre est également utile. Les colorants utilisables sont par ordre de sensibilité décroissante le « Timm's silver sulfide », l'acide rubéanique et la rhodanine. Avec l'acide rubéanique le cuivre apparaîtra sous la forme de précipités noirs, granuleux et fins. La rhodanine donnera un précipité rouge orangé en présence de cuivre. Ce marquage sera associé à l'attribution d'un grade entre 0 et 5 en fonction de la quantité de précipités dans le cytoplasme des hépatocytes et des monocytes-phacocytes. La figure 50 présente différents grades obtenus par marquage à la rhodanine. L'orcéine est aussi un colorant utilisable pour détecter le cuivre. [154, 162, 192, 276]

Figure 50 : Marquage à l'aide de la rhodanine d'échantillons de foie de Bedlington Terriers atteints d'intoxication au cuivre, avec de gauche à droite : grade 3, 4 et 5. [162]



On observe la présence de nombreux granules contenant du cuivre, présents dans le cytoplasme des hépatocytes et marqués par la rhodanine, permettant de déterminer différents grades de l'affection.

d. Tests génétiques

Nous envisagerons ici l'utilisation du test génétique direct basé sur l'identification récente de la mutation du gène COMMD1 chez le Bedlington Terrier. Les tests indirects, initialement commercialisés dans plusieurs pays sont moins fiables et nécessitent une connaissance du pedigree de l'animal à tester. En France, Genindexe est le laboratoire commercialisant le test ADN de la toxicose au cuivre.

De nombreuses études et publications ont débouché sur l'élaboration de ce test génétique, particulièrement important pour la préservation de la race Bedlington Terrier et ce pour deux raisons [237] :

- Du fait de la forte prévalence de la maladie et du faible effectif constituant la race, il faut éliminer progressivement de la reproduction les animaux atteints, puis les porteurs afin de réduire la prévalence de la maladie. Si un retrait brutal de tous les animaux porteurs ou malades était réalisé, la race n'y survivrait peut être pas.
- Les chiens ont souvent été mis à la reproduction avant l'apparition des signes cliniques (entre 2 et 6 ans) et ont donc pu transmettre l'allèle muté à leur descendance. De plus les animaux porteurs ne présentent pas de symptômes d'où l'intérêt de mettre au point un test diagnostique pouvant être réalisé très tôt dans la vie de l'animal et détectant les chiens porteurs.

Rappelons qu'il existe de rares cas où des Bedlington Terriers présentent des signes d'hépatite cuivrique et dont le test ADN détermine un statut sain de l'animal. Dans ce cas, il faut se fier à la clinique car il existe certainement une seconde mutation, autre que la délétion identifiée du gène COMMD1, impliquée dans l'affection. En conséquence, une des limites du test est qu'il ne permet donc pas d'identifier à 100% un individu atteint ou porteur. Le recours aux autres examens complémentaires est envisageable dans ce cas. [136]

7. Diagnostic différentiel

Le diagnostic différentiel doit inclure toutes les causes d'hépatopathies ce qui comprend les hépatopathies vacuolaires ou de surcharge, les hépatites infectieuses, médicamenteuses, parasitaires ou toxiques, les néoplasies etc. La toxicose au cuivre est l'hypothèse à privilégier sur un Bedlington Terrier ou un West Highland White Terrier jeune ou d'âge moyen lors de suspicion clinique d'atteinte hépatique.

8. Pronostic et traitement

Le pronostic est sombre dans les formes aiguës et il reste réservé pour les autres formes chez le Bedlington Terrier où l'évolution vers la cirrhose est en effet systématique à long terme. Le pronostic reste réservé chez le West Highland White Terrier et le Skye Terrier. [136, 192]

Le traitement est à vie. La maladie étant liée à une surcharge cuprique chez le Bedlington Terrier, le traitement étiologique consiste à diminuer l'absorption de cuivre par l'animal. Trois solutions sont envisageables [294] :

- Limiter les apports alimentaires en cuivre : Il s'agit surtout d'éviter ou de retarder la maladie. Les besoins minimum d'un chien adulte à l'entretien en cuivre sont évalués à 3 mg/kg de matière sèche. Cela passe par une alimentation spécifique avec des gammes préservant le foie et contrôlant la teneur en cuivre. On peut citer par exemple Hill's Science Diet u/d ou l/d, Royal Canin Hepatic ou Natural Fit qui a développé une gamme de croquettes adaptée aux Bedlington Terriers. La réalisation d'une ration ménagère est aussi possible mais plus complexe.

- Augmenter l'excrétion du cuivre : Pour cela on utilise des chélateurs du cuivre qui permettent de réduire progressivement la concentration hépatique en cuivre comme la D-pénicillamine ou la 2,3,2-tétramine moins toxique.
- Diminuer l'absorption intestinale du cuivre : L'utilisation d'acétate de zinc, chélateur du cuivre également, permettrait de complexer le cuivre qui reste piéger dans les cellules intestinales.

Chez les autres races, l'utilisation d'agents chélateurs ne se justifie pas dans tous les cas sachant que les concentrations hépatiques en cuivre sont rarement très élevées. [192]

Un traitement symptomatique peut être envisagé lors de troubles gastriques associés, de déshydratation etc. L'utilisation d'anti-inflammatoires dans les cas d'hépatites chroniques permet de diminuer les signes cliniques. Enfin le recours à des agents hépatoprotecteurs et choléritiques tels que l'acide ursodéoxycholique est indiqué. La vitamine E étant une molécule antioxydante, elle permet d'éviter l'aggravation des symptômes par action de radicaux libres dus au cuivre [237]

L'intoxication au cuivre, fatale chez le Bedlington Terrier, est une maladie génétique à déterminisme autosomique récessif qui ressemble par de nombreux aspects à la maladie de Wilson chez l'Homme. Elle provient d'une non excrétion du cuivre qui est alors stocké par l'organisme, en grande partie dans le foie. Cette accumulation du cuivre est responsable de dégâts tissulaires importants du fait de sa toxicité : on observe ainsi des signes d'hépatite chronique et parfois d'anémie hémolytique ainsi que tout un cortège de symptômes non spécifiques. Ces signes cliniques apparaissent à l'âge adulte alors que les chiens ont déjà été mis à la reproduction. La maladie est ainsi transmise de façon involontaire par les éleveurs et cela d'autant plus que le caractère récessif de l'intoxication est responsable de la présence de nombreux animaux porteurs, asymptomatiques. L'utilisation de dosage du cuivre hépatique et des résultats d'histologie à partir de biopsies ont longtemps été les seuls moyens de diagnostiquer avec certitude les chiens atteints mais le portage ne pouvait pas être objectivé par ces méthodes. Un test génétique direct basé sur l'identification de la mutation responsable de la toxicose au cuivre a vu le jour depuis. Néanmoins, des recherches sont encore en cours afin d'identifier un autre gène incriminé dans la maladie, à l'origine de la non détection de rares individus atteints par le test génétique commercialisé. Le traitement de l'intoxication est un traitement à vie qui passe par une alimentation spécifique et l'administration d'agents chélatant le cuivre. Il ne guérit pas et ne retarde efficacement les effets de l'accumulation du cuivre que s'il est commencé avant l'apparition de dégâts tissulaires important. L'éradication de cette maladie, au sein de la race, passe par un raisonnement des accouplements, ceci étant possible si le statut des chiens est déterminé avant leur mise à la reproduction.

3ème PARTIE : SYNTHESE DES AFFECTIONS HEREDITAIRES OU A PREDISPOSITIONS RACIALES PAR RACE DE TERRIER

Dans cette dernière partie, nous énumérons pour chacune des 34 races de Terriers du groupe 3 les différentes affections héréditaires ou à prédispositions raciales rapportées dans la littérature. Le déterminisme génétique, s'il est connu ou supposé (indiqué par un point d'interrogation) est indiqué. Lorsqu'un test génétique est disponible pour une maladie et une race, le titre de l'affection apparait en gras.

Cette synthèse a été réalisée à partir des bases de données génétiques fournies par les bases de données OMIA et IDID ainsi que des ouvrages regroupant les prédispositions raciales de Gough et Bell. Les données déjà détaillées auparavant ont également été intégrées. De nombreuses informations sont issues de sites universitaires (Cambridge, Sydney) ou ouvrages internationaux, ainsi il est possible que les affections citées pour chaque race n'aient pas toutes été répertoriées en France. [29, 115, 157, 223]

Dans la mesure du possible, la fréquence de la maladie au sein de la race a été mentionnée. Les données orthopédique et cardio-vasculaires sont fournies en partie par l'OFA (Orthopedic Foundation for Animals) et celles oculaires par les résultats d'une étude du CERF (Canine Eye Registration Foundation) menée de 2000 à 2005. Les informations concernant l'hypothyroïdie s'appuient sur les tests réalisés au Michigan State University pour le dosage des autoanticorps thyroïdiens. Les autres informations sont données par des études américaines (Health Survey) qui seront mentionnées ou reposent sur des publications. Le symbole OR est utilisé pour « Odds Ratio » qui se définit ici comme le rapport de la cote d'une affection dans une race, avec la cote de la même affection au sein du reste des autres races canines.

I. AIREDALE TERRIER

Une partie des données de fréquences sont issues de l'étude « Airedale Terrier Health Survey 2000-2001 ».

AFFECTION	DETERMINISME GENETIQUE FREQUENCE
Dysplasie coxo-fémorale Dysplasie du coude	Polygénique, 11,4% Polygénique, 11%
Dystrophie lipidique cornéenne Cataracte Atrophie progressive de la rétine Dysplasie rétinienne Distichiasis Entropion	Autosomique récessif liée à l'X ? 6,94%-8,3% Autosomique récessif, 1,83% 2,89% + 0,58% 5,20% Polygénique ?
Dermatite atopique Alopécie saisonnière des flancs Dysplasie folliculaire Démodécie	
Hémophilie B Maladie de Von Willebrand de type I **Déficit en facteur VII** Anémie hémolytique autoimmune Thrombocytopénie autoimmune	Autosomique récessif lié à l'X Autosomique récessif Autosomique récessif 2,3%, OR=45,3 1,5%
Cardiomyopathie dilatée	1,4%
Epilepsie héréditaire Abiotrophie cérébelleuse	2,3% 7,5%
Hypothyroïdie (thyroïdite autoimmune)	8,8% positifs aux auto-anticorps thyroïdiens
Carcinome transitionnel de la vessie Carcinome pancréatique	
Mélanomes	4%

II. AMERICAN STAFFORDSHIRE TERRIER

AFFECTION	DETERMINISME GENETIQUE FREQUENCE
Dysplasie coxo-fémorale Dysplasie du coude Rupture du ligament croisé crânial	Polygénique, 25,7% Polygénique, 18%
Cataracte Atrophie progressive de la rétine Dysplasie rétinienne Distichiasis Persistance du vitré primaire hyperplasique	Autosomique récessif ? 1,39% Autosomique récessif ? 2,14% 5,52%
Sténose pulmonaire, sténose aortique sous valvulaire, prolapse de la valve mitrale	Polygénique, 1,4%
Abiotrophie cérébelleuse Dystrophie musculaire/Myotonie	Autosomique récessif
Surdité congénitale	
Hypothyroïdie (thyroïdite autoimmune) **Hyperuricosurie**/Urolithiases d'urate	14,6% positifs aux auto-anticorps thyroïdiens Autosomique récessif, 3.17% de porteurs
Kératose actinique Carcinome gastrique	

III. AUSTRALIAN SILKY TERRIER

Une partie des données de fréquences sont issues de l'étude « Silky Terrier Club of America Health Survey 2002 ».

AFFECTION	DETERMINISME GENETIQUE FREQUENCE
Luxation de la rotule Maladie de Legg Perthes Calve	Polygénique, 1,6% Polygénique, 0,8%
Cataracte **Atrophie progressive de la rétine** Dysplasie rétinienne Dégénérescence du vitré	4,2%-9,94% Autosomique récessif 1,24% 1,24% 2,48%
Alopécie des robes diluées Dermatite à Malassezia	
Epilepsie idiopathique Glucocérébrosidose Leucodystrophie spongiforme	0,8%
Shunt porto-systémique Hyperadrénocorticisme Diabète sucré Hypothyroïdie (thyroïdite auto-immune)	0,4%, OR=3,76 0,9%, OR=2,17 3% positifs aux auto-anticorps thyroïdiens
Urolithiases à cystine	
Collapse trachéal	OR=3,53

IV. BEDLINGTON TERRIER

Une partie des données de fréquences sont issues de l'étude « Bedlington Terrier Club of America Health Survey 2003-2004 ».

AFFECTION	DETERMINISME GENETIQUE FREQUENCE
Dysplasie coxo-fémorale Luxation de la rotule	Polygénique Polygénique, 12,3%
Cataracte Dysplasie rétinienne Dystrophie cornéenne Distichiasis Entropion	8,41% Autosomique récessif 1,08% 4,96%-20% Polygénique ? 1,1%
Dermatite allergique	2,7%
Souffle cardiaque/Maladie valvulaire	3,1%
Epilepsie idiopathique	2.4%
Surdité congénitale	3,3%
Toxicose au cuivre Hyperadrénocorticisme Insuffisance du pancréas exocrine Hypothyroïdie (thyroïdite autoimmune)	Autosomique récessif, 11 à 57% d'affectés, 43 à 69% de porteurs 1,6% 8,9% 4,3% positifs aux auto-anticorps thyroïdiens

V. BORDER TERRIER

AFFECTION	DETERMINISME GENETIQUE FREQUENCE
Dysplasie du coude Maladie de Legg Perthes Calve Luxation de la rotule	Polygénique, 4,4% Polygénique, 3,6% Polygénique, 3,3%
Cataracte Dysplasie rétinienne	3,26%
Souffle cardiaque Sténose pulmonaire, sténose aortique, défaut du septum ventriculaire, dysplasie de la valve mitrale, tétralogie de Fallot	41% avec grade II/VI
Syndrome des crampes épileptoïdes	Autosomique récessif
Dysplasie rénale	
Diabète sucré Hypothyroïdie (thyroïdite autoimmune)	OR=2,4 2,4% positifs aux auto-anticorps thyroïdiens

VI. BULL TERRIER

Une partie des données de fréquences sont issues de l'étude « Bull Terrier Club of America Health Survey 1997 ».

AFFECTION	DETERMINISME GENETIQUE FREQUENCE
Dysplasie coxo-fémorale Luxation de la rotule	Polygénique, 6,7% Polygénique, 2,1%
Luxation primaire du cristallin Cataracte Dysplasie rétinienne Dégénérescence du vitré Ectropion Entropion Luxation de la glande de la membrane nictitante Kératoconjonctivite sèche	Autosomique récessif, 5,88%, OR=65,88 3,92% 1,96% 1,96% Polygénique ? Polygénique ?
Acrodermatite létale Dermatite atopique Démodécie Kératose actinique Ichtyose ? Dermatose répondant au zinc Syndrome de Waardenburg-Klein	0,81% 25,56% OR=2,14 Autosomique dominant à pénétrance incomplète
Hémophilie B Maladie de Von Willebrand de type III	Autosomique récessif lié à l'X
Sténose aortique Sténose valvulaire mitrale/ Obstruction de la chambre de chasse du ventricule gauche	Polygénique ?
Tournis Epilepsie partielle	18,05% (tail chasing), 17,75% (spinning)
Surdité congénitale	19,9 % des Bull Terriers blancs 1,3% des Bull Terrier colorés
Néphropathie héréditaire Polykystose rénale	Autosomique dominant Autosomique dominant OR=8,16 d'avoir une affection rénale
Hypothyroïdie (thyroïdite auto-immune)	7% positifs aux auto-anticorps thyroïdiens

VII. CAIRN TERRIER

Une partie des données de fréquences sont issues de l'étude « Cairn Terrier Club of America Health Survey 2005 ».

AFFECTION	DETERMINISME GENETIQUE FREQUENCE
Maladie de Legg Perthes Calve Luxation de la rotule Ostéopathie cranio-mandibulaire	Polygénique, OR=17,9 Polygénique, 3,2% Autosomique récessif, 0,9%
Cataracte Luxation primaire du cristallin Mélanose oculaire/Glaucome Dysplasie rétinienne	4,14% Autosomique récessif Autosomique dominant? 1,82% AR ?
Dermatite atopique Dermatite séborrhéique Ichtyose non épidermolytique	2,6%, OR=1,67 OR=1,24
Anémie hémolytique à médiation immune **Déficit en pyruvate kinase** Hémophilie A Hémophilie B	OR=5,3 Autosomique récessif Autosomique lié à l'X Autosomique lié à l'X
Leucodystrophie à cellules globoïdes Neuronopathie progressive Dégénérescence neuronale systémique chromatolytique Galactocérébrosidose	Autosomique récessif 0,1%
Polykystose rénale et hépatique Urolithiases d'oxalate	Autosomique récessif ?
Shunt porto-systémique / Dysplasie microvasculaire hépatoportale Diabète sucré Hyperadrénocorticisme	Polygénique ou monogénique à expression variable, 0,9%, OR=10,7 OR=6,5 OR=2,32
Fibrose pulmonaire interstitielle chronique	
Sertolinome Adénocarcinome gastrique	

VIII. DANDIE DINMONT TERRIER

AFFECTION	DETERMINISME GENETIQUE FREQUENCE
Shunt porto-systémique Hyperadrénocorticisme	1,6%
Distichiasis Cataracte Dystrophie cornéenne Luxation primaire du cristallin Glaucome	5,66% 5,66% 1,89%
Urolithiases d'oxalate	

IX. ENGLISH TOY TERRIER

Cette race est issue du Manchester Terrier. Les données la concernant ont été issues en partie du club de race English Toy Terrier (Black and Tan). Les différentes affections rapportées sont la luxation de la rotule, la maladie de Legg Perthes Calve, la surdité congénitale, la cataracte, la luxation primaire du cristallin et la maladie de Von Willebrand de type I. [89]

X. FOX TERRIER A POILS DURS

AFFECTION	DETERMINISME GENETIQUE FREQUENCE
Dysplasie coxo-fémorale	Polygénique, 4,6% OFA
Cataracte **Luxation primaire du cristallin** Glaucome primaire	7,55% Autosomique récessif 2,28%, OR=5,47
Démodécie	
Hémophilie B	Autosomique récessif lié à l'X
Sténose pulmonaire Endocardiose mitrale	Polygénique ? Polygénique ?
Mégaœsophage primaire **Myélopathie dégénérative**	 Autosomique récessif
Surdité congénitale	
Cystinurie	

XI. FOX TERRIER A POILS LISSES

AFFECTION	DETERMINISME GENETIQUE FREQUENCE
Dysplasie coxo-fémorale Luxation de la rotule	Polygénique, 12,2% Polygénique, 2%
Cataracte Dégénérescence du vitré Luxation primaire du cristallin Glaucome	11,70% 2,83% Autosomique récessif
Sténose pulmonaire Endocardiose mitrale	Polygénique ? Polygénique ?
Myasthénie grave congénitale	Autosomique récessif
Surdité congénitale	
Cystinurie	
Ataxie héréditaire	Autosomique récessif ?

XII. FOX TERRIER TOY

AFFECTION	DETERMINISME GENETIQUE FREQUENCE
Luxation de la rotule	Polygénique, 4,2%
Luxation primaire du cristallin Cataracte	Autosomique récessif, 28% de porteurs, 2% d'affectés 3,78%
Démodécie	
Surdité congénitale	
Hypothyroïdie congénitale avec goitre	Autosomique récessif

XIII. IRISH GLEN OF IMAAL TERRIER

AFFECTION	DETERMINISME GENETIQUE FREQUENCE
Dysplasie coxo-fémorale Dysplasie du coude	Polygénique, 30% Polygénique, 16,2%
Atrophie progressive de la rétine Cataracte Distichiasis	Autosomique récessif, 4,14% 3,31% 4,13%
Sténose aortique	

XIV. IRISH SOFT COATED WHEATEN TERRIER

Une partie des données de fréquences sont issues de l'étude « Soft Coated Wheaten Terrier Club of America General Health Survey 2000 ».

AFFECTION	DETERMINISME GENETIQUE FREQUENCE
Dysplasie coxo-fémorale Dysplasie du coude Luxation de la patella	Polygénique, 4,8% Polygénique, 9,2% Polygénique, 4%
Cataracte Distichiasis Dysplasie rétinienne Hypoplasie du nerf optique	2,4% 1,20%
Dermatite atopique Syndrome de Ehlers-Danlos	OR=1,34 Autosomique dominant ?
Myélopathie dégénérative	Autosomique récessif
Dysplasie rénale Néphropathie avec perte de protéines Uretères ectopiques	Autosomique récessif ? 2,7%
Entéropathie avec perte de protéines	2,6%
Hypoadrénocorticisme	
Réversion du sexe XX	Autosomique récessif ?

XV. IRISH TERRIER

AFFECTION	DETERMINISME GENETIQUE FREQUENCE
Atrophie progressive de la rétine Distichiasis Cataracte	Autosomique récessif ?
Hyperkératose naso-plantaire	Autosomique récessif
Dystrophie musculaire/Myopathie	Autosomique lié à l'X
Cystinurie	
Mélanome	

XVI. JACK RUSSELL TERRIER

AFFECTION	DETERMINISME GENETIQUE FREQUENCE
Maladie de Legg Perthes Calve Luxation de la rotule	
Cataracte **Luxation primaire du cristallin** Syndrome Vogt-Koyanagi-Harada	Autosomique récessif, 3% d'affectés, 36% de porteurs
Ichtyose non épidermolytique Dermatite à Malassezia Dysplasie folliculaire	Autosomique récessif
Déficit en facteur X Hémophilie B	
Myasthénie grave congénitale Ataxie héréditaire/Neuromyotonie/ Myokimie	Autosomique récessif ?
Surdité congénitale	
Hyperuricosurie/Urolithiases d'urate	Autosomique récessif
Shunt porto-systémique Hypercorticisme pituitaire Diabète sucré	
Fibrose pulmonaire interstitielle chronique	
Syndrome d'immunodéficience combinée sévère	Autosomique récessif

XVII. JAGDTERRIER

Chez le JagTerrier, les affections suivantes sont rapportées : luxation de la rotule, luxation du coude (NUPA), cataracte, distichiasis, **luxation primaire du cristallin**, maladie de Von Willebrand, hypothyroïdie.

XVIII. KERRY BLUE TERRIER

Une partie des données de fréquences sont issues de l'étude « Kerry Blue Terrier Foundation Health Survey 2004 ».

AFFECTION	DETERMINISME GENETIQUE FREQUENCE
Dysplasie de la hanche Dysplasie du coude (NUPA)	Polygénique, 5,9% Polygénique, 5%
Cataracte Distichiasis Dégénérescence du vitré Entropion Kératoconjonctivite sèche Luxation primaire du cristallin	3,52%-4,7% 1,32% 3,4%
Hyperkératose naso-plantaire Kystes sébacés	Autosomique récessif ? 22,7%
Persistance du canal artériel	
Déficit en facteur XI **Von Willebrand de type I** Anémie hémolytique Thrombocytopénie	Autosomique récessif Autosomique récessif
Abiotrophie cérébelleuse **Myélopathie dégénérative**	Autosomique récessif ? Autosomique récessif, 2,18% d'affectés, 44% de porteurs, 12% d'homozygotes à risque
Inversion sexuelle XX	

XIX. LAKELAND TERRIER

AFFECTION	DETERMINISME GENETIQUE FREQUENCE
Maladie de Legg Perthes Calve	Polygénique
Cataracte Luxation primaire du cristallin Distichiasis Glaucome primaire	7,46%
Communication interventriculaire	

XX. MANCHESTER TERRIER

Une partie des données de fréquences sont issues de l'étude « American and Canadian Manchester Terrier Club Health and Genetics Survey 2002 ».

AFFECTION	DETERMINISME GENETIQUE FREQUENCE
Maladie de Legg Perthes Calve	Polygénique 1,17%
Cataracte Luxation primaire du cristallin Atrophie progressive de la rétine Glaucome	1,36%-3,81% Autosomique récessif ?
Alopécie saisonnière des flancs Syndrome d'Ehlers-Danlos Démodécie	2,53% OR=10,55 Autosomique dominant ? 2,53%
Maladie de Von Willebrand de type I Hémophilie A	2,72% 37% de porteurs et 4% d'affectés (VetGen) Autosomique récessif lié à l'X
Cardiomyopathie juvénile	
Surdité congénitale	
Hypothyroïdie (thyroïdite autoimmune) Diabète sucré	8,9% positifs aux auto-anticorps thyroïdiens OR=8,81

XXI. NORFOLK TERRIER

AFFECTION	DETERMINISME GENETIQUE FREQUENCE
Dysplasie coxo-fémorale Luxation de la rotule	Polygénique, 33,1% Polygénique, 6,4%
Cataracte Luxation primaire du cristallin Glaucome primaire Atrophie progressive de la rétine Hypoplasie du nerf optique Dysplasie rétinienne	3,38% 2,70% 1,01%
Ichtyose épidermolytique	Autosomique récessif
Endocardiose mitrale	
Shunt porto-systémique congénital	

XXII. NORWICH TERRIER

Une partie des données de fréquences sont issues de l'étude « Norwich Terrier General Health Survey 2003 ».

AFFECTION	DETERMINISME GENETIQUE FREQUENCE
Dysplasie coxo-fémorale Luxation de la rotule	Polygénique, 13,1% Polygénique, 3,6%-4,5%
Cataracte Luxation primaire du cristallin Glaucome Dystrophie lipidique cornéenne	2,26%-10,5% 0,93%
Dermatite atopique	6%
Epilepsie idiopathique/Syndrome de crampe épileptoïde canine	9,9%
Surdité congénitale	3,6%
Shunt porto-systémique congénital Hypothyroïdie	 2,8%
Collapse trachéal	2,1%

XXIII. PARSON RUSSELL TERRIER

AFFECTION	DETERMINISME GENETIQUE FREQUENCE
Dysplasie coxo-fémorale Maladie de Legg Perthes Calve Dysplasie du coude Luxation de la rotule	Polygénique, 4% Polygénique, 3% Polygénique, 2,7% Polygénique, 0,8%
Luxation primaire du cristallin Cataracte Distichiasis Glaucome primaire	Autosomique récessif, 23% de porteurs, 1% d'affectés, OR=9,03 Polygénique, 3,78% 2,42% 1,37%
Dermatite à Malassezia	
Anémie hémolytique autoimmune	
Sténose pulmonaire	
Ataxie héréditaire Myasthénie grave	
Surdité congénitale	16,1%
Hyperuricosurie/Urolithiases d'urate Shunt porto-systémique	Autosomique récessif, 7,75% de porteurs OR=8,5
Syndrome d'immunodéficience combinée sévère	Autosomique récessif

XXIV. SCOTTISH TERRIER

Une partie des données de fréquences sont issues de l'étude « Scottish Terrier Club of America Health Survey 2005 ».

AFFECTION	DETERMINISME GENETIQUE FREQUENCE
Dysplasie coxo-fémorale Luxation de la rotule Ostéopathie cranio-mandibulaire	Polygénique, 15,8% Polygénique, 6,9% Autosomique récessif
Cataracte Luxation primaire du cristallin Distichiasis Dégénérescence du vitré Dysplasie rétinienne Dystrophie cornéenne	1,4%-6,99% 1,08% 2,15% 1,61% 1,08%
Démodécie Dermatite atopique Alopécie saisonnière des flancs Vasculopathie familiale	1,1%, OR=1,73 1,4% Autosomique dominant ?
Maladie de Von Willebrand de type III Hémophilie B	Autosomique récessif, 10% de porteurs, 0,2% d'affectés (VetGen) Autosomique lié à l'X
Crampe du Scottish Terrier Abiotrophie cérébelleuse Myasthénie grave acquise Epilepsie idiopathique Leucodystrophie fibrinoïde	Autosomique récessif, 1,2% Autosomique récessif ? 1,6% 2,1%
Surdité congénitale	
Hyperadrénocorticisme Syndrome hépatocutané	3,5%, OR=3,97
Cystinurie	
Mélanome Carcinome transitionnel de la vessie	 4,6%

XXV. SEALYHAM TERRIER

AFFECTION	DETERMINISME GENETIQUE FREQUENCE
Cataracte **Luxation primaire du cristallin** Atrophie progressive de la rétine Dysplasie rétinienne avec décollement de rétine Distichiasis Dégénérescence du vitré	3,57% Autosomique récessif, 1,79%, 38% de porteurs, 5% d'affectés Autosomique récessif, 2,98% 3,57% 1,90%
Dermatite atopique Syndrome de Waardenburg-Klein	 Autosomique dominant à pénétrance incomplète
Hémophilie B	
Surdité congénitale	

XXVI. SKYE TERRIER

AFFECTION	DETERMINISME GENETIQUE FREQUENCE
Dysplasie du coude	Polygénique
Luxation primaire du cristallin Distichiasis Glaucome	
Myasthénie grave	
Uretères ectopiques	
Toxicose au cuivre Hypothyroïdie (thyroïdite autoimmune)	 16,99% positifs aux auto-anticorps thyroïdiens

XXVII. STAFFORDSHIRE BULL TERRIER

AFFECTION	DETERMINISME GENETIQUE FREQUENCE
Dysplasie coxo-fémorale Dysplasie du coude	Polygénique, 17,4% Polygénique, 16,4%
Cataracte héréditaire Distichiasis Persistance du vitré primaire hyperplasique	Autosomique récessif, 2,05% 10,25%
Dermatite atopique Démodécie Dysplasie folliculaire	OR=17,1
Acidurie L-2-hydroxyglutarique Epilepsie idiopathique	Autosomique récessif
Urolithiases à cystine	
Hypercorticisme pituitaire	
Carcinome gastrique	
Fibrose pulmonaire interstitielle chronique Paralysie laryngée congénitale	

XXVIII. TERRIER AUSTRALIEN

Une partie des données de fréquences sont issues de l'étude « Australian Terrier Club of America Health Survey 2002 ».

AFFECTION	DETERMINISME GENETIQUE FREQUENCE
Maladie de Legg Perthes Calve Dysplasie coxo-fémorale Luxation de la rotule	Polygénique, 1,6% Polygénique, 2,4% Polygénique, 9%-11,9%
Cataracte Dysplasie rétinienne Distichiasis Kératoconjonctivite sèche	1,48%-5,1% 1,48% 1,1%
Dermatite atopique	2,1%
Epilepsie idiopathique	
Surdité congénitale	2,3%
Calculs urinaires	4,4%
Diabète sucré Hyperadrénocorticisme	9,8% 1,9%

XXIX. TERRIER BRESILIEN

En 2012, un gène a été identifié pour la mucopolysaccharidose de type VII qui est une maladie autosomique récessive responsable de trouble osseux sévère chez cette race. Un test génétique est disponible en Finlande par le laboratoire Genoscoper. [155]

XXX. TERRIER JAPONAIS

Il n'existe actuellement pas de données concernant les affections à prédispositions raciales chez le Terrier Japonais.

XXXI. TERRIER TCHEQUE

Le Terrier Tchèque est issu d'un croisement entre un Scottish Terrier et un Sealyham Terrier. Le club de race de Grand Bretagne rapporte l'existence chez cette race de la luxation primaire du cristallin, de la luxation de la rotule et de la crampe du Scottish Terrier. [278]

XXXII. WELSH TERRIER

AFFECTION	**DETERMINISME GENETIQUE FREQUENCE**
Dysplasie coxo-fémorale	17,8%
Cataracte **Luxation primaire du cristallin** Glaucome primaire Distichiasis Dystrophie cornéenne	1,73%-5,14% 0,58%-1% d'affectés, 36% de porteurs
Dermatite atopique	
Epilepsie idiopathique	

XXXIII. WEST HIGHLAND WHITE TERRIER

Une partie des données de fréquences sont issues de l'étude « West Highland White Terrier Club of America Health Survey 2005 ».

AFFECTION	DETERMINISME GENETIQUE FREQUENCE
Maladie de Legg Perthes Calve	Polygénique, 12,4%, OR=33,2
Luxation de la rotule	Polygénique, 6,6%
Ostéopathie cranio-mandibulaire	Autosomique récessif, 0,9%, OR=1,31
Luxation primaire du cristallin	
Cataracte congénitale	Autosomique récessif ? 1,8%-8,75%
Dysplasie rétinienne	2,50%
Kératoconjonctivite sèche	8,4%
Atrophie progressive de la rétine	Autosomique récessif ?
Dermatite à Malassezia	
Démodécie	
Dermatite atopique	31,1%
Séborrhée primaire	
Dysplasie épidermique	
Dermatite nécrosante épidermique	
Déficit en pyruvate kinase	Autosomique récessif
Endocardiose mitrale	9,1%
Leucodystrophie à cellules globoïdes	Autosomique récessif, 0,6%
Encéphalite à tremblement du petit chien blanc	1,8%
Galactocérébrosidose	
Acidurie L-2-hydroxyglutarique	Autosomique récessif
Surdité congénitale	
Polykystose rénale	Autosomique récessif ?
Dysplasie rénale	2,4%
Uretères ectopiques	
Fibrose pulmonaire interstitielle chronique	2,8%-10,5%, OR=4,45
Shunt porto-systémique	1,5%, OR=6
Toxicose au cuivre	4%
Hypoadrénocorticisme	2,1%
Hyperadrénocorticisme	3,7%
Diabète sucré	8,7%

XXXIV. YORKSHIRE TERRIER

Une partie des données de fréquences sont issues de l'étude « Yorkshire Terrier Club Foundation Health Survey 2006 ».

AFFECTION	DETERMINISME GENETIQUE FREQUENCE
Maladie de Legg Perthes Calve	Polygénique, 5%-7,8%, OR=35,8
Dysplasie coxo-fémorale	Polygénique, 2,2%-5%
Luxation médiale de la rotule	Polygénique, 6,2%-23,8%, OR=7,86
Dysplasie de l'apophyse odontoïde	
Cataracte	7,08%
Luxation primaire du cristallin	
Distichiasis	2,82%
Kératoconjonctivite sèche	9,6%
Dystrophie cornéenne	1,88%
Atrophie progressive de la rétine	Autosomique récessif 2,2%-3,76%
Démodécie	
Dysplasie folliculaire cyclique	
Alopécie des robes diluées	
Dermatite atopique	16,6%
Endocardiose mitrale	Polygénique ?
Persistance du canal artériel	12,6%
Encéphalite nécrosante	
Acidurie L-2-hydroxyglutarique	Autosomique récessif
Surdité congénitale	
Dysplasie rénale	
Urolithiases (oxalate, urate d'ammonium)	7,4%
Entéropathie avec perte de protéines	
Shunt porto-systémique congénital	10,4%
Dysplasie microvasculaire portale	3,2%
Hyperadrénocorticisme	5,4%
Hypoglycémie	15,8%
Collapse trachéal	17,4%, OR=36,73

CONCLUSION

Parmi les nombreuses affections touchant l'espèce canine, certaines sont héréditaires ou présumées héréditaires avec un déterminisme génétique plus ou moins connu alors que d'autres ont des prédispositions raciales identifiées au sein d'une race de chien précise. Le groupe 3 de la classification de la Fédération Cynologique Internationale, celui des Terriers, suffit largement à illustrer ces prédispositions d'une race précise pour une maladie donnée.

Les ressources et techniques génétiques ont considérablement évolué dans le monde du chien au cours de la dernière décennie, permettant une identification plus aisée de gènes impliqués dans les maladies génétiques canines. De nombreux acteurs participent à la suspicion d'une prédisposition raciale dans une population de chiens incluant les propriétaires, les éleveurs canins, les vétérinaires praticiens, les instituts de recherche universitaires, vétérinaires ou privés. Leur collaboration permet parfois d'aboutir à la mise au point d'un test génétique, outils diagnostique ou de dépistage, indispensable pour le clinicien dans l'établissement de son diagnostic ou de sa conduite thérapeutique. Mais parce que ces tests ADN ne sont réservés qu'à une faible proportion de maladies et parce que la génétique a toujours ses limites, notamment lors d'affections multifactorielles, le vétérinaire praticien doit toujours baser sa démarche diagnostique sur l'examen clinique. Ses connaissances en matière d'épidémiologie sont également à intégrer au raisonnement clinique afin de hiérarchiser les hypothèses et d'envisager les examens complémentaires au cas par cas.

Les progrès de la génétique canine ne profitent pas qu'au chien. Devant la quantité de maladies génétiques partagées par l'espèce canine et l'Homme, le chien peut parfois constituer un modèle pertinent pour de nombreuses maladies génétiques humaines. Finalement, les vétérinaires dans leur exercice quotidien, peuvent espérer en contribuant à l'amélioration de la santé du chien, participer aussi à celle de l'Homme au travers de l'identification de nombreux gènes ou par le développement de nouvelles approches thérapeutiques.

Le Professeur responsable
VetAgro Sup campus vétérinaire
Professeur Jean-Luc Cadoré
Département des Animaux de Compagnie
Médecine Interne
Dipl. E.C.V.I.M. (C.A.)

Le Directeur général
VetAgro Sup
Pr F. Grain - DEVE
VetAgro Sup
Campus Vétérinaire

Le Président de la thèse

Vu et permis d'imprimer

Lyon, le 23 MAI 2013

Pour le Président de l'Université
Le Président du Comité de Coordination des Etudes Médicales,
Professeur F.N GILLY

ANNEXE 1 : Laboratoires commercialisant des tests génétiques chez le chien. [196]

Alfort School of Veterinary Medicine (France): www.labradorcnm.com
Animal Health Trust (Grande Bretagne): www.aht.org.uk
Antagene (France): www.antagene.com
Auburn University (USA): www.vetmed.auburn.edu/platelet-disorders
CatDNAtest.org, Texas A&M University (USA): www.catdnatest.org/index.html
Cornell University (USA): www.vet.cornell.edu
DDC Veterinary (USA): www.vetdnacenter.com
Finnzymes (Finlande): www.finnzymes.fi
Genetic Technologies (Australie): www.animalnetwork.com.au
Genindexe (France): www.genindexe.com
Genoscoper (Finlande): www.genoscoper.com/in_english2/gene_tests/
HealthGene (Canada): www.healthgene.com
Laboklin (UK): www.laboklin.co.uk
Michigan State University (USA): www.mmg.msu.edu/faculty/fyfe/fyfeCCRtesting.pdf
North Carolina State University (USA): www.cvm.ncsu.edu/vhc/csds/vcgl/index.html
Orthopedic Foundation for Animals (USA): www.offa.org
OptiGen (USA): www.optigen.com
PennGen (USA): http://research.vet.upenn.edu/penngen
Progenus (Belgique): www.progenus.be
University of Bochum (Allemagne): www.ruhr-uni-bochum.de/mhg/humangenetik-bochum/leistungsspektrum/molgen/pra_e.htm
University of California, Davis (USA): www.vgl.ucdavis.edu/services/index.php
University of Missouri (USA): www.caninegeneticdiseases.net
University of New South Wales (Australie): e-mail: a.wilton@unsw.edu.au
Utrecht University (Pays-Bas): e-mail: p.a.j.leegwater@vet.uu.nl
Van Haeringen (Pays-Bas): www.vhlgenetics.com/vhl
VetGen (USA): www.vetgen.com

ANNEXE 2 : Statistiques du laboratoire Antagene concernant les résultats des tests génétiques effectués chez les Terriers. [281]

Maladie de Von Willebrand de type 3 du Scottish Terrier		
	Nombre de chiens	%
Homozygote normal	23	88,5%
Hétérozygote	2	7,7%
Homozygote muté	1	3,8%
Total	26	100%

Acidurie L-2-hydroxyglutarique de l'American Staffordshire Terrier		
	Nombre de chiens	%
Homozygote normal	450	91,5%
Hétérozygote	41	8,3%
Homozygote muté	1	0,2%
Total	492	100%

Cataracte héréditaire du Staffordshire Bull Terrier		
	Nombre de chiens	%
Homozygote normal	108	90,0%
Hétérozygote	12	10,0%
Homozygote muté	0	0,0%
Total	120	100%

Luxation primaire du cristallin				
	Nombre de chiens (%)			
Races	Homozygote normal	Homozygote muté	Hétérozygote	Total
Bull Terrier Miniature	62 (57,4%)	3 (2,8%)	43 (39,8%)	108 (100%)
Jack Russell Terrier	52 (77,6%)	0 (0%)	15 (22,4%)	67 (100%)
Jagdterrier	156 (54,5)	16 (5,6%)	114 (39,9%)	286 (100%)
Parson Russell Terrier	15 (78,9%)	0 (0%)	4 (21,1%)	19 (100%)

BIBLIOGRAPHIE

[1] ABITBOL M. (2009). *L'ataxie cérébelleuse de l'American Staffordshire Terrier.* Point Vét. ; **40**: 16-7

[2] ABITBOL M. (2011). *La céroïde-lipofuscinose de l'American Staffordshire Terrier*. Bull. Acad. Vét. Fr. ; **164**: 113-8

[3] ABITBOL M, ANDRE C, QUENEY G, CHAUDIEU G. (2010). *Les tests génétiques chez le chien.* Revue Francophone des Laboratoires ; **420**: 69-82

[4] ABITBOL M, PILORGE P. (2010). *Les maladies génétiques sont émergentes chez le chien*. La semaine vétérinaire ; **1417**: 36-7

[5] ABITBOL M, THIBAUD J.L, OLBY N.J. et al. (2010). *A canine arylsulfatase G mutation leading to a sulfatase deficiency is associated with neuronal ceroid lipofuscinosis.* Proc. Natl. Acad. Sci. USA. ; **107**: 14775-80

[6] ABRAMSON C.J, GAROSI L, PLATT S, PENDERIS J. (2001). *Metabolic defect in Staffordshire Bull Terriers.* Vet. Rec. ; **149**: 532

[7] ABRAMSON C.J, PLATT S, GAROSI L, PENDERIS J. (2003). *L-2-hydroxyglutaric aciduria in Staffordshire Bull Terriers.* Vet. Rec. ; **153**: 95-6

[8] ABRAMSON C.J, PLATT S, JAKOBS C, et al. (2003). *L-2-Hydroxyglutaric aciduria in Staffordshire Bull Terriers*. J. Vet. Intern. Med. ; **17**: 551-6

[9] ALA A, WALKER A.P, ASHKAN K. (2007). *Wilson's disease*. The Lancets ; **369**: 397-408

[10] AMBERGER C, GLARDON O, LOMBARD C.W. (1995). *Validités des examens complémentaires dans l'évaluation de l'insuffisance cardiaque par l'endocardiose mitrale: étude à partir de 106 cas.* Prat. Méd. Chir. Anim. Comp. ; **30**: 659-70

[11] ANDERSSON B, ANDERSSON M. (1982). *On the etiology of « scotty cramp » and « splay » - Two motoring disorders common in the Scottish Terrier breed.* Acta Vet. Scand. ; **23**: 550-58

[12] ANDRE C, GUAGUERE E, THOMAS A, BENSIGNOR E, QUENEY G. (2007). *Recherche de gènes responsables de génodermatoses: exemple de la kératodermie naso-plantaire chez le Dogue de Bordeaux.* Bull. Acad. Vét. Fr. ; **160**: 245-9

[13] ANDRE C, CHAUDIEU G, GALIBERT F, RENIER C. (2000). *Les tests génétiques dans l'espèce canine: utilité, usage, résultats.* Prat. Méd. Chir. Anim. Comp. ; **35**: 343-9

[14] ANDRE C. et al. (2008). *Hereditary retinopathies in the dog: Genetic fundamentals and genetic tests.* Prat. Méd. Chir. Anim. Comp. ; **43**: 75-84

[15] ANDRE C, GALIBERT F. (2005). *La génétique canine: intérêts en médecine vétérinaire et humaine.* Bull. Acad. Vét. Fr. ; **158**: 467-74

[16] ANDRE C, PILORGE P. (2011). *Gènes identifiés à ce jour impliqués dans les affections oculaires canines.* In: PILORGE P., Recueil d'actualités sur les tests ADN en ophtalmologie vétérinaire. SFEROV, Paris, 15-17

[17] ATKINS C, BONAGURA J, ETTINGER S, et al. (2009). *Guidelines for the diagnosis and treatment of canine chronic valvular heart disease.* J. Vet. Intern. Med. ; **23**: 1–9

[18] AVERILL D.R. (1973). *Degenerative myelopathy in the aging German Shepherd dog: Clinical and pathologic findings.* J. Am. Vet. Med. Assoc. ; **162**: 1045-51

[19] AWANO T, JOHNSON G.S, WADE C.M. et al. (2009). *Genome-wide association analysis reveals a SOD1 mutation in canine degenerative myelopathy that resembles amyotrophic lateral sclerosis.* Proc. Natl. Acad. Sci. USA ; **106**: 2794-99

[20] AZOULAY T, LAFORGE H. (2007). *Pathologie du cristallin.* In: CHAUDIEU G., Ophtalmologie du chien. Prat. Méd. Chir. Anim. Comp., Paris, 121-34

[21] BAGLEY R.S. (2005). *Fundamentals of veterinary clinical neurology.* Blackwell Publishing, Ames, 570 p.

[22] BALLIN C. (2007). *Les consultations de génétique médicale ont débuté à l'école vétérinaire d'Alfort.* La semaine vétérinaire ; **1288**: 22-4
[23] BANNASCH D, SAFRA N, YOUNG A. et al. (2008). *Mutations in the SLC2A9 gene cause hyperuricosuria and hyperuricemia in the dog.* PLoS Genet. ; **4**: e1000246
[24] BARNET, KC. (1978). *Hereditary cataract in the dog*. J. Small. Anim. Pract. **19**: 109-20
[25] BARNHART K.F, CREDILLE K.M, AMBRUS A, DUNSTAN R.W. (2004). *A heritable keratinization defect of the superficial epidermis in Norfolk Terriers.* J. Comp. Pathol. ; **130**: 246-54
[26] BARTGES J.W, OSBORNE C.A, LULICH J.P. et al. (1999). *Canine urate urolithiasis.* Vet. Clinic. North Am. Small Anim. Pract. ; **29**: 161-92
[27] BASCOP V. (2008). *Maladies héréditaires et prédispositions raciales dans l'espèce canine. Diagnostic et sélection.* Thèse Doct. Vét., Faculté de Médecine, Créteil, 401 p.
[28] BEHMANN D. (1994). *Principales caractéristiques et maintenance des Terriers.* Thèse Doct. Vét., Faculté de Médecine, Créteil, 88 p.
[29] BELL J.S, CAVANAGH K.E, TILLEY L.P, SMITH F.W.K. (2012). *Veterinary medical guide to dog and cat breeds.* Teton NewMedia, Jackson, 705 p.
[30] BENDE B, NEMETH T. (2004). *High prevalence of urate urolithiasis in the Russian Black Terrier*. Vet. Rec. ; **155**: 239-40
[31] BINDER H, ARNOLD S, SCHELLING C, SUTER M, WILD P. (2000). *Palmoplantar herperkeratosis in Irish Terriers: evidence of autosomal recessive inheritance*. J. Small Anim. Pract. ; **41**: 52-5
[32] BLACKSHAW J.K, SUTTON R.H, BOYHAN M.A. (1994). *Tail chasing or circling behavior in dogs.* Canine Pract. ; **19**: 7-11
[33] BLOT S. (1996). *Les myopathies.* In: Affections héréditaires et congénitales des carnivores domestiques. Point Vét., Paris, 99-102
[34] BOJANIC, K, ACKE, E, JONES, B.R. (2011). *Congenital hypothyroidism of dogs and cats: a review.* New Zealand Vet. J. ; **59**: 115-22
[35] BOLTON MAGGS P, PASI K.J. (2003). *Haemophilia A and B.* The Lancet ; **361**: 1801-9
[36] BOND B.R. (1997). *Valvular diseases.* In: LEIB M.S, MONROE W.E, Practical small animal internal medicine. W.B Saunders Company, Philadelphia, 177-99
[37] BORGARELLI M, SAVARINO P, CROSARA S, et al. (2008). *Survival characteristics and prognostic variables of dogs with mitral regurgitation attributable to myxomatous valve disease.* J. Vet. Intern. Med. ; **22**: 120–8
[38] BOUBALS P. (2008). *Echographie du cristallin du chien: étude bibliographique.* Thèse Doct. Vét., Université Paul Sabatier, Toulouse, 85 p.
[39] BOUCHER H. (2004). *Tendances comportementales normales et pathologiques ou indésirables chez les Terriers.* Thèse Doct. Vét., Faculté de Médecine, Créteil, 117 p.
[40] BROOKS M.B. (1999). *A review of canine inherited bleeding disorders: biochemical and molecular strategies for disease characterization and carrier detection.* J. Hered. ; **90**: 112-8
[41] BROOKS M.B. (2010). *Hereditary coagulopathies.* In: WEISS D.J, WARDROP L.J. Schalm's veterinary hematology. Wiley Blackwell, Ames, 661-7
[42] BROOKS M.B, CATALFAMO J.L. (2010). *Von Willebrand disease.* In: WEISS D.J, WARDROP L.J. Schalm's veterinary hematology. Wiley Blackwell, Ames, 612-8
[43] BROWN S.A, CROMWELL-DAVIS S, MALCOM T. et al. (1987). *Naloxone-responsive compulsive tail chasing in a dog*. J. Am. Vet. Med. Assoc. ; **190**: 884-6
[44] BURROWS A.K, MALIK R, HUNT G.B. et al. (1994). *Familial polycystic kidney disease in Bull Terriers*. J. Small Anim. Pract. ; **35**: 364-9
[45] CALLAN M.B. (2005). *Molecular characterization of hereditary factor VII deficiency in the Beagle.* J. Vet. Intern. Med. ; **19**: 448-9
[46] CAMPBELL K.L, GREENE C.E, DODDS W.J. (1983). *Factor IX deficiency (hemophilia B) in a Scottish Terrier.* J. Am. Vet. Med. Anim. ; **182**: 170-1
[47] CARON-DEMONT S. (2005). *Caractérisation d'une ataxie héréditaire chez le Staffordshire Terrier Américain.* Thèse Doct. Vét., Faculté de Médecine, Créteil, 62 p.
[48] CHAPMAN B.L, GIGER U. (1990). *Inherited erythrocyte pyruvate kinase deficiency in the West Highland White Terrier*. J. Small Anim. Pract. ; **31**: 610-6

[49] CHARBONNEAU M. (2009). *Comment explorer l'hémostase auprès d'un animal chez le chien et le chat ?* Nouv. Prat. Vét. ; **8**: 26-31
[50] CHARLET K. (2004). *Principales maladies héréditaires ou présumées héréditaires dans l'espèce canine. Bilan des prédispositions raciales.* Thèse Doct. Vét., Faculté de Médecine, Créteil, 241 p.
[51] CHAUDIEU G. (2004). *Affections oculaires héréditaires ou à prédisposition raciale chez le chien*. Point Vét., Paris, 328 p.
[52] CHAUDIEU G, MOLON-NOBLOT S. (1997). *Le cristallin.* In: Ophtalmologie. Prat. Méd. Chir. Anim. Comp., Paris, 169-91
[53] CHAUDIEU G, MOLON-NOBLOT S. (2004). *Affections de la rétine.* EMC-Vét., **1**: 47–73
[54] CHAUDIEU G, MOLON-NOBLOT S. (2007). *Affections héréditaires du fond d'œil.* In: CHAUDIEU G., Ophtalmologie du chien. Prat. Méd. Chir. Anim. Comp; Paris, 153-62
[55] CHETBOUL V. (2008). *Maladie valvulaire dégénérative du chien.* In: Encyclopédie vétérinaire - Cardiologie. Elsevier, Paris, 1-8
[56] CHETBOUL V, SERRES F, TISSIER R, et al. (2009). *Association of plasma N-terminal pro-B-type natriuretic peptide concentration with mitral regurgitation severity and outcome in dogs with asymptomatic degenerative mitral valve disease.* J. Vet. Intern. Med. ; **22**: 984–94
[57] CHEW D.J, DIBARTOLA S.P, SCHENCK P.A. (2011). *Canine and feline nephrology and urology.* Elsevier Saunders, Saint Louis, 526 p.
[58] CIPOLLA D. (2004). *La fibrose pulmonaire du West Highland White Terrier.* Thèse Doct. Vét., Université Claude Bernard, Lyon, 75 p.
[59] CLERC B. (1996). *Cataracte et luxation du cristallin*. In: Affections héréditaires et congénitales des carnivores domestiques. Point Vét., Paris, 52-6
[60] CLERC B. (1997). *Le fond d'œil pathologique.* In: Ophtalmologie. Prat. Méd. Chir. Anim. Comp., Paris, 209-24
[61] CLOET-CHABRE B. (1995). *La maladie de Von Willebrand dans l'espèce canine.* Point Vét. ; **27**: 325-30
[62] CLOET-CHABRE B. (1996). *Approche diagnostique des troubles de l'hémostase.* In: CNVSPA, Lyon, 6-8 décembre 1996, **3**: 515-7
[63] CLOET-CHABRE B. (1996). *Dosage du facteur de Von Willebrand sur une population de 67 chiens à risque.* Prat. Méd. Chir. Anim. Comp. ; **32**: 291-4
[64] COATES J.R, WININGER F.A. (2010). *Canine degenerative myelopathy.* Vet. Clin. North Am. Small. Anim. Pract. ; **40**: 929-50
[65] COLLET M.G. (2000). *Insuffisance cardiaque congestive avancée consécutive à une endocardiose valvulaire.* Prat. Méd. Chir. Anim. Comp ; **35**: 545-48
[66] COLLET M.G. (2002). *Traitements spécifiques des cardiopathies acquises: l'endocardiose valvulaire chez le chien.* In: Actualités thérapeutiques en cardiologie du chien et du chat. Point Vét., Paris, 58-62
[67] CORCORAN B.M, COBBS M, MARTIN M.W.S. et al. (1999). *Chronic pulmonary disease in West Highland White Terriers.* Vet. Rec. ; **144**: 611-6
[68] CORCORAN B.M, KING L.G, SCHWARZ T. et al. (2011). *Further characterisation of the clinical features of chronic pulmonary disease in West Highland White Terriers.* Vet. Rec. ; **168**: 355
[69] CORONADO V.A, DAMARAJU D, KOHIJOKI R, COX D.W. (2003). *New haplotypes in the Bedlington Terrier indicate complexity in copper toxicosis.* Mammalian Genome ; **14**: 483-91
[70] COUSTON C. (2004). *Le Scottish Terrier.* Thèse Doct. Vét., Université Claude Bernard, Lyon, 208 p.
[71] CREDILLE K.M, DUNSTAN R.W. (2006). *Troubles génétiques de la cornéogénèse.* In: GUAGUERE E, PRELAUD P. Guide pratique de dermatologie canine. Kalianxis, Paris, 439-53
[72] CREDILLE K.M, BARNHART K.F, MINOR J.S, DUNSTAN R.W. (2005). *Mild recessive epidermolytic hyperkeratosis associated with a novel keratin 10 donor splice-site mutation in a family of Norfolk Terrier dogs*. Br. J. Dermatol. ; **153**: 51-8
[73] CREDILLE K.M, MINOR J.S, BARNHART K.F. et al. (2009). *Transglutaminase 1-deficient recessive lamellar ichthyosis associated with a LINE-1 insertion in Jack Russell Terrier dogs.* Br. J. Dermatol. ; **161**: 265-72

[74] CURTIS R. (1990). *Lens luxation in the dog and cat.* Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract. ; **20**: 755-73
[75] CURTIS R, BARNETT K.C, STARTUP F.G. (1983). *Primary lens luxation in the miniature Bull Terrier.* Vet. Rec. ; **112**: 328-30
[76] DEAN E, JEGOU J.P, SIMON M, CHAUDIEU G. (2007). *Techniques d'examen de l'oeil.* In: CHAUDIEU G, Ophtalmologie du chien. Prat. Méd. Chir. Anim. Comp, Paris, 25-34
[77] DECOUT M. (2004). *Les troubles de l'hémostase.* Action Vet. ; **1697**: 22-5
[78] DELRIEU H. (2007). *Eléments de génétique au service au service du praticien.* Thèse Doct. Vét., Université Paul Sabatier, Toulouse, 112 p.
[79] DENIS B. (1996). *Les bases de la génétique médicale.* In: Affections héréditaires et congénitales des carnivores domestiques. Point Vét., Paris, 17-22
[80] DENIS B, (2007). *Génétique et sélection chez le chien*. Prat. Méd. Chir. Anim. Comp, Paris, 320 p.
[81] DEWEY C.W. (2008). *A practical guide to canine and feline neurology.* Wiley Blackwell, Ames, 720 p.
[82] DISATIAN S. (2010). *Myxomatous degenerative mitral valve disease: an update.* Thai J. Vet. Med. ; **40**: 151-57
[83] DIXON R.M. (2004). *Canine hypothyroidism.* In: MOONEY C.T, PETERSON M.E, Canine and feline endocrinology. BSAVA, Gloucester, 76-94
[84] DODDS W.J, KULL J.E. (1971). *Canine factor XI (plasma thromboplastin antecedent) deficiency.* J. Lab. Clin. Med. ; **78**: 746-52
[85] DODDS W.J. (1984). *Von Willebrand's disease in dogs.* Modern Vet. Pract. ; **7**: 681-6
[86] DODMAN N.H. (1993). *Tail chasing in a Bull Terrier.* J. Am. Vet. Med. Assoc. ; **202**: 758-60
[87] DODMAN N.H, KNOLES K.E, SHUSTER L. et al. (1996). *Behavioral changes associated with suspected complex partial seizures in Bull Terriers.* J. Am. Vet. Med. Assoc. ; **208**: 688-91
[88] DUPRESSOIR L. (2003). *La cataracte chez le chien: Etude épidémiologique et clinique de 286 cas vus à l'école vétérinaire de Toulouse (1998-2001).* Thèse Doct. Vét., Université Paul Sabatier, Toulouse, 56 p.
[89] English Toy Terrier (black and tan) Club. (Page consultée le 8 février 2013). Site officiel du club de race de l'English Toy Terrier, URL: http://www.english-Toy-Terrier-club.co.uk/
[90] ERIKSEN E, GRONDALEN J. (1984). *Familial renal disease in Soft Coated Wheaten Terriers.* J. Small Anim. Pract. ; **25**: 489-500
[91] ERIKSSON J, PLEURA R. (1989). *Verifying copper toxicosis in Bedlington Terriers by analytical electron microscpy of needle biopsies of liver.* J. Comp. Pathol. ; **100**: 443-8
[92] ESCRIOU C, RENIER S, TIIRA K. et al. (2011). *Caractérisation phénotypique et génétique du tournis chez le Bull Terrier*. In: Comptes rendus du congrès de l'AFVAC-AVEF-SNVEL, Lyon, 2-4 Décembre 2011, 44
[93] EVANS J.P, BRINKHOUS K.M, BRAYER G.D. et al. (1989). *Canine hemophilia B resulting from a point mutation with unusual consequences.* Proc. Natl. Acad. Sci. USA ; **86**: 10095-9
[94] FAMULA T.R, CARGILL E.J, STRAIN, G.M. (2007). *Heritability and complex segregation analysis of deafness in Jack Russell Terriers.* BMC Vet. Res. ; **3**: 31
[95] FARIAS F.H, TAYLOR J.F. et al. (2010). *An ADAMTS17 splice donor site mutation in dogs with primary lens luxation.* Investigative Ophthalmol. Visual Sci. ; **51**: 4716–21
[96] FARIAS F.H.; ZENG R.; JOHNSON, G.S. et al. (2012). *A L2HGDH initiator methionine codon mutation in a Yorkshire Terrier with L-2-hydroxyglutaric aciduria.* BMC Vet. Res. ; **8:** 124
[97] Fédération Cynologique Internationale, FCI. (Page consultée le 1er Janvier 2013). Site de la Fédération Cynologique Internationale. URL: http://www.fci.be/
[98] FELDMAN E.C, NELSON R.W. (2004). *Hypothyroidism.* In: Canine and feline endocrinology and reproduction. Saunders, Saint Louis, 86-151
[99] FLORANT E. (2001). *Bull Terriers.* Prat. Med. Chir. Anim. Comp. ; **36**: 263-268
[100] FOGH J.M, FOGH I.T. (1988). *Inherited coagulation disorders.* Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract. ; **18**: 231-42
[101] FORMAN O.P, BOURSNELL M.E.G, DUNMORE B.J. et al. (2005). *Characterization of the COMMD1 (MURR1) mutation causing copper toxicosis in Bedlington Terriers.* Animal Genetics ; **36**: 497-501

[102] FOURNEL C. (2010). *Les anémies: généralités.* In: Module d'hématologie-cytologie, cours S9 ENVL, 18 p.
[103] FOURNEL C. (2010). *Les troubles de l'hémostase.* In: Module d'hématologie-cytologie, cours S9 ENVL, 26 p.
[104] FUHRER L. (1996). *Maladies de surcharge*. In: Affections héréditaires et congénitales des carnivores domestiques. Point Vét., Paris, 103-6
[105] FYFE J.C, KAMPSCHMIDT K, DANG V. et al. (2003). *Congenital hypothyroidism with goiter in Toy Fox Terriers.* J. Vet. Intern. Med. ; **17**: 50-7
[106] GALIBERT F, ANDRE C. (2006). *Le chien et son génome.* Méd. Sciences ; **22**: 806-8
[107] GAROSI L.S. (2002). *La surdité chez le chien.* Prat. Méd. Chir. Anim. Comp. ; **37**: 461-8
[108] GAROSI L.S, PENDERIS J, MAC CONNELL J.F, JAKOBS C. (2005). *L-2-hydroxyglutaric aciduria in a West Highland White Terrier.* Vet. Rec. ; **156**: 145-7
[109] GEIGER K.M, KLOPP L.S. (2009). *Use of a selective serotonin reuptake inhibitor for treatment of episodes of hypertonia and kyphosis in a young adult Scottish Terrier.* J. Am. Vet. Med. Assoc. ; **235**: 168-71
[110] GELATT K.N, MAC KAY E.O. (2005). *Prevalence of primary breed-related cataracts in the dog in North America.* Vet. Ophthalmol. ; **8**: 101-11
[111] GHARAHKHANI P, O'LEARY C.A, KYAN-TANNER M. et al. (2011). *A non synonymous mutation in the canine pkd1 gene is associated with autosomal dominant polycystic kidney disease in Bull Terriers.* PLoS ONE ; **6**: e22455
[112] GIGER U. (2010). *Hereditary erythrocyte enzyme abnormalities*. In: WEISS D.J, WARDROP L.J, Schalm's veterinary hematology. Wiley Blackwell, Ames, 181-5
[113] GIGER U, NOBLE N.A. (1991). *Determination of erythrocyte pyruvate kinase deficiency in Basenjis with chronic hemolytic anemia.* J. Am. Anim. Hosp. Assoc. ; **28**: 233-9
[114] GIRADIN E. (2005). *Applications des tests génétiques au dépistage des affections génétiques chez le chien*. Thèse Doct. Vét., Université Claude Bernard, Lyon, 145 p.
[115] GOUGH A, THOMAS A. (2009). *Prédispositions raciales et maladies héréditaires du chien et du chat*. Med'Com, Paris, 256 p.
[116] GOULD D. et al. (2011). *ADAMTS17 mutation associated with primary lens luxation is widespread among breeds.* Vet. Ophtalmol. ; **14**: 378-84
[117] GRALL A, GUAGUERRE E, PLANCHAIS S. et al. (2012). *PNPLA1 mutations cause autosomal recessive congenital ichthyosis in golden retriever dogs and humans*. Nature Genetics ; **44**: 140-7
[118] GRANDJEAN D. et al. (2006). *Encyclopédie du chien – Royal Canin*. Aniwa Publishing, Paris, 656 p.
[119] GRIDER A, MOUAT M.F, CASAL M.L. (2005). *Proteomic profile of lethal acrodermatitis in Bull Terriers.* Faseb J. ; **19**: 457
[120] GRIDER A, MOUAT M.F, MAULDIN E.A, CASAL M.L. (2007). *Analysis of the liver soluble proteome from Bull Terriers affected with inherited lethal acrodermatitis*. Mol. Genet. Metab. ; **92**: 249–57
[121] GRIFFITHS I.R, DUNCAN I.D. (1975). *Chronic degenerative radiculomyelopathy in the dog.* J. Small Anim. Pract. *;* **16**: 461-71
[122] GU W.K, BROOKS M, CATALFAMO J. et al. (1999). *Two distinct mutations cause severe hemophilia B in two unrelated canine pedigrees.* Thromb. Haemost. ; **82**: 1270-5
[123] GUAGUERE E, HUBERT T, MULLER A. (2003). *Troubles de la kératinisation*. Prat. Méd. Chir. Anim. Comp. ; **38**: 9-21
[124] GUAGUERE E. *Prédispositions raciales et troubles de la kératinisation chez le chien*. (2002). In: *Comptes rendus du congrès de la CNVSPA*. CNVSPA, Paris, *8-10 Novembre 2002,* 184-5
[125] GUAGUERE E, BENSIGNOR E. (2007). *Les ichtyoses du chien.* Bull. Acad. Vét. Fr. ; **160**: 235-9
[126] GUELFI J.P, DIQUELOU A. (1996). *Hématologie.* In: Affections héréditaires et congénitales des carnivores domestiques. Point Vét., Paris, 115-6
[127] GUELFI J.P. (2006). *L'hématologie du chien en pratique vétérinaire.* Prat. Méd. Chir. Anim. Comp., Paris, 125 p.

[128] GUERMONPREZ E. (1999). *L'insuffisance mitrale canine en pratique* (II). Action Vét. ; **1490**: I-VII
[129] GUERMONPREZ E. (1999). *L'insuffisance mitrale canine en pratique* (I). Action Vét. ; **1489**: I-VII
[130] GUYONNEAU O. (1995). *La pathologie d'origine génétique chez le chien des 3ème et 4ème groupes.* Thèse Doct. Vét., Faculté de Médecine, Créteil, 143 p.
[131] HANZLICEK D, KATHMANN I, BLEY T. et al. (2003). *Cerebellar cortical abiotrophy in American Staffordshire Terriers: clinical and pathological features of three cases.* Schweizer Archiv Fur Tierheilkunde ; **145**: 369-75
[132] HAROUTANIAN G. (1996). *L'endocardiose mitrale.* In: CNVSPA, Congrès annuel 1996, Lyon, 6-8 décembre, **1**: 19
[133] HARVEY R.G, MAC KEEVER P.J. (2000). *Dermatoses répondant au zinc.* In: Manuel de dermatologie canine et féline. MASSON, Paris, 116-7
[134] HARVEY J.W. (2006). *Pathogenesis, laboratory diagnosis, and clinical implications of erythrocyte enzyme deficiencies in dogs, cats, and horses.* Vet. Clin. Pathol. ; **35**: 144-56
[135] HAYWOOD S, RUTGERS H.C, CHRISTIAN M.K. (1988). *Hepatitis and copper accumulation in Skye Terriers.* Vet. Pathol. ; **25**: 408-14
[136] HAYWOOD S. (2006). *Copper toxicosis in Bedlington Terriers.* Vet. Rec. ; **159**: 687
[137] HAYWOOD S, FUENTEALBA I.C, KEMP S.J, TRAFFORD J. (2001). *Copper toxicosis in the Bedlington Terrier: a diagnostic dilemma.* J. Small Anim. Pract. ; **42**: 181-5
[138] HEBERT F, BULLIOT C. (2010). *Guide pratique de Médecine interne chien, chat et NAC.* Med'Com, Paris, 752 p.
[139] HEIKKILA H.P, LAPPALAINEN A.K, DAY M.J. et al. (2011). *Clinical, bronchoscopic, histopathologic, diagnostic imaging, and arterial oxygenation findings in West Highland White Terriers with idiopathic pulmonary fibrosis.* J. Vet. Intern. Med. ; **25**: 433-9
[140] HENKE D, BOTTCHER P, DOHERR M.G, OECHTERING G, FLEGEL T. (2008). *Computer-assisted magnetic resonance imaging brain morphometry in American Staffordshire Terriers with cerebellar cortical degeneration.* J. Vet. Intern. Med. ; **22**: 969-75
[141] HERIPRET D. (2000). *Hypothyroidie canine: le diagnostic et ses difficultés*. In: Endocrinologie clinique des carnivores domestiques. Point Vét., Paris, 81-5
[142] HERIPRET D. (2000). *L'hypothyroidie du chien: quand faut-il y penser ?* In: Endocrinologie clinique des carnivores domestiques. Point Vét., Paris, 87-93
[143] HERIPRET D. (2000). *Thérapeutique de l'hypothyroidie canine.* In: Endocrinologie clinique des carnivores domestiques. Point Vét., Paris, 95-9
[144] HERRTAGE M.E, SEYMOUR C.A, WHITE R.A.S. et al. (1987). *Inherited copper toxicosis in the Bedlington Terrier: the prevalence in asymptomatic dogs.* J. Small. Anim. Pract. ; **28**: 1141-51
[145] HILLSENROTH R. (2000). *Ichtyosis: Fish Scale Disease.* Canine Pract. ; **25**: 3
[146] HNILICA K.A. (2011). *Small Animal Dermatology: A color atlas and therapeutic guide.* W.B Saunders, Saint Louis, 640 p.
[147] HOOD J.C, CRAIG A.J. (1994). *Hereditary nephritis in a miniature Bull Terrier.* Vet. Rec. ; **135**: 138-40
[148] HOOD J.C, ROBINSON W.F, CLARK W.T. et al. (1991). *Proteinuria as an indicator of early renal disease in Bull Terriers with hereditary nephritis.* J. Small Anim. Pract. ; **32**: 241-8
[149] HOOD J.C, ROBINSON W.F, HUXTABLE C.R. et al. (1990). *Hereditary nephritis in the Bull Terrier: evidence for inheritance by an autosomal dominant gene.* Vet. Rec. ; **126**: 456-9
[150] HOOD J.C, SAVIGE J, HENDTLASS A. (1995). *Bull Terrier hereditary nephritis: a model for autosomant alport syndrome.* Kidney Int. ; **47**: 758-65
[151] HUGNET C. (2003). *Prédispositions raciales à l'ataxie chez le chien et le chat*. Nouv. Prat. Vet. ; **11**: 25-6
[152] HUGNET C, CADORE J.L. (1996). *Tableaux récapitulatifs par race.* In: Affections héréditaires et congénitales des carnivores domestiques. Point Vét., Paris, 235-6
[153] HUMBERT G. (2004). *Fibrose pulmonaire idiopathique: à propos de trois cas chez le chien.* Prat. Chir. Méd. Anim. Comp. ; **39**: 25-30

[154] HUTGREN B.D, STEVENS J.B, HARDY R.M. (1986). *Inherited, chronic, progressive hepatic degeneration in Bedlington Terriers with increased liver copper concentrations: clinical and pathologic observations and comparison with other copper-associated liver diseases.* Am. J. Vet. Res. ; **47**: 365-78

[155] HYTONEN M.K, ARUMILLI M, LAPPALAINEN A.K. et al. (2012). *A novel GUSB mutation in Brazilian Terriers with severe skeletal abnormalities defines the disease as mucopolysaccharidosis VII.* PLoS ONE ; **7**: e40281

[156] HYUN C, FILIPPICH L.J. (2004). *Inherited canine copper toxicosis in Australian Bedlington Terriers*. J. Vet. Sci. ; **5**: 19-28

[157] Inherited Diseases In Dogs, IDID. Site de la faculté vétrianire de l'université de Cambridge. URL : http://www.vet.cam.ac.uk/idid/

[158] JAGGY A, PLATT S.R. (2010). *Small Animal Neurology.* Schlutersche, Hannover, 580 p.

[159] JEGOU J.P. (1996). *Ophtalmologie: Tableaux récapitulatifs par affection.* In: Affections héréditaires et congénitales des carnivores domestiques. Point Vét., Paris, 71-4

[160] JEZYK P.F, HASKINS M.E, MAC KAY-SMITH W.E, PATTERSON D.F. (1986). *Lethal acrodermatitis in Bull Terriers*. J. Am. Vet. Med. Assoc. ; **188**: 833–9

[161] JOHNSON G.F, STERNLIEB I, TWEDT D.C. et al. (1980). *Inheritance of copper toxicosis in Bedlington Terriers.* Am. J. Vet. Res. ; **41**: 1865-6

[162] JOHNSON G.F, GILBERTSON S.R, GOLDFISCHER S. et al. (1984). *Cytochemical detection of inherited copper toxicosis of Bedlington Terriers*. Vet. Pathol. ; **21**: 57-60

[163] JOHNSON V.S, CORCORAN B.M, WOTTON P.R. et al. (2005). *Thoracic high-resolution computed tomographic findings in dogs with canine idiopathic pulmonary fibrosis.* J. Small Anim. Pract. ; **46**: 381-8

[164] JOHNSTONE I.B, NORRIS A.M, HIRZER L. (1993). *Type III von Willebrand's disease in Scottish Terriers : a report of two cases.* Can. Vet. J. ; **34**: 679-81

[165] JONES B.R, GETHRING M.A, BADCOE L.M. et al. (1989). *Familial progressive nephropathy in young Bull Terriers.* N.Z. Vet. J. ; **37**: 79-82

[166] JORDE L.B, CAREY J.C, BAMSHAD H.J, WHITE R.L. (2004). *Génétique médicale.* Elsevier, Paris, 430 p.

[167] KARMI N, BROWN E.A, HUGHES S.S. et al. (2010). *Estimated frequency of the canine hyperuricosuria mutation in different dog breeds*. J. Vet. Intern. Med. ; **24**: 1337-42

[168] KARMI N, SAFRA N, YOUNG A., BANNASCH D.L. (2010). *Validation of a urine test and characterization of the putative genetic mutation for hyperuricosuria in Bulldogs and Black Russian Terriers.* Am. J. Vet. Res. ; **71**: 909-14

[169] KIJAS J.W et al. (2004). *Cloning of the canine ABCA4 gene and evaluation in canine cone-rod dystrophies and progressive retinal atrophies.* Mol. Vis.; **10**: 223-32

[170] KLOMP A.E.M, VAN DE SLUIS B, KLOMP L.W.J, WIJMENGA C. (2003). *The ubiquitously expressed MURR1 protein is absent in canine copper toxicosis.* J. Hepatol. ; **39**: 703-9

[171] KNOWLER C, GIGER U, DODDS W.J, BROOKS M.B. (1994). *Factor XI deficiency in Kerry Blue Terriers.* J. Am. Vet. Med. Assoc. ; **205**: 1557-61

[172] KNUDSEN T, KJELGAARD HANSEN M. et al. (2011). *Canine specific ELISA for coagulation factor VII.* Vet. J. ; **190**: 352-8

[173] KROPATSCH R. et al. (2010). *Generalized progressive retinal atrophy in the Irish Glen of Imaal Terrier is associated with a deletion in the ADAM9 gene.* Mol. Cell. Probes ; **24**: 357-63

[174] LACOSTE S. (2000). *L'hémophilie A et B chez le chien et le chat. Etude bibliographique.* Thèse Doct. Vét., Université Paul Sabatier, Toulouse, 119 p.

[175] LANORE D, DELVERDIER M, DELVERDIER A. (1990). *La leucodystrophie à cellules globoïdes*. Prat. Méd. Chir. Anim. Comp. ; **25**: 453-456

[176] LE COUTEUR R, CHILD G, LONG S. (2010). *Neurology.* Centre for Veterinary Education, Sydney, 326 p.

[177] LEE GROSS T, IHRKE P.J, WALDER E.J, AFFOLTER V.K. (2005). *Skin diseases of the dog and the cat.* Blackwell Science, Oxford, 937 p.

[178] LEES G.E. (2007). *Juvenile and familial nephropathies.* In: ELLIOT J, GRAUER G.F., Canine and feline nephrology and urology. British Small Anim. Vet. Assoc., Gloucester, 79-86

[179] LEES G.E. (2011). *Congenital kidney diseases*. In: BARTGES J, POLZIN D.J., Nephrology and urology of small animals. Wiley Blackwell, Ames, 568-76

[180] LEGER C. (2002). *Intérets de l'échographie cardiaque dans l'évaluation de l'endocardiose mitrale chez le chien: synthèse bibliographique.* Thèse Doct. Vét., Faculté de Médecine, Nantes, 171 p.

[181] LEGRU S. (2009). *Les troubles héréditaires de l'hémostase chez les carnivores domestiques*. Thèse Doct. Vét., Faculté de Médecine, Créteil, 257 p.

[182] LEWIS D.T, FORD M.J, KWOCHKA K.W. (1998). *Characterization and management of a Jack Russel Terrier with congenital ichtyosis.* Vet. Dermatol. ; **9**: 111-8

[183] LIGNEREUX Y. (2007). *Eléments d'anatomie ophtalmologique.* In: CHAUDIEU G., Ophtalmologie du chien. Prat. Méd. Chir. Anim. Comp, Paris, 5-18

[184] LINBLAD TOH K, WADE C.M, MIKKELSEN T.S. et al. (2005). *Genome sequence, comparative analysis and haplotype structure of the domestic dog.* Nature ; **438**: 803-19

[185] LOBETTI R.G, MILNER R.M, LANE E. (2001). *Chronic idiopathic pulmonary fibrosis in five dogs.* J. Am. Anim. Hosp. Assoc. ; **37**: 119-27

[186] LORENZ M.D, KORNEGAY J.N. (2004). *Handbook of Veterinary Neurology.* Saunders, Saint-Louis, 468 p.

[187] LUGOL D, ROUILLY H. (1994). *Dominantes pathologiques des chiens d'agrément et de compagnie : prédispositions raciales.* Thèse Doct. Vét., Faculté de Médecine, Créteil, 171 p.

[188] MAC ALOOSE D, CASAL M, PATTERSON D.F. (1998). *Polycystic kidney and liver disease in two related West Highland White Terrier litter.* Vet. Pathol. ; **35**: 77-81

[189] MAC EWAN N.A, MAC NEIL P.E, THOMPSON H, MAC CANDLISH I.A.P. (2000). *Diagnostic features, confirmation and disease progression in 28 cases of lethal acrodermatitis of bull Terriers.* J. Small Anim. Pract. ; **41**: 501–7

[190] MAC EWAN N.A. (2001). *Malassezia and Candida infections in Bull Terriers with lethal acrodermatitis.* J. Small Anim. Pract. ; **42**: 291-7

[191] MAC EWAN N.A, HUANG H.P, MELLOR D.J. (2003). *Immunoglobulin levels in Bull Terriers suffering from lethal acrodermatitis.* Vet. Immunol. Immunopathol. ; **96**: 235-8

[192] MAC GROTTY Y.L, RAMSEY I.K, KNOTTENBELT C.M. (2003). *Diagnosis and management of hepatic copper accumulation in a Skye Terrier.* J. Small Anim. Pract. ; **44**: 85-9

[193] MAC KENNA S.C, CARPENTER J.L. (1980). *Polycystic disease of the kidney and liver in the Cairn Terrier.* Vet. Pathol. ; **17**: 436-42

[194] MACPHERSON R, SCHERER J, POSS M.L, GENTRY P.A. (1999). *Factor VII deficiency in a mixed breed dog.* Canadian Vet. J. ; 40: 503-5

[195] MARTINS B.C, RODRIGUES E.F, SOUZA A.L.G. et al. (2010). *A and B mode ultrasonography in preoperative evaluation of lens and posterior segment of dogs eyes with cataract.* Pesq. Vet. Bras. ; **30**: 121-6

[196] MELLERSH C, SARGAN D. (2011). *DNA testing in companion animals - what is it and why do it?* In Practice ; **33**: 442-53

[197] MELLERSH C, PETTITT L, FORMAN O.P, VAUDIN M, BARNETT K.C. (2006). *Identification of mutations in HSF4 in dogs of three different breeds with hereditary cataracts.* Vet. Ophthalmol. ; **9**: 369-78

[198] MERVEILLE A.C, DAVID E.E, BECKER HECK A. et al. (2011). *CCDC39 is required for assembly of inner dynein arms and the dynein regulatory complex and for normal ciliary motility in humans and dogs*. Nature Genetics ; **43**: 72-8

[199] MEYERS K.M, PADGETT G.A, DICKSON W.M. (1970). *The genetic basis of a kinetic disorder of Scottish Terrier dogs.* J. Hered. ; **61**: 189-91

[200] MEYERS K.M, DICKSON W.M, SCHAUB R.G. (1973). *Serotonin involment in a motor disease of Scottish Terrier dogs*. Life Sci. ; **13**: 1261-74

[201] MEYERS K.M, SCHAUB R.G. (1974). *The relationship of serotonin to a motor disorder of Scottish Terrier dogs.* Life Sci. ; **14**: 1895-906

[202] MEYERS K.M, CLEMMONS R.M. (1983). *Scotty cramp*. In: KIRK R.W., Current veterinary therapy VIII. Saunders, Philadelphia, 702-4

[203] MILLER, P.E. (2008). *Structure and function of the eye.* In: MAGGS D.J, MILLER P.E, OFRI R, Slatter's fundamentals of veterinary ophtalmology. Saunders Elsevier, St Louis, 1-19

[204] MISCHKE R, DIEDRICH M, NOLTE I. (2003). *Sensitivity of different prothrombin time assays to factor VII deficiency in canine plasma.* Vet. J. ; **166**: 79-85

[205] MISCHKE R. (2011). *Determination of canine coagulation factor VII*. Vet. J. ; **190**: 305-6

[206] MISCHKE R, KUHNLEIN P, LANGBEI DETSCH I. et al. (2010). *G244E in the canine factor IX gene leads to severe haemophilia B in Rhodesian Ridgebacks.* Vet. J. ; **187**: 113-8

[207] MOON-FANELLI A.A, DODMAN N.H. (1998). *Description and development of compulsive tail chasing in Terriers and response to clomipramine treatment.* J. Am. Vet. Med. Assoc. ; **212**: 1252-7

[208] MOON-FANELLI A.A, (1999). *Canine compulsive behavior: An overview and phenotypic description of tail chasing in Bull Terriers.* In: AKC National Parent Club, Canine Health Conference.

[209] MOON-FANELLI A.A, DODMAN N.H, FAMULA T.R, COTTAM N. (2011). *Characteristics of compulsive tail chasing and associated risk factors in Bull Terriers*. J. Am. Vet. Med. Assoc. ; **238**: 883-9

[210] MOONEY, C.T. (2011). *Canine hypothyroidism: a review of aetiology and diagnosis*. New Zealand Vet. J. ; **59**: 105-14

[211] NASH A.S. (1989). *Familial renal disease in dogs.* J. Small Anim. Pract. ; **30**: 178-83

[212] NASH A.S, KELLY D.F, GASKELL C.J. (1984). *Progressive renal disease in Soft Coated Wheaten Terriers: possible familial nephropathy*. J. Small Anim. Pract. ; **25**: 479-87

[213] NEER T.M. (1991). *Surdité.* In: FORD R.B, Conduite diagnostique en médecine des carnivores domestiques. Masson, Paris, 691-700

[214] NICHOLAS F.W, CROOK A, SARGAN D.R. (2011). *Internet resources cataloguing inherited disorders in dogs.* Vet. J. ; **189**: 132-5

[215] NICHOLS T.C, RAYMER R.A, FRANCK H. et al. (2010). *Prevention of spontaneous bleeding in dogs with haemophilia A and hemophilia B*. Haemophilia ; **16**: 19-23

[216] NORRIS A.J, NAYDAN D.K, WILSON D.W. (2005). *Interstitial lung disease in West Highland White Terriers.* Vet. Pathol. ; **42**: 35-41

[217] NORRIS C.R, GRIFFEY S.M, WALSH P. (2002). *Use a keyhole lung biopsy for diagnosis of interstitial lung disease in dogs and cats: 13 cases (1998-2001).* J. Am. Vet. Med. Assoc. ; **221**: 1453-9

[218] O'LEARY C.A, DUFFY D, BIROS I, CORLEY S. (2009). *Linkage confirms canine pkd1 orthologue as a candidate for Bull Terrier polycystic kidney disease.* Anim. Genet. ; **40**: 543-6

[219] O'LEARY C.A, GHODDUSI M, HUXTABLE C.R. (2002). *Renal pathology of polycystic kidney disease and concurrent hereditary nephritis in Bull Terriers.* Aust. Vet. J. ; **80**: 353-61

[220] O'LEARY C.A, MAC KAY B.M, MALIK R. et al. (1999). *Polycystic kidney disease in Bull Terriers: an autosomal dominant inherited disorder.* Aust. Vet. J. ; **77**: 361-6

[221] O'LEARY C.A, MAC KAY B.M, TAPLIN R.H, ATWELL R.B. (2005). *Auscultation and echocardiographic findings in Bull Terriers with and without polycystic kidney disease.* Aust. Vet. J. ; **83**: 270-5

[222] OLBY N, BLOT S, THIBAUD J.L. (2004). *Cerebellar cortical degeneration in adult American Staffordshire Terriers.* J. Vet. Intern. Med. ; **18**: 201-8

[223] Online Mendelian Inheritance in Animals, OMIA. (Page consultée le 1er Janvier 2013). Site de la faculté vétérinaire de l'Université de Sydney, URL: http://omia.angis.org.au/

[224] Osirix. (2013). Banque de données du service d'imagerie médicale de VetAgro Sup.

[225] OSTRANDER E.A, GALIBERT F, PATTERSON D.F. (2000). *Canine genetics comes of age.* Trends Genet. ; **16**: 117-24

[226] OVERALL, K.M. (1992). *Recognition, diagnosis and management of obsessive-compulsive disorders.* Canine Pract. ; **17**: 25-7

[227] OYAMA M.A, FOX P.R, RUSH J.E, ROZANSKI E.A, LESSER M. (2008). *Clinical utility of serum N-terminal pro-B-type natriuretic peptide concentration for identifying cardiac disease in dogs and assessing disease severity.* J. Am. Vet. Med. Assoc. ; **232**: 1496-503

[228] PARK S.A, YI N.Y, JEONG M.B, KIM W.T et al. (2009). *Clinical manifestations of cataracts in small breed dogs.* Vet. Ophtalmol. ; **12**: 205-10
[229] PATTERSON D.F. (2000). *Companion animal medicine in the age of medical genetics*. J. Vet. Intern. Med. ; **14**: 1-9
[230] PATTERSON D.F, AGUIRRE G.A, FYFE J.C et al. (1989). *Is this a genetic disease?* J. Small Anim. Pract. ; **30**: 127-39
[231] PECHEREAU D. (1996). *Les dysplasies rénales chez le chien.* In: Affections héréditaires et congénitales des carnivores domestiques. Point Vét., Paris, 194-6
[232] PENDERIS J. (Page consultée le 31 Janvier 2012). *Canine L-2-hydroxyglutaric aciduria: clinical, imaging and genetic features.* URL: http://www.vin.com/proceedings/ Proceedings.plx?CID=WSAVA2002&PID=22895&O=Generic
[233] PENDERIS J, CALVIN J, ABRAMSON C, et al. (2007). *L-2-hydroxyglutaric aciduria: characterisation of the molecular defect in a spontaneous canine model*. J. Med. Genet. ; **44**: 334-40
[234] PETTIGREW R, FYFE J.C, GREGORY B.L. et al. (2007). *CNS hypomyelination in Rat Terrier dogs with congenital goiter and a mutation in the thyroid peroxidase gene.* Vet. Pathol. ; **44**: 50-6
[235] PICUT C.A, LEWIS R.M .(1987). *Microscopic features of canine renal dysplasia.* Vet. Pathol. ; **24**: 156-163
[236] PIOTTE P. (1988). *La luxation du cristallin chez les Terriers.* Thèse Doct. Vét., Université Claude Bernard, Lyon, 88 p.
[237] RAMPAUD A. (2009). *L'intoxication au cuivre dans la race canine Bedlington Terrier: mise au point d'un test de diagnostic moléculaire.* Thèse Doct. Vét., Université Claude Bernard, Lyon, 109 p.
[238] RENIER S. (2010). *Le tournis chez le Bull Terrier: caractérisation clinique et mode de transmission.* Thèse Doct. Vét., Université Claude Bernard, Lyon, 123 p.
[239] RIEGER M, SCHWARZ H.P, TURECEK P.L. et al. (1998). *Identification of mutations in the canine Von Willebrand factor gene associated with type III Von Willebrand disease.* Thrombosis and Haemostasis. ; **80**: 332-7
[240] RIJNBERK A.D, KOOISTRA H.S. (2010). *Thyroids*. In: Clinical endocrinology of dogs and cats. Schlutersche, Hannovre, 55-91
[241] RISHNIW M, ERB H.N. (2000). *Evaluation of four 2-Dimensional echocardiographic methods of assessinglLeft atrial size in dogs.* J. Vet. Intern. Med. ; **14**: 429-35
[242] ROBERT D.D, HITT M.E. (1986). *Methionine as a possible inducer of Scotty Cramp.* Canine Practice ; **13**: 29-31
[243] ROBINSON W.F, SHAW S.E, STANLEY B. (1989). *Chronique renal disease in Bull Terrier.* Aust. Vet. J. ; **66**: 193-5
[244] ROPSTAD E.O, BJERKAS E, NARFSTROM K. (2007). *Clinical findings in early onset cone-rod dystrophy in the Standard Wire-haired Dachshund.* Vet. Ophthalmol. ; **10**: 69-75
[245] ROSOLEN S.G, ISARD P.F, LAZARD P, RIGAUDIERE F. (2000). *Réalisation pratique de l'électrorétinogramme chez le chien.* Bull. Soc. Vét. Prat. Fr. ; **84**: 178-185
[246] ROTHUIZEN J, UBBINK G.J, VAN ZON P. et al. (1999). *Diagnostic value of a microsatellite DNA marker for copper toxicosis in West-European Bedlington Terriers and incidence of the disease.* Anim. Genet. ; **30**: 190-4
[247] ROZE M. (1996). *Les affections rétiniennes.* In: Affections héréditaires et congénitales des carnivores domestiques. Point Vét., Paris, 66-7
[248] RUSSELL K.E, OLSEN E.H, RAYMER R.A. et al. (2003). *Reduded bleeding events with subcutaneous administration of recombinant human factor IX in immune-tolerant hemophilia B dogs*. Blood ; **102**: 4393-8
[249] SANCHEZ-MASIAN D.F, ARTUCH R, MASCORT J. et al. (2012). *L-2-hydroxyglutaric aciduria in two female Yorkshire Terriers. J. Am. Anim. Hosp. Assoc. ; **48**: 366-71*
[250] SARGAN D.R, WITHERS D, PETTITT L. et al. (2007). *Mapping the mutation causing lens luxation in several Terriers breeds*. J. Hered. ; **98**: 534-8
[251] SAROGLU M, ERDIKMEN D.O, GUZEL O, AYDIN D. (2007). *Luxatio lentis in dogs: a case report.* Veterinarni Medicina ; **52**: 213-21

[252] SCHAER M, HARVEY J.W, CALDERWOOD MAYS M. et al. (1992). *Pyruvate kinase deficiency causing hemolytic anemia with secondary hemochromatosis in a Cairn Terrier.* J. Am. Anim. Hosp. Assoc. ; **28**: 233-9

[253] SCHLEIFER S.G, VERSTEEG S.A, VAN OOST B, WILLEMSE T. (2003). *Familial footpad hyperkeratosis and inheritance of keratin 2, keratin 9, desmoglein 1 in two pedigrees of Irish Terriers.* Am. J. Vet. Res. ; **64**: 715-20

[254] SCHNEIDER B.M, DODMAN N.H, MARANDA L. (2009). *Use of memantine in treatment of canine compulsive disorders.* J. Vet. Behavior. ; **4**: 118-26

[255] SCOTT D.W, MULLER W.H, GRIFFIN C.E. (2000). *Muller and Kirk's Small Animal Dermatology.* W.B Sanders, Philadelphia, 1552 p.

[256] SCURREL E, DAVIES E, BAINES E, et al. (2008). *Neuropathological findings in a Staffordshire Bull Terrier with l-2-hydroxyglutaric aciduria.* J. Comp. Pathol. ; **138**:160-4

[257] SERFASS P. (2005). *Etude rétrospective épidémiologique et clinique de la maladie valvulaire myxoïde mitrale chez les races canines de petit format en France (1088 cas ; 1991-2004).* Thèse Doct. Vét., Faculté de Médecine, Créteil, 171 p.

[258] SERFASS P, CHETBOUL V, CARLOS SAMPEDRANO C, et al. (2006). *Retrospective study of 942 small-sized dogs: Prevalence of left apical systolic heart murmur and left-sided heart failure, critical effects of breed and sex.* J. Vet. Cardio. ; **8**: 11-8

[259] SERRES F, CHETBOUL V, TISSIER R, et al. (2007). *Chordae tendineae rupture in dogs with degenerative mitral valve disease: prevalence, survival, and prognostic Factors (114 Cases, 2001–2006).* J. Vet. Intern. Med. ; **21**: 258–64

[260] SERRES F., POUCHELON J.L., POUJOL L., LEFEBVRE H.P., TRUMEL C., DASTE T. et al. (2009). *Plasma N-terminal pro-B-type natriuretic peptide concentration helps to predict survival in dogs with symptomatic degenerative mitral valve disease regardless of and in combination with the initial clinical status at admission*. J. Vet. Cardiol. ; **11**: 103-21

[261] SEWELL A.C, HASKINS M.E, GIGER U. (2007). *Inherited metabolic disease in companion animals: Searching for nature's mistakes.* Vet. J. ; **174**: 252–9

[262] SHARP N.J.H, WHEELER S.J. (2005). *Small Animal spinal disorders: Diagnosis and surgery.* Elsevier, London, 379 p.

[263] SHORT A.D, MELLERSH C.S, PLATT H, et al. (2010). *Exonic mutations in the L2HGDH gene in Staffordshire Bull Terriers.* Vet. Rec. ; **167**: 455-7

[264] SIMEON L, MONNEREAU L. (2005). *Les causes de surdité chez le chien et le chat.* Point Vet. ; **259**: 18-23

[265] SISO S, BOTTERON C, MUHLE A, VANDEVELDE M. (2005). *A novel leucodystrophy in a dog.* J. Comparative Pathol. ; 132: 232-6

[266] SKELLY B, WALLACE M, RAJPUROHIT Y. et al. (1999). *Identification of a 6 base pair insertion in West Highland White Terriers with erythrocyte pyruvate kinase deficiency*. Am. J. Vet. Res. ; **60**: 1169-72

[267] Société Centrale Canine, SCC. (Page consultée le 6 janvier 2013). Site de la Société Centrale Canine. URL : http://www.scc.asso.fr/

[268] SPECIALE J, DE LAHUNTA A. (2003). *Cerebellar degeneration in a mature Staffordshire Terrier.* J. Am. Anim. Hosp. Assoc. ; **39**: 459-62

[269] STOKOL R.J, PARRY B.W. (1998). *Efficacity of fresh-frozen plasma and cryopricipitate in dogs with Von-Willebrand-didease or hemophilia a.* J. Vet. Intern. Med. ; **12**: 84-92

[270] STRAIN G.M. (1996). *Aetiology, prevalence and diagnosis of deafness in dogs and cats.* Br. Vet. J. ; **152**: 17-36

[271] STRAIN G.M. (1999). *Congenital deafness and its recognition*. Vet. Clin. North Am. Small Anim Pract. ; **29**: 895-907

[272] STRAIN G.M. (2004). *Deafness prevalence and pigmentation and gender associations in dog breeds at risk.* Vet. J. ; **167**: 23-32

[273] TAKATU A, NASH R.A, ZAUCHA J.M. et al. (2003). *Adoptive immunotherapy to increase the level of donor hematopoietic chimerism after nonmyeloablative marrow transplantation for severe canine hereditary hemolytic anemia.* Biol. Blood Marrow Transplant ; **9**: 674-82

[274] TARNOW I, OLSEN L.H, KVART C, et al. (2009). *Predictive value of natriuretic peptides in dogs with mitral valve disease.* Vet. J. ; **180**: 195–201.

[275] TCHERNEVA E, HUFF A.M, GIGER U. (2006). *Coagulation factor XI deficiency in Kerry Blue Terrier dogs is caused by an exonic sine insertion* J. Vet. Intern. Med. ; **20**: 767

[276] TESKE E, BRINKHUIS B.G.A.M, BODE P. et al. (1992). *Cytological detection of copper for the diagnosis of inherited copper toxicosis in Bedlington Terriers.* Vet. Rec. ; **131**: 30-2

[277] TESTAULT I. (2001). *Les maladies rénales héréditaires du chien et du chat*. In: Urologie et néphrologie clinique du chien et du chat. Point Vét., Paris, 92-95

[278] The Cesky Terrier Club. (Page consultée le 8 février 2013). Site officiel du club de race du Terrier Tchèque, URL: http://www.cesky-Terrier-club.co.uk/index.html

[279] THIBAUD J.L, DELISLE F, GREY F, BLOT S. (2002). *Ataxie chez l'Americain Staffordshire Terrier.* Compte rendu du congrès de la CNVSPA, Paris, 8-10 Novembre 2002, 342-44

[280] THIEBAULT, J.J. (26 mars 2013). *Enregistrements de PEA sur des Bull Terriers à VetAgro Sup*. Communication personnelle.

[281] THOMAS, A. (10 janvier 2013). *Données statistiques du laboratoire Antagene*. Communication personnelle.

[282] THORNBURJ L.P, SHAW L.P, DOLAN D. (1986). *Hereditary copper toxicosis in West Highland White Terriers.* Vet. Pathol. ; **23**: 148-54

[283] THRALL M.A, BAKER D.C, CAMPBELL T.W. et al. (2004). *Veterinary hematology and clinical chemistry.* Lippincott Williams and Wilkins, Baltimore, 518 p.

[284] TIIRA K, ESCRIOU C, THOMAS A. et al. (2011). *Phenotypic and genetic characterization of tail chasing in Bull Terriers.* J. Vet. Behavior: Clinical Applications and Research ; **1**: 83

[285] TILLEY L.P, OWENS J.M. (1985). *Manual of small animal cardiology.* Churchill Livingstone, New York, 447 p.

[286] TWEDT D.C, STERNLIEB I, GILBERSTON S.R. (1979). *Clinical, morphologic, and chemical studies on copper toxicosis of Bedlington Terriers*. J. Am. Vet. Med. Assoc. ; **175**: 269-76

[287] UCHIDA Y. et al. (1997). *Serum concentrations of zinc and copper in Bull Terriers with lethal acrodermatitis and tail-chasing behavior*. Am. J. Vet. Res. ; **58**: 483-9

[288] URKASEMSIN G, LINDER K.E, BELL J.S. et al. (2010). *Hereditary Cerebellar Degeneration in Scottish Terriers*. J. Vet. Intern. Med. ; **24**: 565-70

[289] VAN DE SLUIS B.J.A, BREEN M, NANJI M. et al. (1999). *Genetic mapping of the copper toxicosis locus in Bedlington Terriers to dog chromosome 10, in a region syntenic to human chromosome region 2p13-p16.* Human Mol. Gen. ; **8**: 501-7

[290] VAN DE SLUIS B.J.A, ROTHUIZEN J, PEARSON P.L. et al. (2002). *Identification of a new copper metabolism gene by positional cloning in a purebred dog population.* Human Mol. Gen. ; **11**: 165-73

[291] VAN DER MERWE L.L, LANE E. (2001) *Diagnosis of cerebellar cortical degeneration in a Scottish Terrier using magnetic resonance imaging.* J. Small Anim. Pract. ; **42**: 409-12

[292] VENTA P.J, LI J, YUZBASIJAN-GURKAN V. et al. (2000). *Mutation causing von Willebrand disease in Scottish Terriers.* J. Vet. Intern. Med. ; **14**: 10-9

[293] VICTORIA T, RAFI M.A, WENGER D.A. (1996). *Cloning of the canine GALC cDNA and identification of the mutation causing globoid cell leukodystrophy in West Highland White and Cairn Terriers*. Genomics ; **33**: 457-62

[294] VILLOT V. (2005). *Contribution à l'étude de la race Bedlington Terrier.* Thèse Doct. Vét., Université Paul Sabatier, Toulouse, 212 p.

[295] WARE W.A. (2011). *Cardiovascular disease in small animal medicine.* Manson, London, 395 p.

[296] WAYNE R.K, OSTRANDER E.A. (2007). *Lessons learned from the dog genome.* Trends Genet. ; **23**: 557-67

[297] WEBB J.A, AMSTRONG J. (2002). *Chronic idiopathic pulmonary fibrosis in a West Highland White Terrier.* Can. Vet. J. ; **43**: 703-5

[298] WEISS C.H, BANNASH D. (2010). *The link between hyperuricosuria and urate urolithiasis*. Am. J. Vet. Research ; **71**: 1257-58

[299] WENGER D.A, VICTORIA T, RAFI M.A. et al. (1999). *Globoid cell leulodystrophy in Cairn and West Highland White Terriers.* J. Hered. ; **90**: 138-42

[300] WHITNEY K.M, GOODMAN S.A, BAILEY E.M, LOTHROP C.D. (1994). *The molecular basis of canine pyruvate kinase deficiency.* Exp. Hematol. ; **22**: 866-74

[301] YUZBASIYAN-GURKAN V, BLANTON S.H, CAO Y. et al. (1997). *Linkage of a microsatellite marker to the canine copper toxicosis locus in Bedlington Terriers*. Am. J. Vet. Res. ; **58**: 23-7

[302] ZANGERL B et al. (2006). *Identical mutation in a novel retinal gene causes progressive rod–cone degeneration in dogs and retinitis pigmentosa in humans.* Genomics ; **88**: 551–63

LACOMBRE CHARLOTTE

Les principales affections à prédispositions raciales chez les Terriers : conduites diagnostiques.

Thèse d'Etat de Doctorat Vétérinaire : Lyon, le 19 Juin 2013

RESUME :

Le groupe des Terriers compte 34 races canines, pour lesquelles des prédispositions raciales ou des affections héréditaires sont suspectées ou connues.
Le clinicien confronté à un de ces chiens doit mener une démarche diagnostique rigoureuse face à une suspicion clinique initiale aiguillée par l'épidémiologie ou les données génétiques de la race. L'examen clinique doit permettre au praticien de hiérarchiser ses hypothèses et d'envisager les examens complémentaires à effectuer au cas par cas. Le recours à l'imagerie médicale ou aux outils de laboratoire est souvent nécessaire.
Toutefois depuis l'avènement de la génétique moléculaire canine, l'utilisation de tests génétiques est de plus en plus indiquée pour confirmer un diagnostic, et ceci à condition que qu'un test ADN existe pour la race en question et la maladie suspectée.
Ainsi près de 25 affections à prédispositions raciales chez les Terriers peuvent justifier la mise au point de tels outils diagnostiques ou le recours à des tests génétiques existant déjà. Ces maladies sont détaillées ici en termes de conduite diagnostique à tenir.

MOTS CLES :

- Chien
- Race
- Terriers
- Prédisposition
- Diagnostic
- Génétique

JURY :

Président :	Monsieur le Professeur Claude GHARIB
1er Assesseur :	Monsieur le Professeur Jean-Luc CADORE
2ème Assesseur :	Monsieur le Professeur Jean-Jacques THIEBAULT
Invité :	Madame le Docteur Anne THOMAS

DATE DE SOUTENANCE : 19 Juin 2013

ADRESSE DE L'AUTEUR :

1099 chemin des souquiers
83136 GAREOULT