VETAGRO SUP
CAMPUS VETERINAIRE DE LYON

Année 2014 - Thèse n°

REALISATION D'UN SITE INTERNET REPERTORIANT LES MALADIES GENETIQUES ET A PREDISPOSITIONS RACIALES AFFECTANT LE SYSTEME NERVEUX CHEZ LE CHIEN

THESE

Présentée à l'UNIVERSITE CLAUDE-BERNARD - LYON I
(Médecine - Pharmacie)
et soutenue publiquement le 7 Novembre 2014
pour obtenir le grade de Docteur Vétérinaire

par

Tatiana PRADEL
Née le 8 Novembre 1989
à Livry Gargan

Liste des enseignants du Campus Vétérinaire de Lyon13/06/13Mise à jour du 11/10/2012

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	Loic	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
Mme	GILOT-FROMONT	Emmanuelle	Unité pédagogique Santé Publique et Vétérinaire	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

Liste des enseignants du Campus Vétérinaire de Lyon13/06/13Mise à jour du 11/10/2012

Civilité	Nom	Prénom	Unités pédagogiques	Grade
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 (ISPV)
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

Merci au Docteur Catherine Escriou pour m'avoir accordé sa confiance en me confiant ce sujet de thèse et pour m'avoir accompagné tout au long de sa réalisation.

Merci au professeur François Mauguière d'avoir accepté d'être le Président de Jury de ma soutenance de thèse et de juger de la qualité de mon travail.

Merci au Docteur Jean-Jacques Thiébault d'avoir accepté d'être le second assesseur de mon jury de thèse.

Merci à Jean-Christophe Vullierme pour son travail à mes côtés pendant près de 3 ans. Merci de nous avoir ouvert les portes de Santé Vet. Merci d'avoir toujours été motivant, encourageant et toujours à nous fixer des deadlines pour faire avancer le travail.

Merci aussi à Santé Vet et au reste de l'équipe qui a travaillé plus particulièrement sur la réalisation de ce site internet. Notamment Florian Messmer, Clément Roupioz pour leur excellent travail. Je les remercie d'avoir toujours été disponibles pour répondre à tous mes emails et mes nombreuses questions. Merci aussi à Claude Pacheteau pour avoir pris le temps d'avoir corrigé tous mes résumés de fiches de maladies.

Merci à mon super Ancien. Merci Florian d'avoir été un super voisin et pour m'avoir toujours donné un coup de main quand j'en avais besoin. Tu es un super véto. Je te souhaite tout plein de bonheur dans tous les aspects de ta vie.

Merci à ma poulotte Astrid. Merci de m'avoir invité à manger et m'avoir préparé de bons petits plats. Et aussi merci de m'avoir écouté me plaindre sur la dure vie des cliniques ! Sois forte, ca sera quand même super bien.

Merci à Emilie Menzer, Aurélie Geloen et Laureline Chaine. Merci à toutes les 3 pour avoir formé un des meilleurs groupes de clinique que l'on puisse espérer. Merci de m'avoir supporté et aussi soutenu pendant ces cinq ans d'école et ces 3 années de clinique ensemble.

Merci aussi à Bernadette et Guillaume. Sans vous les cliniques, ca n'aurait pas été pareil.

Merci à ma famille pour m'avoir soutenu pendant toute ma scolarité et notamment pendant ces cinq années. Merci d'avoir toujours cru en moi et m'avoir permi de réaliser mon rêve. Merci de votre patience à mon égard. Je vous aime très fort.

Merci à tous les membres de Lyon qui ont pris soin de moi pendant mes cinq années et qui ont fait en sorte que je ne me sente jamais seule. Vous êtes comme ma famille.

Merci à tous les habitants de Juneau, Alaska, pour m'avoir accueilli pour mon stage à l'étranger. Merci. Grâce à vous j'ai découvert une nouvelle façon de vivre et un pays que je n'oublierais jamais. Je reviendrais le plus vite possible.

Merci à tous les vétérinaires qui ont eu la gentillesse de m'accepter en stage pendant ces 5 années d'école. Pour m'avoir montré le meilleur comme le pire. M'avoir formé. M'avoir fait aimer ce métier.

Sommaire

Remerciements 4

Sommaire 5

Table des Figures 10

Table des Tableaux 12

Table des Abréviations 14

Introduction 15

1ère Partie : Généralités sur l'importance des maladies génétiques chez le chien 17

I. Bases de génétique chez le chien 19

A. Le support de l'hérédité : ADN, chromosome et gène 19

B. Maladie héréditaire ou non ? 21

C. Les différents modes de transmission de l'hérédité 21

II. Maladies héréditaires et à prédispositions raciales chez le chien : pourquoi sont-elles importantes ? 24

A. La domestication du chien, un premier pas vers l'apparition de maladies génétiques chez le chien 24

1. Les ancêtres du chien 24

2. Quand et comment à eu lieu la domestication ? 25

3. Conclusions 26

B. La responsabilité des techniques d'élevage moderne dans l'apparition des maladies héréditaires et à prédispositions raciales chez le chien 27

1. Généralités sur les pratiques d'élevage actuelles 27

2. Impacts sur l'apparition de maladies génétiques 27

C. Pourquoi un si grand intérêt porté aux maladies héréditaires et à prédispositions raciales chez le chien ? 28

1. Intérêts en médecine vétérinaire 28

2. Intérêts en médecine humaine 31

D. Importance des maladies génétiques du système nerveux 32

2ème Partie : La conception du site internet 33

I. Bases de travail 35

A. Travail bibliographique initial 35

B. Classification des maladies étudiées 36

C. Création du modèle de fiche 37

Plan type de fiche 39
D. Iconographies 40
E. Mots clés 40
F. Réalisation du site internet 42
1. Aspect technique pris en charge par SanteVet 42
2. Choix du nom du site internet 42
II. Utilisation du site internet 43
A. Accueil et menu 43
Figure 7 : Page d'accueil du site internet en cours de réalisation 43
B. Les fiches « Maladies » 44
C. Recherche 45
D. Lexique 46
E. Contact et mise à jour 52
F. Liens 52
III. Limites et améliorations possibles 54
A. Limites du site internet 54
B. Possibles améliorations à réaliser 54
3ème Partie : Maladies héréditaires et à prédispositions raciales du système nerveux chez le chien 55
I. Affections malformatives du système nerveux 57
A. Dysraphisme spinal 57
B. Hémivertèbre 58
C. Hydrocéphalie 62
D. Hypoplasie du cervelet 66
E. Instabilité atlanto-axiale 67
F. Kyste quadrigéminal 71
G. Lissencéphalie, pachygyrie et polymicrogyrie 72
H. Sinus dermoïde 74
I. Syndrome de malformation occipitale 76
II. Maladies de stockages lysosomales 79
A. Glycoprotéinoses 79
B. Mucopolysaccharidoses 84

C. Oligosaccharidoses 94
D. Protéinose : Céroïde lipofuscinoses 101
III. Affections tumorales du système nerveux 115
IV. Syndrome de tremblements 117
A. Hypomyélinisation et dysmyélinisation 117
B. Syndrome « Shaking pups » 119
V. Affections dégénératives du système nerveux 120
A. Abiotrophies corticales cérébelleuses 120
B. Ataxie néonatale du Coton de Tuléar 123
C. Ataxie spino-cérébelleuse héréditaire 125
D. Axonopathie du Labrador Retriever 127
E. Dystrophie neuro-axonale 128
F. Hernie discale 130
G. Leucodystrophies 132
H. Myélopathie dégénérative 140
I. Spondylomyélopathie cervicale caudale 143
J. Vacuolisation neuronale et dégénérescence spino-cérébelleuse 145
VI. Maladies inflammatoires du système nerveux central 147
A. Leuco-encéphalite nécrosante 147
B. Méningo-encéphalite nécrosante 148
C. Syndrome méningite-artérite répondant à l'administration de corticoïde 149
D. Syndrome de tremblements répondant à l'administration de corticoïdes 152
VII. Maladies métaboliques du système nerveux central 153
A. Acidurie L-2-HG 153
B. Encéphalopathie nécrosante subaigüe 155
VIII. Affections du système nerveux périphérique 156
A. Amyotrophie spinale 156
B. Axonopathie progressive du Boxer 159
C. Complexe polyneuropathie avec paralysie laryngée 160
D. Hypoplasie du nerf optique 162
E. Neuropathie à axones géants du Berger Allemand 163

F. Neuropathie sensitive du Golden Retriever ... 165
G. Neuropathie hypertrophique ... 166
H. Neuropathie sensitive du Pointer ... 168
I. Neuropathie sensitive du Teckel à poils longs ... 170
J. Paralysie laryngée ... 171
K. Polyneuropathie distale sensorielle et motrice du Rottweiler ... 173
L. Polyneuropathie héréditaire du Greyhound ... 175
M. Polyneuropathie héréditaire du Léonberg ... 176
N. Polyneuropathie hypomyélinisante du Golden Retriever ... 178
O. Polyneuropathie motrice du Dogue Allemand ... 179
P. Polyneuropathies héréditaire et idiopathique des Malamutes d'Alaska ... 181
Q. Surdité congénitale ... 183
IX. Myopathies ... 186
A. Collapsus induit par l'exercice ... 186
B. Dermatomyosite ... 187
C. Dystrophie musculaire liée au chromosome X ... 190
D. Hypertonicité musculaire épisodique (Scotty cramp) ... 192
E. Hypertrophie musculaire du Whippet ... 194
F. Maladie du Doberman dansant ... 195
G. Myopathie centronucléaire ... 196
H. Myopathie distale juvénile du Rottweiler ... 198
I. Myopathie héréditaire du Dogue Allemand ... 199
J. Myosite des muscles masticateurs ... 201
K. Myotonie congénitale ... 202
L. Syndrome de chute épisodique ... 204
X. Affection de la jonction neuromusculaire ... 206
A. Myasthénie grave ... 206
B. Hyperkplexie ... 208
XI. Autres affections du système nerveux ... 210
A. Epilepsie essentielle ... 210
B. Narcolepsie ... 215

Bibliographie..... 219

Table des Figures

Figure 1 : La structure et localisation d'un chromosome eucaryote (NIH) 19
Figure 2 : Représentation simplifiée d'un gène. (Courtesy : National Human Genome Research Insitute) 20
Figure 3 : Arbre phylogénétique des carnivores construit à partir de séquences partielles de 14 gènes (Eizirik et al., 2010). Les numéros indiqués au dessus des nœuds correspondent au moment de la divergence, en millions d'années. 25
Figure 4 : Accélération de la découverte de mutation responsable de maladie génétique depuis 1988 (année de la 1ère mutation découverte) (138) 28
Figure 5 : Fréquence des différents modes de transmission pour les maladies génétiques du chien 29
Figure 6 : Plan type de fiche « Maladie » créé pour le site internet 39
Figure 7 : Page d'accueil du site internet en cours de réalisation 43
Figure 8 : Affichage d'une page "Fiche maladie" sur le site internet 44
Figure 9 : Mise en évidence du champ de recherche au sein de la barre de menu du site internet 45
Figure 10 : Exemple de ce qu'afficherait le moteur de recherche après avoir écrit "myopathie" dans le champ de recherche du site 46
Figure 11 : Mise en évidence de plusieurs anomalies vertébrales sévères en région thoracique chez un Bouledogue Anglais par radiographie du rachis (face) 60
Figure 12 : Mise en évidence, chez ce même Bouledogue Anglais, des malformations vertébrales thoracique sur la radiographie du rachis en vue de profil 60
Figure 13 : Mise en évidence d'une malformation vertébrale très sévère en région thoracique chez un Bouledogue Français associé à une cyphose sur une radiographie de profil du rachis 60
Figure 14 : Mise en évidence d'une malformation vertébrale très sévère en région thoracique chez le même Bouledogue Français sur une radiographie du rachis de face 61
Figure 15 : Mise en évidence d'une hémivertèbre chez un Bouledogue par IRM d'une malformation vertébrale très sévère en région thoracique chez un Bouledogue Français associé à une cyphose par examen IRM (Coupe sagittale T1) 61
Figure 16 : Mise en évidence d'une malformation vertébrale discrète chez un Bouledogue Français par examen IRM de la région thoracique (Coupe sagittale T1) 62
Figure 17 : Chiot Bouledogue avec un crâne bombé suite due à l'hydrocéphalie (de profil) 64
Figure 18 : Chiot Bouledogue avec un crâne bombé suite due à l'hydrocéphalie (de face) 64
Figure 19 : Ventriculomégalie mise en évidence sur l'IRM de l'encéphale d'un chien atteint d'hydrocéphalie (coupe dorsale Flair) 65
Figure 20 : Ventriculomégalie mise en évidence sur l'IRM de l'encéphale d'un chien atteint d'hydrocéphalie (coupe parasagittale T1) 65
Figure 21 : Ventriculomégalie mise en évidence sur l'IRM de l'encéphale d'un chien atteint d'hydrocéphalie (coupe transversale T1) 65
Figure 22 : Lésions visibles à l'IRM de l'encéphale chez un chien atteint d'hypoplasie du cervelet (coupe sagittale T1) 67
Figure 23 : Lésions visibles sur la radiographie de profil de la colonne cervicale d'un Yorkshire atteint d'instabilité atlanto-axiale 69
Figure 24 : Lésions visibles sur une radiographie de profil de la colonne cervicale en position de contrainte (flexion) d'un Yorkshire atteint d'instabilité atlanto-axiale 69
Figure 25 : Lésions visibles sur la radiographie de profil de la colonne cervicale d'un chien atteint d'instabilité atlanto-axiale 69
Figure 26 : Lésions visibles sur la radiographie de face de la colonne cervicale d'un chien atteint d'instabilité atlanto-axiale 70
Figure 27 : Coupe transversale T1 d'un IRM de la région atlanto-axiale chez un chien sain (à gauche) et chez un chien atteint d'instabilité atlanto-axiale (à droite) 70
Figure 28 : Mise en évidence d'un kyste quadrigéminal lors de l'IRM de l'encéphale chez un chien (coupe sagittale T1) 72
Figure 29 : Image obtenue par scanner de l'encéphale d'un chien atteint de lissencéphalie 74
Figure 30 : Classification des sinus dermoïde en 5 catégories. (Kiviranta AL et *al*) 75
Figure 31 : Mise en évidence d'une malformation occipitale caudale à l'IRM de l'encéphale, chez un Cavalier King Charles (coupe sagittale T1) 78
Figure 32 : Mise en évidence d'une malformation occipitale caudale à l'IRM de l'encéphale, chez un Yorkshire (coupe sagittale T1) 78
Figure 33 : Lésion érythémateuse et ulcérative sur un doigt chez un Pointer atteint de neuropathie sensitive ... 169

Figure 34 : Lésions périoculaires et de l'extrémité des pavillons auriculaires chez un beauceron atteint de dermatomyosite 189
Figure 35 : Lésions cutanées au niveau des extrémités osseuses des membres postérieurs chez un chien atteint de Dermatomyosite 189

Table des Tableaux

Tableau 1 : Liste des mots clés utilisables sur le site internet pour la recherche (1/2) 41
Tableau 2 : Liste des mots clés utilisables sur le site internet pour la recherche (2/2) 41
Tableau 3: Liste des laboratoires fourniassant un test génétique pour l'alpha-fucosidose chez le chien 80
Tableau 4 : Liste des laboratoires fournissant un test génétique pour la maladie de Lafora chez le chien 83
Tableau 5 : Liste des laboratoires fournissant un test génétique pour la mucopolysaccharidose de type I chez le chien 85
Tableau 6 : Liste des laboratoires fournissant un test génétique pour la mucopolysaccharidose de type III A et B chez le chien 89
Tableau 7 : Liste des laboratoires fournissant un test génétique pour la mucopolysaccharidose de type VI chez le chien 91
Tableau 8 : Liste des laboratoires fournissant un test génétique pour la mucopolysaccharidose de type VII chez le chien 93
Tableau 9 : Liste des laboratoires fournissant un test génétique pour la glycogénose de type Ia chez le chien 95
Tableau 10 : Liste des laboratoires fournissant un test génétique pour la glycogénose de type II chez le chien .. 97
Tableau 11 : Liste des laboratoires fournissant un test génétique pour la glycogénose de type IIIa chez le chien 99
Tableau 12 : Liste des laboratoires fournissant un test génétique pour la glycogénose de type VII chez le chien 101
Tableau 13 : Déterminisme génétique (mutations et locus atteint) des céroïdes lipofuscinoses chez le chien ... 102
Tableau 14 : Age d'apparition, tableau clinique et pronostic des céroïdes lipofuscinoses en fonction des races de chiens 104
Tableau 15 : Liste des laboratoires fournissant un test génétique pour les céroïdes lipofuscinoses chez le chien 105
Tableau 16 : Liste des laboratoires fournissant un test génétique pour gangliosidose à GM1 chez le chien 107
Tableau 17 : Liste des laboratoires fournissant un test génétique pour la gangliosidose à GM2 chez le chien .. 110
Tableau 18 : Liste des laboratoires fournissant un test génétique pour la leucodystrophie à cellules globoïdes chez le chien 113
Tableau 19 : Trois types d'abiotrophoes corticales cérébelleuses en fonction de l'âge d'apparition des symptômes 121
Tableau 20 : Evolution des abiotrophies corticales cérébelleuses en fonction de la race atteinte 122
Tableau 21 : Liste des laboratoires fournissant un test génétique pour les abiotrophies corticales cérébelleuses chez le chien 123
Tableau 22 : Liste des laboratoires fournissant un test génétique pour l'ataxie néontale du coton de tuélar 125
Tableau 23 : Liste des laboratoires fournissant un test génétique pour l'ataxie spino-cérébelleuse héréditaire chez le chien 126
Tableau 24 : Liste des laboratoires fournissant un test génétique pour dystrophie neuro-axonale chez le chien 129
Tableau 25 : Différents stades de la hernie discale chez le chien et signification clinique 131
Tableau 26: Liste des laboratoires fournissant un test génétique pour la myélopathie dégénérative chez le chien 142
Tableau 27 : Liste des laboratoires fournissant un test génétique pour l'acidurie L-2-HG chez le chien 154
Tableau 28 : Liste des laboratoires fournissant un test génétique pour l'encéphalopathie nécrosante subaigue chez le chien 156
Tableau 29 : Vitesse d'évolution de l'amyotrophie spinale en fonction del a race atteinte 158
Tableau 30 : Pronostic de l'amytrophie spinale en fonction de la race atteinte 158
Tableau 31 : Liste des laboratoires fournissant un test génétique pour la neuropathie sensitive du golden retriever 166
Tableau 32 : Liste des laboratoires fournissant un test génétique pour la neuropathie sensitive du pointer 169
Tableau 33 : Liste des laboratoires fournissant un test génétique pour la polyneuropathie hérédiraire du greyhound 176
Tableau 34 : Liste des laboratoires fournissant un test génétique pour la polyneuropathie héréditaire du léonberg 178
Tableau 35 : Liste des laboratoires fournissant un test génétique pour les polyneuropathies héréditaire et idiopathique des malamutes d'alaska 183
Tableau 36 : Races de chiens pour lesquelles des cas de surdité congénitale ont été rapportés 184
Tableau 37 : Liste des laboratoires fournissant un test génétique pour le collapasus induit par l'exercice chez le chien 187
Tableau 38 : Liste des laboratoires fournissant un test génétique pour la dystrophie musculaire liée au chromosome X chez le chien 192

Tableau 39 : Liste des laboratoires fournissant un test génétique pour l'hypertrophie musculaire du Whippet . 195
Tableau 40 : Liste des laboratoires fournissant un test génétique pour myopathie centronucléaire chez le chien 198
Tableau 41: Liste des laboratoires fournissant un test génétique pour la myopathie héréditaire du Dogue Allemand..... 201
Tableau 42 : Liste des laboratoires fournissant un test génétique pour la myotonie congénitale chez le chien .. 204
Tableau 43 : Liste des laboratoires fournissant un test génétique pour le syndrome de chute épisodique chez le chien..... 206
Tableau 44 : Liste des laboratoires fournissant un test génétique pour la myasthénie grave chez le chien 208
Tableau 45 : Liste des laboratoires fournissant un test génétique pour l'hyperkplexie chez le chien 210
Tableau 46 : Précision de l'âge moyen d'apparition des premières crises d'épilepsie lors d'épilepsie essentielle chez certaines races..... 211
Tableau 47 : Données actuelles sur le déterminisme génétique de l'épilepsie essentielle chez le chien 211
Tableau 48 : Les différents types de crises lors d'épilepsie essentielle chez le chien..... 213
Tableau 49 : Réponse au traitement lors d'épilepsie essentielle en fonctionde la race atteinte 214
Tableau 50 : Liste des laboratoires fournissant un test génétique pour l'épilepsie essentielle chez le chien..... 214
Tableau 51 : Liste des laboratoires fournissant un test génétique pour la narcolepsie chez le chien 216

Table des Abréviations

ADN : Acide désoxyribonucléique
ARN : Acide ribonucléique
CIDD : Canine Inherited Disorders Database
EMG : Electromyogramme
HSVMA : Humane Society Veterinary Medical Association
IDID : Inherited Diseases in Dogs
LCS : Liquice céphalo-rachidien
LIDA : Listing of Inherited Diseases in Animals
MNC : Motoneurone central
MNP : Motoneurone périphérique
NHGRI : National Human Genome Research Institute
OMIA : Online Mendelian Inheritance in Animals
SNC : Système Nerveux Central
SNP : Système Nerveux Périphérique

Introduction

Le chien est l'espèce de mammifère pour laquelle on recense le plus de maladies héréditaires et à prédispositions raciales. En effet, on en recense actuellement plus de 600 et ce nombre augmente chaque année du fait de l'intérêt grandissant porté à ces maladies. Ces dernières décennies, les progrès de la médecine ainsi que le suivi médical des chiens se sont intensifiés permettant de prévenir, diagnostiquer et traiter un grand nombre de maladies virales, bactériennes, parasitaires et nutritionnelles. De plus, les récentes pratiques d'élevage consistant à produire des chiens dits de « races » conduisent, en même temps que la conservation de caractères désirés pour une race donnée, à la conservation durable et de façon involontaire d'allèles morbides responsables de maladies héréditaires. Ce faisant, les maladies héréditaires autrefois considérées comme rares car masquées par ces maladies dites environnementales émergent et peuvent être diagnostiquées. (2, 61)

En Décembre 2004, le National Human Genome Research Institute (NHGRI) a financé le séquençage complet du génome canin. Si le NHGRI a pris cette décision, bien que le projet soit colossal et coûteux, c'est parce qu'il a reconnu le chien comme étant le meilleur modèle dans la recherche des maladies génétiques chez l'homme. Les découvertes qui ont découlées de ce projet ont eu un impact aussi bien en médecine humaine que vétérinaire. (5, 122)

Depuis une dizaine d'année, du fait de ces découvertes, les laboratoires vétérinaires, développent de plus en plus de tests génétiques permettant le diagnostic et le dépistage de certaines maladies héréditaires canines invalidantes. A ce jour, une 50^{aine} de mutations à l'origine de maladies génétiques ont été découvertes chez le chien et environ la moitié de ces troubles sont d'ordre neurologique. (2, 61, 122)

L'objectif de notre travail est de créer le premier site internet francophone de référence en ce qui concerne les maladies héréditaires et à prédispositions raciales du système nerveux chez le chien. Ce site est destiné :

- Aux vétérinaires, pour améliorer leur connaissance de ces amaladies et les aider lors du diagnostic et de la prise en charge de ces chiens atteints.
- Aux éleveurs canins, pour leur faire prendre conscience de leur importance dans le mécanisme d'éradication de ces maladies et notamment les aider (grâce aux tests génétiques) à sélectionner leurs reproducteurs.
- Aux particuliers, pour les informer sur la maladie dont peut être atteint leur animal, leur faire connaître les maladies associées à chaque race et leur donner accès à des informations vraies et non truffées d'erreur comme on peu en trouver sur internet.

Cet objectif doit être atteint grâce à une collection de 86 fiches synthétiques. Chaque fiche présente, de façon synthétique pour une maladie, les différentes dénominations existantes, des éléments d'étiologie et de pathogénie, l'épidémiologie, le déterminisme génétique, la symptomatologie associée à des éléments pronostique et de thérapeutique, ainsi qu'une aide au diagnostique.

Si nous avons choisis de réaliser un site internet c'est parce que c'est un support facilement accessible par tous, interactif, permettant de mettre à disposition des internautes une banque de données multimédia avec des images et des vidéos facilitant la compréhension. De plus, du fait des découvertes toujours plus nombreuses sur les maladies génétiques et à prédispositions raciales du système nerveux du chien, il nous fallait un support facile à mettre à jour.

Dans la première partie de ce travail nous présenterons quelques bases de génétiques puis des généralités à propos de la domestication et de l'élevage du chien ainsi que leurs conséquences sur l'apparition des maladies génétiques dans cette espèce. Dans une deuxième partie nous expliciterons la méthode de travail utilisée pour réaliser les fiches synthétiques, le site internet ainsi qu'un guide permettant de faciliter son utilisation. Enfin, dans une troisième partie nous présenterons l'ensemble des fiches de maladies mises sur le site internet au moment de sa mise en ligne.

1ère Partie : Généralités sur l'importance des maladies génétiques chez le chien

I. Bases de génétique chez le chien

A. Le support de l'hérédité : ADN, chromosome et gène

Les êtres vivants sont constitués de milliards de cellules. C'est dans le noyau de ces cellules qu'est contenu toute l'information nécessaire à la vie cellulaire et donc au développement et au fonctionnement d'un organisme. Cette « information » est donnée à l'animal par ses parents, la moitié venant de la mère et l'autre moitié venant du père. Cette « information » est ce que l'on appelle l'ADN. L'ADN porte donc l'information génétique constitue le génome des êtres vivants.

La structure standard de l'ADN est une double hélice composée de deux brins complémentaires. Chaque brin d'ADN est constitué d'un enchaînement de nucléotides. On trouve quatre nucléotides différents dans l'ADN appelés adénosine (A), guanosine (G), cytosine (C) et tyrosine (T). C'est l'ordre d'enchainement de ces nucléotides qui correspond à l'information génétique. Ces nucléotides se regroupent par paires : A avec T ; T avec A ; C avec G ; G avec C. Aucun autre type de paire n'est possible.

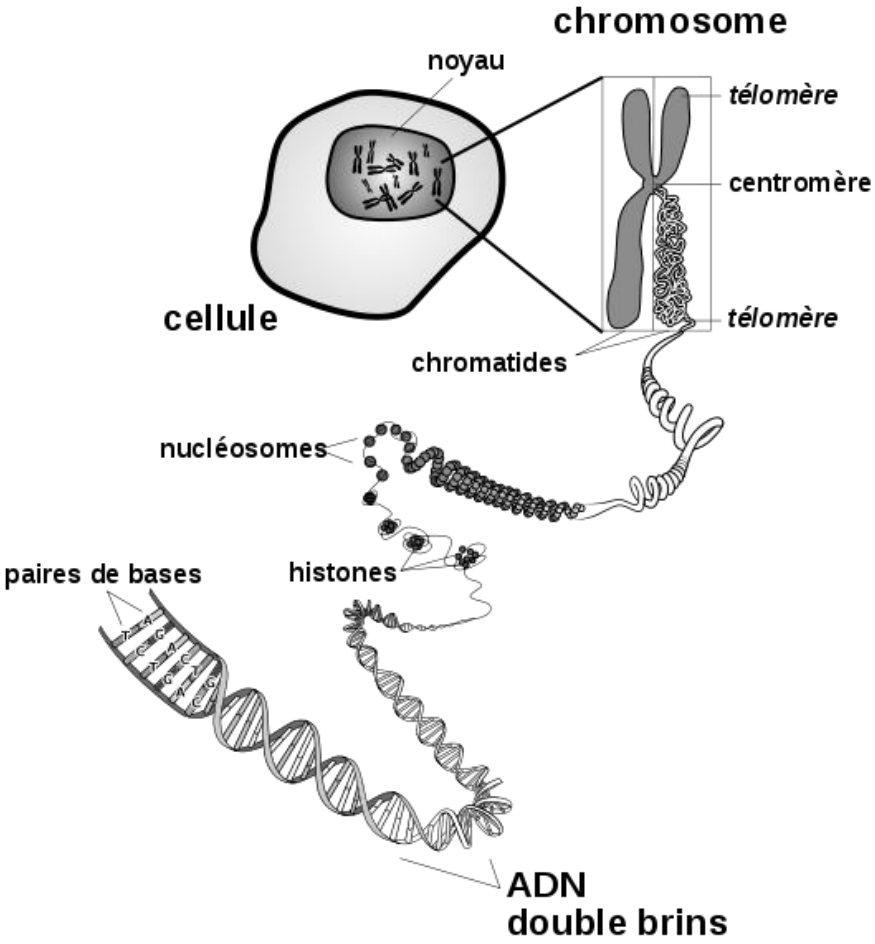

Figure 1 : La structure et localisation d'un chromosome eucaryote (NIH)

Un gène est une portion de cet ADN, c'est-à-dire une succession de nucléotides portés par un chromosome. On peut donc définir un gène comme étant une unité d'information génétique. Un chromosome, quand à lui, peut se décrire comme un long enchainement de gènes. Des milliers de gènes sont portés sur chaque chromosome.

L'espèce canine *(Canis familiaris)* possède 78 chromosomes repartis par paires (un chromosome d'origine paternelle et un chromosome d'origine maternelle) dans les noyaux cellulaires. On distingue 38 paires d'autosomes et les chromosomes sexuels (X et Y). Cela est vrai dans toutes les cellules excepté les cellules sexuelles (spermatozoïdes et ovules) dans lesquelles les chromosomes sont présents en un seul exemplaire : tous les chromosomes d'origine paternelle et un seul chromosome sexuel, X ou Y, dans un spermatozoïde et tous les chromosomes d'origine maternelle et un chromosome sexuel X dans un ovule. (2)

Le génome du chien est constitué d'environ 2,4 milliards de nucléotides et contient approximativement 20 000 gènes. L'ensemble de ces gènes constitue le génotype de l'animal. (2)

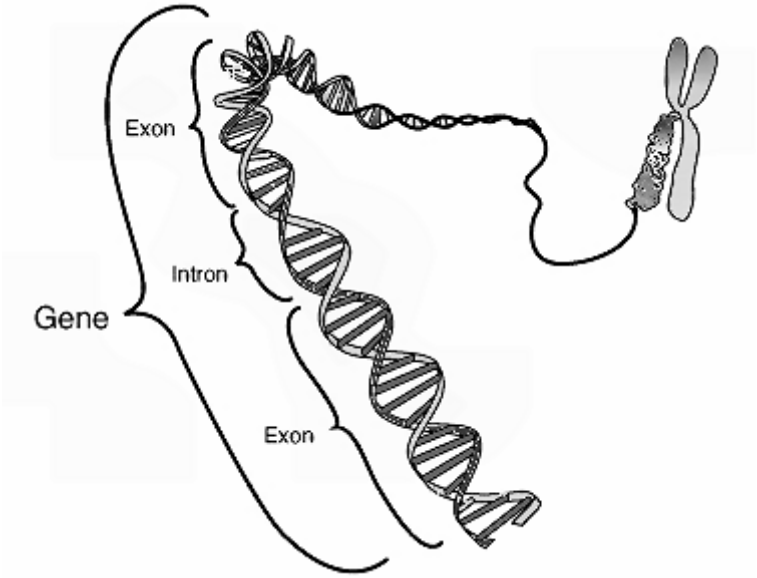

Figure 2 : Représentation simplifiée d'un gène. (Courtesy : National Human Genome Research Insitute)

Le phénotype est ce que l'on voit de l'animal : la couleur de son pelage, la forme de son crâne … Il peut être déterminé à la fois par le génotype mais aussi par des facteurs environnementaux. Par exemple, la taille adulte d'un chien est déterminée à la fois par son génome mais aussi par son état de santé lorsqu'il était un chiot, ce avec quoi il est nourrit …

Nous avons déjà mentionné le fait que, dans les cellules non sexuelles, les chromosomes sont habituellement représentés par paire. L'un est d'origine maternelle et l'autre est d'origine paternelle. Un gène positionné sur un chromosome sera donc aussi retrouvé sur le chromosome associé, et ce exactement à la même position (aussi appelé locus).

Un gène peut avoir plusieurs versions, appelée allèle. Un individu possède donc deux allèles d'un même gène au sein de son génome. Si les deux allèles sont identiques l'individu est dit homozygote ; si les deux allèles sont différents l'individu est dit hétérozygote.

En ce qui concerne les chromosomes sexuels X et Y, les gènes ne correspondent pas d'un chromosome à l'autre et ne sont représentés qu'en un exemplaire chez le mâle (XY) et en deux exemplaires chez la femelle (XX).

Si un allèle est « dominant », cela veut dire qu'une seule copie de cet allèle est nécessaire à l'expression du phénotype associé. Au contraire, si un allèle est dit « récessif », alors deux copies de cet allèle sont nécessaires. Si l'individu est hétérozygote pour un gène avec un allèle récessif on dit qu'il est porteur de l'allèle : il ne sera pas affecté cliniquement mais il sera capable de transmettre l'allèle à sa descendance.

B. Maladie héréditaire ou non ?

Une maladie peut être causée par différents facteurs. Certains de ces facteurs sont dit génétiques : cela veut dire que la maladie est la conséquence d'une mutation au sein d'un gène. Une maladie est dite héréditaire lorsque le gène muté a été transmis à l'individu par l'un ou ses deux parents.

Il faut être vigilant. En effet certaines maladies peuvent parfois être héréditaires et d'autre fois apparaître pour d'autres raisons. Par exemple il existe une forme héréditaire de cataracte chez le jeune chien. Cependant la cataracte peut apparaître chez un chien suite à un traumatisme ou à une uvéite. Dans ces cas là, la cataracte n'est ni une maladie génétique, ni une maladie héréditaire.

Pour faire la part des choses, il convient que le vétérinaire se renseigne sur l'âge d'apparition des symptômes chez l'animal, si d'autres animaux de la portée ou des parents sont atteints et si la race de l'animal atteint est reconnue comme prédisposée à cette affection.

Il convient de bien faire la différence entre :

- Les maladies héréditaires, qui ont un support génétique avéré ;
- Les maladies à prédispositions raciales, c'est-à-dire les maladies pour lesquelles on reconnaît que certaines races sont plus à risques que d'autres de développer la maladie mais pour lesquelles on ne connait pas le mode de transmission génétique.

C. Les différents modes de transmission de l'hérédité

On distingue les maladies monogéniques caractérisées par l'implication d'un seul gène des maladies polygéniques.

<u>Modes de transmission de l'hérédité :</u> (2, 138)

- **Autosomique dominant :** la présence d'un seul allèle muté est suffisante pour faire apparaître la maladie. De façon générale :
    - ✓ L'un des parents de l'individu atteint est lui-même atteint,
    - ✓ La maladie affecte les deux sexes dans les mêmes proportions,
    - ✓ La maladie 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.

  Ce type de transmission est peu fréquent car les animaux portant l'allèle muté sont reconnaissables et éliminés du programme de reproduction sauf si la maladie apparaît après l'âge de mise à la reproduction.

- **Autosomique récessif :** La plupart des maladies héréditaires chez les carnivores domestiques sont transmises de cette façon. Dans ce cas, les animaux porteurs d'une seule copie du gène muté ne présentent pas de signes de maladie. En effet, les maladies autosomiques récessives ont besoin de la présence de deux copies de l'allèle délétère pour s'exprimer. C'est le mode de transmission le plus fréquemment rencontré pour les maladies génétiques chez le chien. De façon générale :
    - ✓ Un individu affecté est généralement issu de parents non affectés cliniquement (alors appelés porteurs sains),
    - ✓ Les deux sexes sont affectés dans les mêmes proportions,
    - ✓ Les deux sexes transmettent la maladie de façon équivalente,
    - ✓ On observe une fréquence plus élevée de la maladie dans le cas de mariages consanguins,
    - ✓ Lors d'un accouplement entre deux animaux porteurs sains, statistiquement 25 % de la portée sera atteinte cliniquement.

  La difficulté avec ces maladies réside dans le fait que les parents des individus concernés sont souvent asymptomatiques. On ne peut donc prévoir l'apparition de chiots malades que si on connaît le génotype des deux parents.

- **Hérédité liée au chromosome X :** Les gènes responsables du caractère sont portés par le chromosome sexuel X. Cette hérédité peut être récessive ou dominante.
    - ✓ Transmission *récessive* liée à l'X : Les maladies ou caractères récessifs liés à l'X sont déterminés par un gène causal qui est porté par le chromosome X et dont l'allèle responsable est récessif. Les maladies récessives liées à l'X ont donc besoin de la présence de deux copies de l'allèle délétère pour s'exprimer chez les femelles (qui sont XX) et d'une seule copie chez les mâles (qui sont XY). De façon générale :
        - Ces maladies affectent de façon beaucoup plus fréquente les mâles que les femelles,
        - Les mâles atteints naissent généralement de parents indemnes ; la mère est alors un individu porteur asymptomatique (femelle dite conductrice),
        - Il n'y a pas de transmission d'un individu mâle à un individu mâle dans le pedigree,
        - Les chiots mâles issus d'une femelle conductrice ont un risque de 50 % d'être atteints,

- Les rares femelles atteintes de la maladie sont issues du croisement d'un mâle atteint et d'une femelle conductrice ou atteinte (cas rare).

✓ Transmission *dominante* liée à l'X : Les maladies ou caractères dominants liés à l'X sont déterminés par un gène causal qui est porté par le chromosome X et dont l'allèle responsable est dominant. Les maladies dominantes liées à l'X ont donc besoin de la présence d'une seule copie de l'allèle délétère pour s'exprimer chez les femelles (qui sont XX) et chez les mâles (qui sont XY). De façon générale :

- Ces maladies affectent les mâles et les femelles, mais les femelles plus fréquemment que les mâles,
- Cependant, les mâles sont souvent plus sévèrement atteints que les femelles (signes cliniques plus prononcés),
- Mâles et femelles transmettent la maladie,
- 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 polygénique :** Les maladies et caractères polygéniques ou multifactoriels sont déterminés par plusieurs gènes. On ne connaît malheureusement pas le nombre de ces gènes ni leur force respective dans le déterminisme génétique de la maladie. Il y a donc apparition erratique de malades dans les portées sans que l'on puisse prédire le pourcentage de chiots atteints, connaissant le statut clinique des parents. Les maladies et caractères polygéniques sont également fortement influencés par les paramètres d'environnement qui interagissent avec les gènes en cause tel que l'âge, la nutrition, la vitesse de croissance, le type d'exercice …

- **Transmission maternelle :** Les maladies génétiques ou caractères génétiques à transmission maternelle sont déterminés par un gène causal qui est porté par l'ADN mitochondrial. Lors de la fécondation, seules les mitochondries de la mère sont transmises à l'embryon. C'est pourquoi les mutations de l'ADN mitochondrial ne sont transmises que par les mères. Ce mode de transmission est très rare chez le chien.

<u>Phénomène de pénétrance :</u>

C'est le pourcentage d'individus possédant un génotype donné qui exprime le phénotype correspondant :

✓ La pénétrance d'une maladie génétique est de 100% si cette maladie s'exprime dès que les conditions génétiques sont présentes, c'est-à-dire si tous les individus qui ont le même génotype expriment le même phénotype.

✓ Lorsque la pénétrance est incomplète des individus de génotype identique n'exprimeront pas tous le même phénotype.

II. Maladies héréditaires et à prédispositions raciales chez le chien : pourquoi sont-elles importantes ?

L'unique diversité phénotypique observée dans les quelques 400 races qui composent l'espèce canine, associée à une diversité comportementale et à une prédisposition à certaines affections, résulte de l'histoire évolutive du chien commencée il y a plus de 15 000 ans. Cette histoire évolutive peut être divisée en deux phases : tout d'abord la domestication du loup qui a permis de répondre à différents critères de sélection (chiens pour la chasse, la garde, le portage …) puis dans un deuxième temps des pratiques d'élevage sélectives plutôt récentes imposant de se conformer le plus strictement possible au standard de race. (5, 6)

A. La domestication du chien, un premier pas vers l'apparition de maladies génétiques chez le chien

1. Les ancêtres du chien

L'extrême diversité phénotypique (en taille, en conformation et en comportement) retrouvée dans l'espèce canine aujourd'hui amène à se demander si elle est le reflet d'un ancêtre commun ou bien celui d'une multitude d'ancêtres. Darwin (1809-1882), avec ses travaux, semblait affirmer que cette diversité phénotypique était en faveur de l'existence d'ancêtres différents pour chacune des races canines existantes à son époque. Cependant, les données archéologiques et les travaux de génétique moléculaire qui ont été réalisées au XIXème-XXème siècle contredisent cette affirmation : l'origine de toutes nos races de chiens aujourd'hui serait le loup gris domestiqué de l'Ancien Monde. (64, 138, 201)

Les données de la génétique moléculaire supportent l'hypothèse que le loup gris est l'ancêtre du chien. En effet, les chiens ont des allèles de protéines en commun avec les loups, ainsi que des microsatellites hautement polymorphes et des séquences d'ADN mitochondrial identiques. De plus, des travaux de génétique moléculaire ont mis en évidence seulement 0,04% à 0,21% de divergence lors de la comparaison de 15.000 paires de bases de séquences d'ADN mitochondrial du génome du chien et du loup gris. En comparaison, ce degré de divergence est plus élevé, et proche de 7,5%, entre le chien et le coyote, en sachant que le coyote est l'espèce après le loup gris la plus proche du chien. Ce degré de divergence extrêmement faible permet de montrer que le chien actuel provient uniquement du loup gris et non d'autres espèces de canidés comme le chacal ou le coyote. (138, 201)

L'espèce canine (*Canis familiaris*) et l'espèce du loup gris (*Canis lupus*) font toutes les deux parties de la sous-famille des Caninae (qui comprend au total 36 espèces). Cette sous-famille est incluse dans la famille des Canidae, elle-même incluse dans le sous-ordre Caniformia, lui-même inclus dans l'ordre Carnivora. (138, 201, 202)

La famille des Canidae est la lignée la plus ancienne, phylogénétiquement parlant, au sein de ce sous-ordre Caniformia. Elle a divergé des autres carnivores de ce sous-ordre il y a environ 50 millions d'années. La sous famille des Caninae seraient apparus il y a 6 millions d'années et le genre Canis (comprenant l'espèce *Canis familiaris* et *Canis lupus*) aurait un ancêtre commun apparu il y a

3-4 millions d'années. Ce qui implique que la divergence entre le chien et le loup gris serait bien plus récente que celle qui a eu lieu entre l'homme et le chimpanzé. (138, 201, 202)

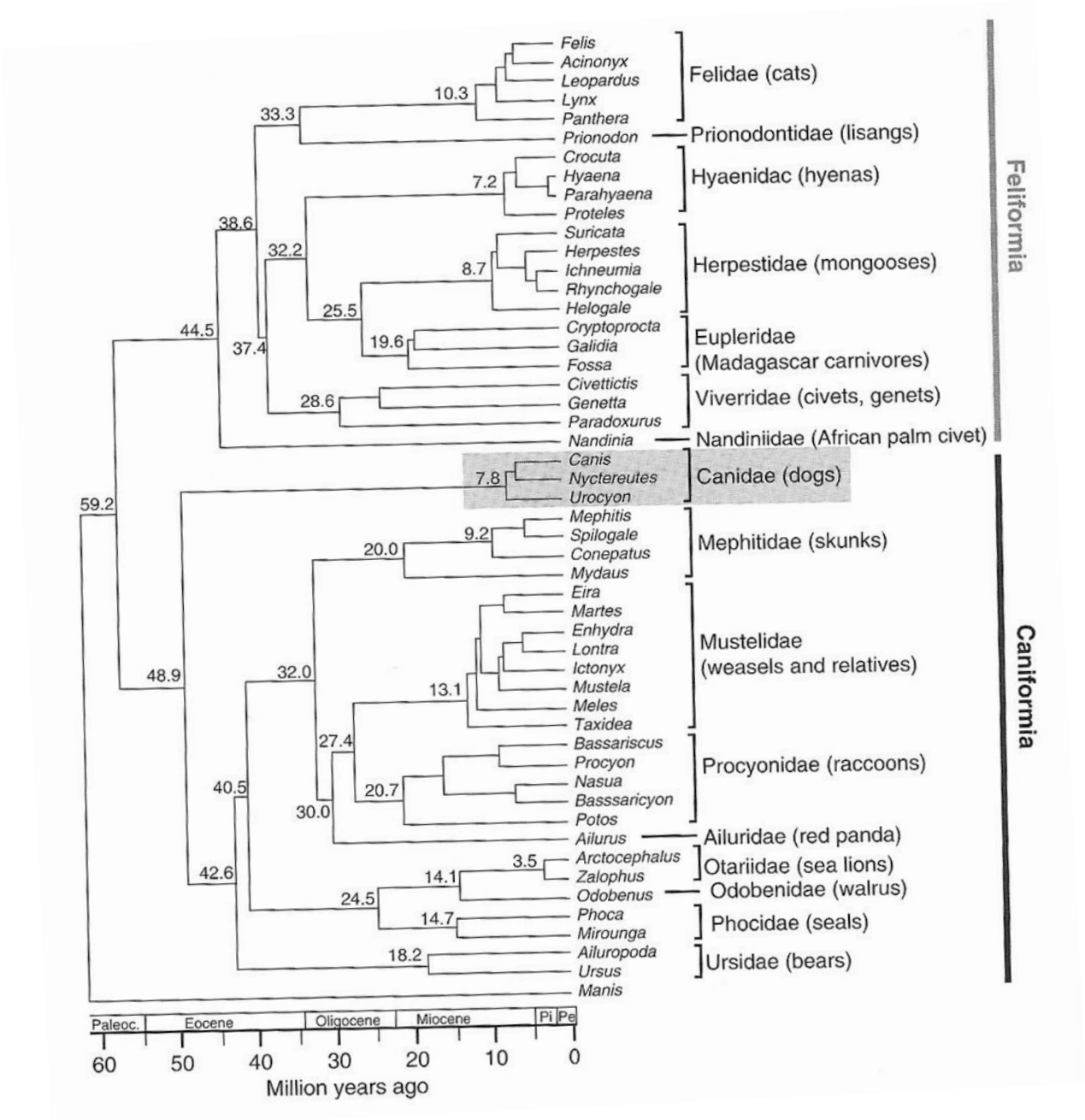

Figure 3 : Arbre phylogénétique des carnivores construit à partir de séquences partielles de 14 gènes (Eizirik et al., 2010). Les numéros indiqués au dessus des nœuds correspondent au moment de la divergence, en millions d'années.

2. Quand et comment à eu lieu la domestication ?

Plusieurs travaux et publications ont présenté des résultats divergents et/ou complémentaires quant à la datation, au nombre de ces évènements de domestication ainsi que lieux géographiques où ils se sont produits. (138, 202)

Le fossile de chien domestique le plus ancien a été retrouvé lors de fouilles archéologique au Moyen-Orient et a été daté d'environ 12.000 à 14.000 ans. On a donc pendant longtemps considéré que c'était là la date et le lieu d'apparition de la domestication du loup par l'homme. (138, 201)

Cependant essayer de dater l'apparition de la domestication du loup en se basant uniquement sur la datation de fossile ayant une morphologie différente du loup gris peut être à l'origine de biais. En effet, les premiers « chiens domestiques » devaient être très proches morphologiquement des loups gris et ce pendant une longue période. Cette constatation pourrait insinuer que la domestication du loup est beaucoup plus ancienne mais cela ne pourra pas être mis en évidence simplement avec la datation de fossiles de chiens. En effet, les fossiles des premiers « chiens domestiqués » sont probablement identiques à ceux des « loups gris sauvage » de l'époque. Il faut du temps avant qu'un changement environnemental et de mode de vie ait une action sur la structure morphogénétique d'une espèce. Il y a 12.000 ou 14.000 ans, les chiens domestiques ont donc probablement seulement commencé à se différencier morphologiquement des loups qui leur ont donné naissance. (138, 201)

Des études de génétiques moléculaires comparant l'ADN mitochondrial du chien et du loup laisse aussi penser que la domestication du loup aurait commencé il y a bien plus longtemps, entre 135.000 et 30.000 ans. (138, 201)

Mais pourquoi l'homme aurait-il commencé à domestiquer le loup ? Là encore nous sommes face à des incertitudes. Deux hypothèses principales sont retenues. Une des hypothèses serait que l'homme aurait apprivoisé des louveteaux, les aurait mis à la reproduction en sélectionnant ceux qui avait le moins peur de l'homme. L'autre hypothèse suppose que certaines populations de loups se seraient rapprochées de campements humains pour profiter de leurs déchets. A force de vivre côte à côte, ces loups seraient devenus en quelque sorte « pré-domestiqués » et auraient été par la suite sélectionnés par l'homme. Rien ne permet aujourd'hui de favoriser l'un ou l'autre de ces scénarios.

3. Conclusions

La domestication du loup gris a permit à l'homme, dans un premier temps, de sélectionner des caractéristiques morphologiques et comportementales qui étaient au départ rare dans cette population (exemple : non crainte de l'homme, capacité à aboyer) puis de les fixer par des programmes d'élevage consistant à ne faire reproduire entre eux que des animaux domestiqués possédant ces caractéristiques pendant des milliers d'années. (37, 137)

Les caractéristiques recherchées à ce moment par l'homme n'étaient pas encore des « critères de beauté » mais plutôt des types de comportement. Le but de la domestication était d'avoir aux côtés de l'homme des animaux domestiqués, non craintifs, capable d'aboyer pour servir de garde, d'aider pour la chasse et le travail. (37, 137)

En conclusion, on peut souligner le fait qu'une grande quantité de caractéristiques qui distinguent « le meilleur ami de l'homme » sont apparues à la suite de changement réalisés au sein du génome d'un des plus grand « ennemis de l'homme ». (137)

B. La responsabilité des techniques d'élevage moderne dans l'apparition des maladies héréditaires et à prédispositions raciales chez le chien

Aujourd'hui, l'espèce canine est remarquable de part sa diversité phénotypique : taille et morphologie des animaux, couleurs des robes, types de poils, taille et forme de la queue … La diversité de comportements recherchée lors des débuts de la domestication du chien s'est aussi accentuée. On retrouve aujourd'hui des races de chiens de garde, des chiens de troupeaux, des chiens d'agility, des chiens de course et des chiens de compagnie. (202) En considérant que toutes les races de chiens actuelles sont nées d'une réserve de gènes limitée, relativement récemment si on parle en terme d'évolution, et que de plus la sélection pour la diversité raciale est encore plus récente, on ne peut que s'étonner de l'immense variation phénotypique entre les races observées de nos jours. (37)

1. Généralités sur les pratiques d'élevage actuelles

C'est seulement à partir du XIXème siècle que les pratiques d'élevage et de sélections chez le chien se sont intensifiées dans le but de créer toutes les races de chiens existant aujourd'hui (environ 400). La grande majorité des races existantes aujourd'hui sont donc relativement « jeunes ». (5, 202)

Lorsque l'on cherche à créer une race de chien, on cherche à « fixer » un ensemble de caractères. Pour chaque race, cette liste de caractères est énoncée dans le livre de standard des races. Le but est que tous les chiens qui font parti de cette race soient conforme au standard de la race, c'est-à-dire qu'ils présentent les traits qui ont été choisis et fixés. (183)

Une fois qu'une race à été créée, ces caractéristiques sont maintenues au sein de la race en faisant reproduire entre eux les animaux qui ont été enregistrés au livre des origines de la race. Ce livre des origines fait donc la liste des animaux ayant été « confirmés » c'est-à-dire ayant été reconnu comme étant conforme au standard de la race. (183)

Ces pratiques d'élevages ont entraîné, grâce au respect des standards de race, une forte homogénéité des allèles sélectionnés dans des races données faisant de chacune d'elles un « isolat génétique » associé à une forte homozygotie. Chaque race, ne subissant plus ou seulement très peu de brassage allélique, devient alors génétiquement homogène, c'est-à-dire homozygote pour beaucoup de gènes et en particulier pour ceux qui sont sélecteurs. (5) Cette homogénéité à pu être créée et être conservée pour chaque race de part l'utilisation d'un nombre réduit d'étalons champions, de la sélection stricte de la descendance et de l'usage de la consanguinité pour fixer les caractères souhaités, aussi bien morphologique que comportementaux. (6, 183, 122)

2. Impacts sur l'apparition de maladies génétiques

En même temps que les caractères désirables ont été fixés par les programmes de sélection, des caractères non souhaités ont été conservés, voire fixés. En effet, des allèles morbides (responsables de maladies héréditaires simples ou monogéniques), des combinaisons d'allèles non adéquates (responsables de maladies héréditaires complexes ou multifactorielles) ou bien des allèles

de prédispositions à des maladies font désormais partie du patrimoine génétique de pratiquement toutes les races canines. Ces allèles ont été involontairement co-sélectionnés car ils se trouvaient physiquement proches, sur le même chromosome, des allèles gouvernant les caractères désirés. (2, 5, 6, 183)

C. Pourquoi un si grand intérêt porté aux maladies héréditaires et à prédispositions raciales chez le chien ?

1. Intérêts en médecine vétérinaire

Comme énoncé précédemment, la domestication du chien et la sélection intensive pratiquée par l'homme pour la création de très nombreuses races a malheureusement eu un impact extrêmement négatif sur la santé des animaux en concentrant, de façon évidemment involontaire, des allèles morbides ou des combinaisons non adéquates d'allèles. (2, 64)

a. Ces maladies sont très nombreuses

Le chien est, après l'homme, l'espèce de mammifère dans laquelle on dénombre le plus de maladies génétique. En effet, l'espèce canine paye un très large tribut aux maladies génétiques avec plus de 600 maladies héréditaires et à prédispositions raciales décrites sur le site de l'OMIA. Tous les ans, de nouvelles affections sont mises en évidences. (2, 5, 6, 64, 137)

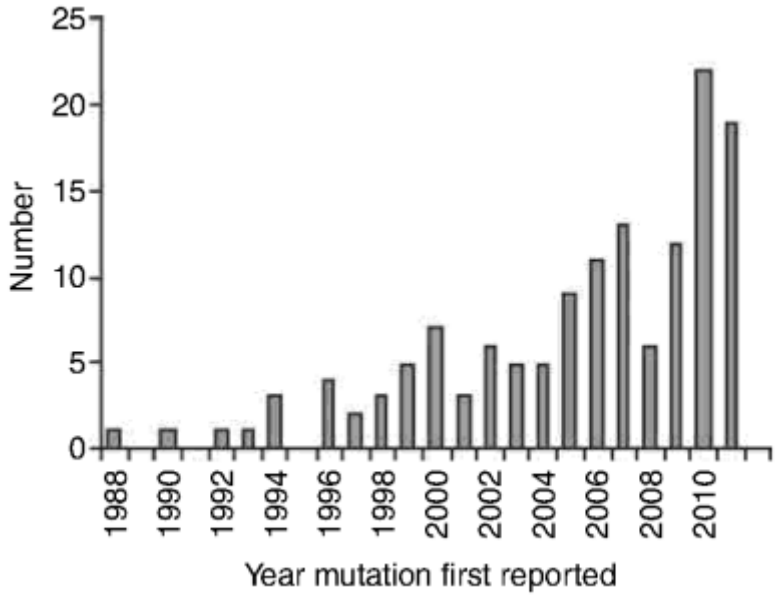

Figure 4 : Accélération de la découverte de mutation responsable de maladie génétique depuis 1988 (année de la 1ère mutation découverte) (138)

b. *Et elles touchent de nombreux appareils*

Les maladies héréditaires et à prédispositions raciales du chien sont retrouvées dans tous les systèmes : oculaire, neurologique, tégumentaire, cardio-vasculaire, sanguin, endocrinien, uro-génital, gastro-intestinal, squelettique, auto-immun et respiratoire. Les trois systèmes pour lesquels on met en évidence le plus de maladie héréditaires et à prédispositions raciales sont les systèmes oculaire, dermatologique et neurologique. (183)

c. *Gravité de ces maladies*

Si ces maladies nous posent problème c'est que la plupart d'entre elles sont de pronostic sévère ou bien qu'elles sont invalidantes pour l'animal. De plus il n'existe pas toujours de traitement spécifique disponible.

d. *Conséquences des différents modes de transmission sur la gestion des élevages pour l'éradication de ces maladies*

La grande majorité, c'est-à-dire environ 70%, de ces maladies chez le chien sont transmises selon un mode autosomique récessif. La difficulté avec ces maladies réside dans le fait que les individus porteurs d'un seul allèle morbide sont asymptomatiques. Ils ne sont donc pas repérés par les éleveurs qui contenuent à les utiliser comme reproducteurs permettant ainsi à l'allèle délétère de continuer à diffuser dans la population. On ne peut donc pas prévoir, sans examens complémentaires, l'apparition de chiots porteurs de la mutation ou malades. (137, 183)

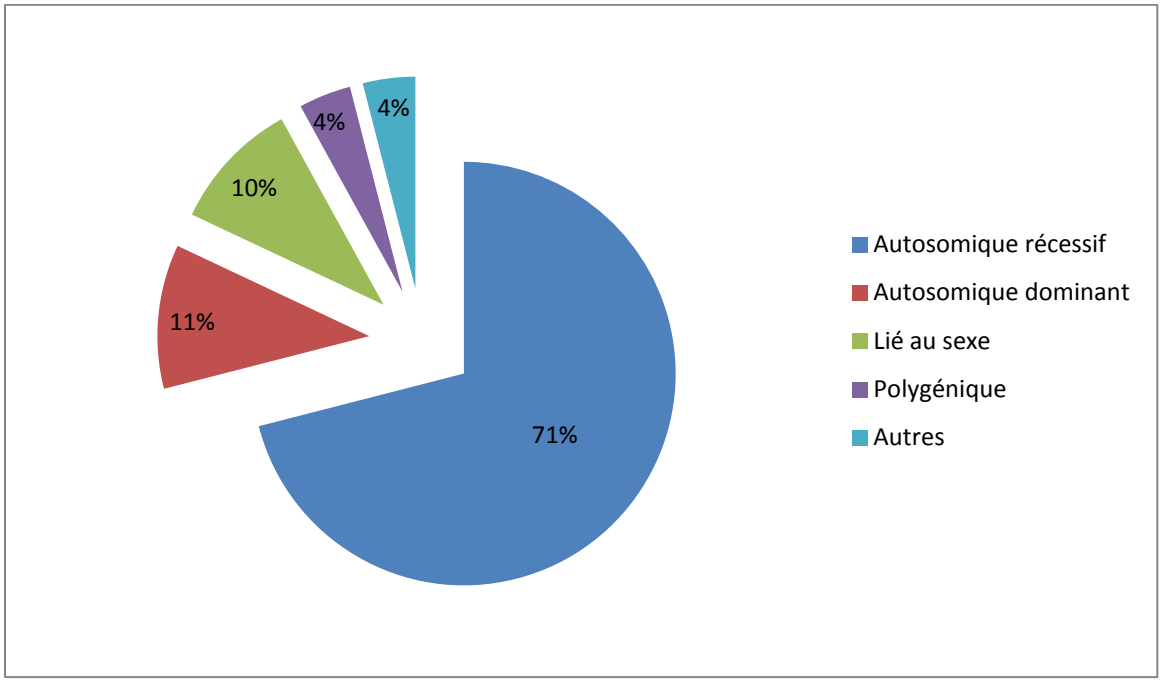

Figure 5 : Fréquence des différents modes de transmission pour les maladies génétiques du chien

Environ 10% de ces maladies sont elles transmises selon un mode autosomique dominant. Cela veut dire qu'il suffit que l'animal soit porteur d'un seul allèle morbide pour que celui-ci exprime

la maladie. Ces maladies posent souvent moins de problème dans les élevages car elles sont plus faciles à reconnaître et à éradiquer par les éleveurs, ce qui explique aussi qu'elles soient moins fréquentes. Le problème se pose lorsque les symptômes apparaissent à un âge avancé et que l'animal atteint a déjà été mis à la reproduction. (137, 183)

Le reste des maladies génétiques chez le chien est le plus souvent transmis en étant lié au chromosome sexuel X (7%) ou bien de façon polygénique ou de façon maternelle par la transmission de l'ADN mitochondrial (3 %). (183)

e. Les tests génétiques et leurs applications

La pression de plus en plus grande auprès des vétérinaires et des éleveurs pour améliorer la santé des chiens dits de races pures ainsi que les progrès de la génétique moléculaire chez le chien autorisent désormais le développement de tests génétiques fiables pour diagnostiquer ou dépister les maladies génétiques les plus délétères pour la santé du chien. (2, 122)

Les tests génétiques peuvent avoir trois applications différentes (2). Ils peuvent servir à confirmer ou à infirmer un diagnostic lorsqu'un chien présente des symptômes évoquant la maladie. Dans ce cas, le test génétique est un examen complémentaire comme les autres (imagerie médicale, dosage biochimique …) dans le cadre d'une démarche diagnostique. Ils peuvent être utilisés pour réaliser un dépistage des individus atteints et porteurs de la mutation avant la survenue des premiers symptômes. Cela pourrait permettre la mise en place d'un traitement précoce si nécessaire et si un tel traitement est disponible. Enfin les tests génétiques peuvent permettre de réaliser des dépistages dans une logique d'élevage pour utiliser le résultat du test comme un critère supplémentaire de sélection des reproducteurs, au même titre que les critères morphologiques, comportementaux ou de performances. Sans un dépistage précoce, l'éleveur pourrait involontairement sélectionner un reproducteur sans symptômes, investir sur un étalon, pratiquer plusieurs saillies pour finalement se rendre compte que celui-ci développera, plusieurs années après, une maladie héréditaire invalidante et qu'il a transmis l'anomalie génétique aux chiots de sa descendance. Le but du dépistage des reproducteurs est donc d'éviter les accouplements à risque et la naissance de chiots atteints.

L'utilisation d'un test génétique présente plusieurs avantages (2) :

- Il est simple à réaliser car il ne nécessite pour sa réalisation qu'un simple échantillon de sang, de cellules ou de tissus ;
- Il est possible de le réaliser très précocement, en théorie dès la naissance ;
- Il est valable à vie ;
- Un test génétique peut permettre de détecter une maladie avant même l'apparition de signes cliniques. Cela peut par exemple permettre à un éleveur de choisir les reproducteurs qu'il veut accoupler, pour obtenir des chiens sains.

Les limites de l'utilisation des tests génétiques sont (2) :

- ✓ Leur prix qui peut parfois être élevé et être un frein pour les propriétaires.
- ✓ Parfois ces tests ne sont valables que pour une race donnée même si la maladie touche plusieurs espèces. En effet, de nombreuses maladies héréditaires canines sont spécifiques de la race et les mutations identifiées dans une race ne sont pas

transposables à une autre race, même très proche. Il faudra donc faire attention à choisir le bon test.

- ✓ Il faut interpréter un résultat en fonction de ce que l'on connaît sur le mode de transmission de la maladie. Par exemple, un animal porteur d'un allèle muté récessif ne sera pas malade et ne le sera jamais. L'animal porteur sera juste susceptible de transmettre la mutation à sa descendance d'où l'intérêt de le savoir pour réaliser des accouplements sans risques.

Cependant, espérer utiliser les tests génétiques pour faire en sorte que les chiens de races soient complètement exempts d'allèles délétères est irréaliste et menacerait d'autant plus la diversité allélique au sein de chaque race. (2, 122)

En effet, un animal hétérozygote pour un allèle délétère récessif par exemple, présentant par ailleurs des qualités remarquables pour la race pourra être mis à la reproduction, à condition de le croiser avec un animal sain, de limiter le nombre de portées et la consanguinité et de surveiller génétiquement sa descendance. Il est important de réduire progressivement la fréquence d'une anomalie génétique au sein de la race, sans exclure de la reproduction des lignées entières et sans favoriser de façon excessive d'autres lignées, au risque de mettre en danger la diversité génétique de la race et de voir émerger d'autres maladies génétiques. (2)

2. Intérêts en médecine humaine

Alors que la prépondérance de maladies génétiques chez le chien dit de race est problématique, elle offre une aide inestimable aux chercheurs en génétique humaine. En effet, l'espèce canine possède certaines caractéristiques qui font d'elle un modèle unique au sein du règne animal quand à l'étude des maladies génétiques humaines. (137)

Si on préfère le chien comme modèle d'étude par rapport à la souris, par exemple, c'est qu'il est plus proche en taille ainsi qu'au niveau de son métabolisme de l'homme. (64) En plus, le chien développe des affections spontanées analogues à celles de l'homme, contrairement à la souris, chez qui les modèles de laboratoire sont bien souvent induits et ne sont pas de « vrais » homologues de maladies humaines. Il convient même de préciser que le chien est l'espèce, aussi bien domestique que de laboratoire, qui possède le plus de maladies analogues à celles de l'homme. (5, 202)

C'est en partie pour cela que le NIH (National Insitute of Health) à financé le séquençage intégral du génome du chien en 2005. C'est ce travail qui a permis, depuis presque 10 ans, la mise en évidence accélérée des mutations responsables de maladies génétiques chez le chien. Cela favorise et facilite la découverte de gènes d'intérêt de maladies génétiques humaines (5)

De plus, comme autre avantage, le chien partage depuis toujours la vie de l'homme, donc son environnement, les mêmes expositions aux agents chimiques, les mêmes lieux de vie, les mêmes stress … et jusqu'à peu de temps, le chien et l'homme partageaient aussi la même alimentation. Le chien est aussi d'un grand intérêt en médecine dans la mesure où, après l'homme, c'est l'espèce qui bénéficie de la meilleure surveillance médicale. (5)

L'espèce canine est par la même occasion un modèle d'étude permettant l'élaboration de nouvelles techniques thérapeutiques comme la thérapie génique.

D. Importance des maladies génétiques du système nerveux

Les maladies héréditaires et à prédispositions raciales du système oculaire et nerveux chez le chien sont les plus nombreuses. Celles affectant le système nerveux sont très souvent invalidantes avec un pronostic réservé à sévère. (2)

Si ces maladies sont importantes c'est parce que :

- La sélection sur des critères squelettiques est responsable de certaines maladies du système nerveux : par exemple l'hydrocéphalie et le syndrome de malformation occipitale caudale.
- Ce sont des maladies très importantes car elles sont assez souvent rares et graves. Si elles sont retrouvées chez l'homme il peut s'avérer difficile de réaliser des recherches d'où l'intérêt de ces modèles animaux.
- Les maladies du système nerveux ont souvent une symptomatologie assez impressionnante et grave pour le propriétaire : C'est le vétérinaire qui se retrouve en première ligne face au désarroi des propriétaires. Il est donc important de savoir identifier la maladie pour informer pleinement le propriétaire du pronostic et des traitements existants.
- Ces maladies sont parfois rares et mal connues des vétérinaires, des éleveurs ainsi que des propriétaires.

2ème Partie : La conception du site internet

I. Bases de travail

A. Travail bibliographique initial

Comme point de départ à ce travail nous avons recherché sur Internet s'il existait déjà des sites internet recensant les maladies génétiques et à prédispositions raciales chez le chien, quelles touchent le système nerveux ou non. Trois principales bases de données anglophones ont été mises en évidence :

- ✓ The Canine Inherited Disorders Database (CIDD)
- ✓ Inherited Diseases in Dogs (IDID)
- ✓ Université de Sydney – Faculté de médecine vétérinaire, comprenant deux sites complémentaires :
    - o Online Mendelian Inheritance in Animals (OMIA)
    - o Listing of Inherited Diseases in Animals (LIDA)

Ces trois sites internet répertorient un certains nombre de maladies génétiques héréditaires et à prédispositions raciales, classées par système, sous forme de fiches synthétiques accessibles aussi bien aux vétérinaires qu'aux propriétaires et éleveurs de chiens.

A l'issu de ces recherches, il a été mis en évidence l'absence de site francophone recensant les maladies héréditaires et à prédispositions raciales dans l'espèce canine. Le fait qu'une telle base de donnée en français n'existe pas a permit de justifier la création d'un tel site internet. Notre but étant de rendre ces connaissances accessibles plus facilement aux vétérinaires et propriétaires d'animaux francophones et de regrouper sous un seul site les différents avantages de ces différents sites anglophones.

Après avoir parcouru ces bases de données anglophones nous avons pu dresser une première liste de maladies héréditaires et à prédispositions raciales affectant le système nerveux chez le chien. Pour affiner cette liste nous nous sommes ensuite servi d'ouvrage de référence en neurologie des carnivores domestiques tel que « A practical guide to Canine and Feline Neurology », de Dewey CW (2008) et le « Guide to congenital and heritable disorders in dogs » de l'HSVMA (2011). En parcourant succinctement toutes les monographies de ces ouvrages nous avons vérifiées si les maladies trouvées sur les sites précédents étaient bien héréditaires ou à prédispositions raciales et nous avons aussi pu en trouver d'autres qui n'avaient pas été citées dans les sites internet et les rajouter à notre liste.

Ensuite nous avons recherché sur internet les différents laboratoires qui fournissent des tests génétiques pour le diagnostic des maladies héréditaires chez le chien. Pour cela nous avons recherché s'il y avait des sites internet de référence qui faisaient le catalogue de ces laboratoires pour que la recherche soit plus facile que de chercher le site de ces laboratoires un par un. Voici certains de ces sites de références que nous avons trouvés sur internet :

- Orthopedic Foundation for Animals (OFA)
- Canine Health Foundation (CHF)
- PennGen – Tests available at labs worldwide

Lors de la réalisation des fiches de maladies cela permettait de se rendre facilement sur le site de chaque laboratoire qui était censé vendre un test génétique et de vérifier si oui ou non ce test était bien disponible. La difficulté étant que lorsque de nouveaux tests sont mis sur le marché, il faut un certain temps avant que les sites de référence soient mis un jour. Il fallait donc tout de même vérifier les informations fournies par les sites de référence.

B. Classification des maladies étudiées

Dans un premier temps, nous avons classé l'ensemble des maladies héréditaires et à prédispositions raciales du système nerveux répertoriées chez le chien selon la localisation neuro-anatomique des lésions à savoir :

- ✓ Affections de l'encéphale
- ✓ Affections du cervelet
- ✓ Affections de la moelle épinière
- ✓ Affections des nerfs périphériques
- ✓ Affections musculaires
- ✓ Affections de la jonction neuro-musculaire

Le but de cette classification était de pouvoir lors du travail préliminaire de recherche des maladies existantes et de rédaction des fiches, de travailler par système. Par exemple, faire toutes les fiches concernant les neuropathies avant de faire les fiches concernant les myopathies … En faisant cela nous espérions rendre plus facile notre travail de création des fiches.

Cependant nous nous sommes rendu compte que certaines affections pouvaient toucher plusieurs parties du système nerveux simultanément. Il était donc parfois difficile de classer ces maladies dans une seule catégorie : c'est le cas par exemple de certaines maladies de stockage lysosomale.

Dans un deuxième temps, nous avons donc essayé de réaliser une deuxième classification de ces maladies ou il n'y aurait pas de recoupement, dans le but de faciliter le travail de correction des différentes fiches de maladies :

- ✓ Maladies de stockage lysosomal
- ✓ Affections malformatives
- ✓ Maladies de la jonction neuromusculaire
- ✓ Maladies dégénératives du système nerveux central
- ✓ Maladies inflammatoires du SNC
- ✓ Maladies métaboliques du SNC
- ✓ Myopathies
- ✓ Neuropathies
- ✓ Affections tumorales
- ✓ Syndrome de tremblements
- ✓ Autres

Malgré la réalisation de ces deux classifications nous avons décidés de ne pas les utiliser pour l'affichage des noms de maladies sur notre site internet. D'abord parce qu'il est très difficile de trouver la classification idéale, pour laquelle il n'y aura pas de recoupement ou de maladies impossibles à classer. Ensuite parce qu'une partie des internautes, n'ayant pas de formation médicale, ne comprendra pas cette classification. Si cela n'a pas été fait c'est aussi parce que les maladies du système nerveux n'étaient jamais classées sur les sites anglophones de références mais étaient seulement affichées par ordre alphabétique. Nous avons donc jugé que faire cela pour notre site internet serait trop compliqué et n'apporterait rien au final aux lecteurs du site internet.

C'est cependant la deuxième classification réalisée qui a été utilisée pour la mise en page de la troisième partie de ce manuscrit.

C. Création du modèle de fiche

Le but était de créer des fiches synthétiques, claires, permettant à tous utilisateurs de trouver facilement les informations désirées sur la maladie en question.

Dans cette partie nous allons détailler les différentes parties que nous avons décidé d'inclure dans nos fiches et les raisons de ces inclusions.

- **Synonyme :** Assez souvent lors de la création de notre liste de maladie nous nous sommes rendu compte que certaines maladies étaient connues sous plusieurs dénominations, certains plus fréquentes que d'autres. Il nous a donc semblé important de donner aux lecteurs les différentes dénominations d'une même maladie lorsqu'elles existent pour faciliter la compréhension. En effet certaines personnes peuvent connaître une maladie sous un certain nom et d'autre personne sous un autre ce qui peut entraîner des problèmes de communication. De plus, ce ne sont pas toujours les mêmes dénominations qui sont utilisées dans les publications scientifiques, il est donc intéressant de toutes les connaître.

- **Dénomination anglo-saxonne :** La plus grande majorité des publications scientifiques sont en anglais. Il paraissait donc indispensable de donner dans chaque fiche le ou les noms anglais de ces maladies pour permettre aux vétérinaires et particuliers une recherche personnelle de bibliographie plus aisée. De plus, pour certaines maladies, la dénomination anglo-saxonne est utilisée même dans nos pays francophone : c'est-à-dire qu'il n'existe pas de véritable dénomination française pour ces maladies. C'est le cas par exemple du « dancing doberman disease » qui peut être traduit en français par la « maladie du doberman dansant ». Mais ce nom français ne sera jamais retrouvé dans une publication française, ni ne sera utilisée par un vétérinaire francophone.

- **Etiologie et pathogénie :** Ce paragraphe en général très court permet de donner des informations sur l'étiologie et le mécanisme pathogénique de la maladie, s'ils sont connus.

- **Epidémiologie :** Puisque l'on traite de maladies héréditaires et à prédispositions raciales il convient de donner un certain nombre d'éléments épidémiologique. Dans cette partie on donne la liste des espèces prédisposées à l'affection, ainsi que l'âge à partir duquel

commence à apparaître les premiers symptômes. Enfin il est fait mention s'il existe pour la maladie une prédisposition de sexe. Ces différents éléments sont indispensables pour le vétrinaire de façon à pouvoir, face à un animal malade, savoir si oui ou non il placera la maladie dans la liste de son diagnostique différentiel.

- **Déterminisme génétique :** Cette partie permet d'expliciter, s'il est connu, le mode de transmission de la maladie. Cette information peut s'avérer intéressante pour les éleveurs pour savoir comment choisir leurs reproducteurs. Pour information, si cela est connu, il est précisé la ou les mutations en cause ainsi que la localisation au sein du génome.

- **Expression clinique :** Dans un premier temps il est décrit la symptomatologie de la maladie de façon à aider le praticien à reconnaître la maladie. Il est ensuite fait mention du statut évolutif de la maladie, à savoir si elle s'aggrave, s'atténue ou bien reste stable avec le temps. Il est aussi fait mention d'éléments pronostiques. Ces informations sont en effet nécessaires pour orienter le choix thérapeutique du vétérinaire et du propriétaire de l'animal. Enfin, il est précisé très succinctement s'il existe ou non un traitement spécifique pour la maladie et si ce traitement est plutôt médical ou plutôt chirurgical. Puisque le site est accessible aussi bien aux vétérinaires qu'aux propriétaires d'animaux il a été décidé de ne pas rentrer dans les détails des possibilités thérapeutiques, qui ne doivent être que du ressort du vétérinaire.

- **Diagnostic :** Dans cette partie il est fait la liste des examens complémentaires qui permettent de poser un diagnostic. Ces examens complémentaires sont classés en deux groupes : ceux qui peuvent être réalisés du vivant de l'animal (en ante-mortem) et ceux qui ne peuvent être réalisés qu'après le décès de l'animal (en post-mortem). On essaye de plus de préciser si les résultats obtenus au cours des examens complémentaires sont spécifiques ou non de l'affection. Enfin, il est précisé s'il existe un test génétique pour la maladie et si oui pour quelle race de chien et quels sont les laboratoires qui fournissent le test (avec le lien internet des laboratoires en question).

- **Pour en savoir plus :** C'est la dernière partie de la fiche maladie. Dans cette partie est notée la bibliographie utilisée pour la réalisation de la fiche permettant ainsi aux lecteurs de les lire par eux-mêmes et d'y trouver des informations complémentaires. Dans certains cas, d'autres références sont ajoutées, comme des sites internet.

Dans un dernier temps nous nous sommes rendu compte, en faisant lire nos fiches (rédigées en langage scientifique) à des gens n'appartenant pas au milieu médical, qu'elles n'étaient pas toujours compréhensibles par ces personnes. Puisque notre site internet a pour but d'être accessible aussi bien aux vétérinaires qu'aux particuliers nous avons alors décidé de créer pour chaque fiche un petit résumé, reprenant l'essentiel des informations les plus importantes dans un langage très simple. Chaque résumé fait environ une dizaine de ligne. Le but est que sur le site, en allant sur une page concernant une maladie, la première chose à laquelle l'internaute est accès soit le résumé. Puis si celui-ci désire approfondir (notamment dans le cas d'un vétérinaire), il pourra trouver la fiche synthétique scientifique à la suite de ce résumé.

Plan type de fiche

Synonyme

Dénomination anglo-saxonne

Etiologie et pathogénie

Epidémiologie

- **Races concernées :**
- **Age d'apparition des symptômes :**
- **Sexe :**

Déterminisme génétique

- **Mode de transmission :**
- **Locus atteint :**
- **Mutation :**

Expression clinique

- **Symptômes :**
- **Evolution :**
- **Pronostic :**
- **Traitement :**

Diagnostic

- **Ante-mortem**
  - ✓ **Imagerie :**
  - ✓ **Analyse du LCS :**
  - ✓ **Histologie :**
  - ✓ **Autres :**
  - ✓ **Test génétique :**

Races concernées	Laboratoires

- **Post-mortem**
  - ✓ **Histologie :**
  - ✓ **Examen nécrospique :**
  - ✓ **Autres :**

Pour en savoir plus

Figure 6 : Plan type de fiche « Maladie » créé pour le site internet

D. Iconographies

Dans un deuxième temps nous avons choisis d'ajouter pour chacune des fiches, une fois postée sur le site internet, de l'iconographie. L'ajout de l'iconographie a été fait pour plusieurs raisons. D'une part, parce que plus il y a d'images et de vidéos sur un site internet, plus on augmente son référencement et plus il sera facile à trouver sur les moteurs de recherches. D'autre part, nous avons jugées que l'adjonction d'images et de vidéos étaient nécessaire pour une meilleure visualisation de la symptomatologie et une meilleure compréhension du lecteur.

Pour toutes les fiches on aura, pour illustrer la partie « épidémiologie », une image correspondante aux races atteintes par la maladie. Cela sera une aide pour reconnaître les races autrement que par leur nom, d'autant plus que certaines races citées sur ce site sont peu fréquentes et peu connues (exemple du Chien d'Oysel). La très grande majorité de ces images nous ont été fournies par Santé Vet et ont été acquises sur les sites 123rf.com et fotolia.com. Les images de races de chiens n'ayant pu être acquises par cette voie ont été récupéré sur wikimédia avec mise en place des copyrights nécessaires.

Si disponible, des images pour illustrer la rubrique « diagnostic » et/ou « symptômes » seront aussi visibles : exemple d'image d'IRM ou de tomodensitométrie, de lésions cutanées ... Ces images proviennent dans la plus grande majorité de la base de données personnelle du Docteur Catherine Escriou mais certaines d'entre elles nous ont été fournies par d'autres vétérinaires. Sur chacune de ces images a été ajouté le copyright nécessaire.

Enfin, une chaîne youtube à été crée pour le site internet, appelée « Maladies Héréditaires du Chien ». Celle-ci nous permet de mettre à disposition sur le site internet des vidéos, de façon à illustrer plus précisément que par des mots, l'état clinique d'un chien atteint par une de ces maladies. Les vidéos accessibles sur cette chaîne youtube proviennent pour la grande majorité de la base de données personnelle du Docteur Catherine Escriou. Certaines proviennent de club de race ou de vétérinaires ayant participés à la rédaction des articles scientifiques lu pour la réalisation de nos fiches. Dans ces cas là, ces personnes ont été contactez par email pour demander la permission d'héberger leur vidéo sur notre chaîne youtube, avec l'ajout des copyrights nécessaire.

E. Mots clés

Pour chaque fiche nous avons ensuite dressé une liste de mots clés. Cette étape s'est révélée nécessaire car nous voulions que les personnes accédant au site internet puissent faire des recherches par mots clés. Les mots clés ont été pour chaque fiche classés en cinq catégories :

- ✓ Races
- ✓ Symptômes
- ✓ Prédisposition raciale ou héréditaire (déterminisme)
- ✓ Localisation neuro-anatomique
- ✓ Etiologie (VITAMIND)

Tableau 1 : Liste des mots clés utilisables sur le site internet pour la recherche (1/2)

Localisation neuro-anatomique	Etiologie	Déterminisme
Encéphalopathie	Dégénératif	Héréditaire
Myélopathie	Inflammatoire	Prédisposition raciale
Neuropathie	Malformation	
Jonctionopathie	Maladie de stockage lysosomal	
Myopathie	Métabolique	
Hypomyélinsation	Néoplasique	

Tableau 2 : Liste des mots clés utilisables sur le site internet pour la recherche (2/2)

Symptômes			
Alopécie	Difficultés à faire des selles	Hyperthermie	Plantigradie
Amaigrissement	Difficultés à manger	Hypertonicité musculaire	Position de prière
Amaurose	Difficultés d'apprentissage	Hypertrophie musculaire	Pousser au mur
Amyotrophie	Difficultés respiratoires	Incapacité à aboyer	Ptyalisme
Anémie	Diminution de l'ouverture buccale	Incontinence fécale	Raideur
Anomalies de posture	Dimple	Incontinence urinaire	Régurgitation
Anorexie	Distension abdominale	Intolérance à l'effort	Retard de croissance
Ataxie	Douleur	Insuffisance cardiaque	Scoliose
Automutilation	Douleur cervicale	Léthargie	Strabisme
Bunny-hopping	Dyschésie	Marche sur le cercle	Stupeur
Catalepsie	Dyskinésie épisodique	Mégaoesophage	Syncope
Cécité	Dysmétrie	Myalgie	Syndrome vestibulaire
Cervicalgie	Dysmorphisme facial	Mydriase	Ténesme
Changement de voix	Dysmorphisme squelettique	Myoclonie	Tétraparésie
Chétif	Dysphagie	Néphromégalie	Tétraplégie
Chute	Dyspnée	Nystagmus	Torpeur
Collapsus	Erythème	Opacification cornéenne	Tourner en rond
Contractures musculaires	Faiblesse	Ostéomyélite	Toux
Cornage	Fibrose musculaire	Palmigradie	Tremblements
Crise	Fièvre	Paralysie du nerf facial	Tremblements intentionnels
Crises d'épilepsie	Fossette myotonique	Paraparésie	Troubles de la démarche
Cyanose	Fracture	Paraplégie	Troubles de la vigilance
Déficits proprioceptifs	Hépatomégalie	Parésie	Troubles de l'équilibre
Déficits visuels	Hémoglobinurie	Pédalage	Troubles du comportement
Démangeaisons cervicales	Hyperesthésie	Périonyxis	Ulcérations cutanées
Déviations angulaires	Hyperflexion	Perte d'appétit	Vomissements
Dépression	Hypersalivation	Perte de poids	

F. Réalisation du site internet

Au départ il était convenu que la réalisation du site internet soit entreprise par moi-même. Toutefois nous nous sommes assez vite rendu compte qu'il serait difficile d'atteindre tous nos objectifs de cette façon.

1. Aspect technique pris en charge par SanteVet

Nous avons rapidement pris contact avec l'entreprise « Santé Vet » par l'intermédiaire de Jean-Christophe Vullierme.

Devant les demandes plus en plus importante des propriétaires de rembourser les frais dues à certaines maladies génétiques, Santé Vet s'est montré intéressée par notre projet et à souhaiter nous aider en mettant à contribution leur service informatique pour créer le site internet. Il nous a donc été demandé de rédiger un cahier des charges pour leur service informatique de façon à exprimer nos attentes pour le site internet. Puis au travers de plusieurs réunions entre 2013 et 2014 nous avons discuté de la création du site internet, des outils nécessaires à sa création et de ce à quoi nous voulions qu'il ressemble.

Pour leur permettre de réaliser le site internet il a fallu réaliser un document excel synthétique qui servirait de base pour la création du site internet. Sur ce document excel on pouvait trouver chaque fiches sous format excel (et non plus sous format word) et avec pour chaque fiche l'ensemble des races, mots clés et iconographies qui lui sont associées.

C'est aussi Santé vet, en la personne de Claude Pacheteau qui nous a aussi fourni les images des races de chiens, de leur propre base de données, pour illustrer chacune de nos fiches. Il nous a aussi corrigé les résumés vulgarisés de façon à être sur que tout pouvait être compris par des personnes ne connaissant pas le langage médical.

2. Choix du nom du site internet

Le nom d'un site Internet conditionne grandement sa diffusion. Nous recherchions donc un nom facile à retenir et qui permettrait tout de suite de comprendre ce que l'on trouverait sur le site. Nous avons donc opté pour www.maladieshéréditairesduchien.fr.

Il ne faut pas que le nom d'un site internet soit trop long pour qu'il puisse facilement être retenu par les internautes. Nous n'avons cependant pas trouvé comment faire encore plus court. Le risque aurait été de recourir à des anglicismes comme « dog ». Néanmoins cela aurait été à l'encontre de notre volonté de créer un site de référence francophone !

Par ailleurs il est utile que des mots clés tels que « maladies héréditaires » et « chien » soient associés au nom du site afin d'en faciliter le référencement.

Nous avons décidé de ne pas inclure d'une façon ou d'autre autre la notion de « neurologie » dans le nom du site. En effet, après discussion avec l'équipe de SantéVet, nous voulions laisser la possibilité au site de s'agrandir en rajoutant petit à petit de nouvelles sections concernant les maladies génétiques des autres systèmes (dermatologie, ophtalmologie, …) chez le chien.

II. Utilisation du site internet

Remarque : Les captures d'écran présentées dans cette partie ne sont pas exactement conformes à ce qui se trouvera sur le site internet au moment de sa mise en ligne. Elles sont présentées pour aider à la compréhension du fonctionnement du site internet.

A. Accueil et menu

En arrivant sur le site internet, l'internaute sera immédiament dirigé sur une page d'accueil comportant un petit texte d'introduction expliquant l'intérêt de ce site. Il a été rédigé par le Docteur Catherine Escriou, maître de conférences en Neurologie et clinicienne en Neurologie à Vetagro Sup, de façon à légitimer notre site. On pourra aussi retrouver le logo de Vetagro Sup sur cette page.

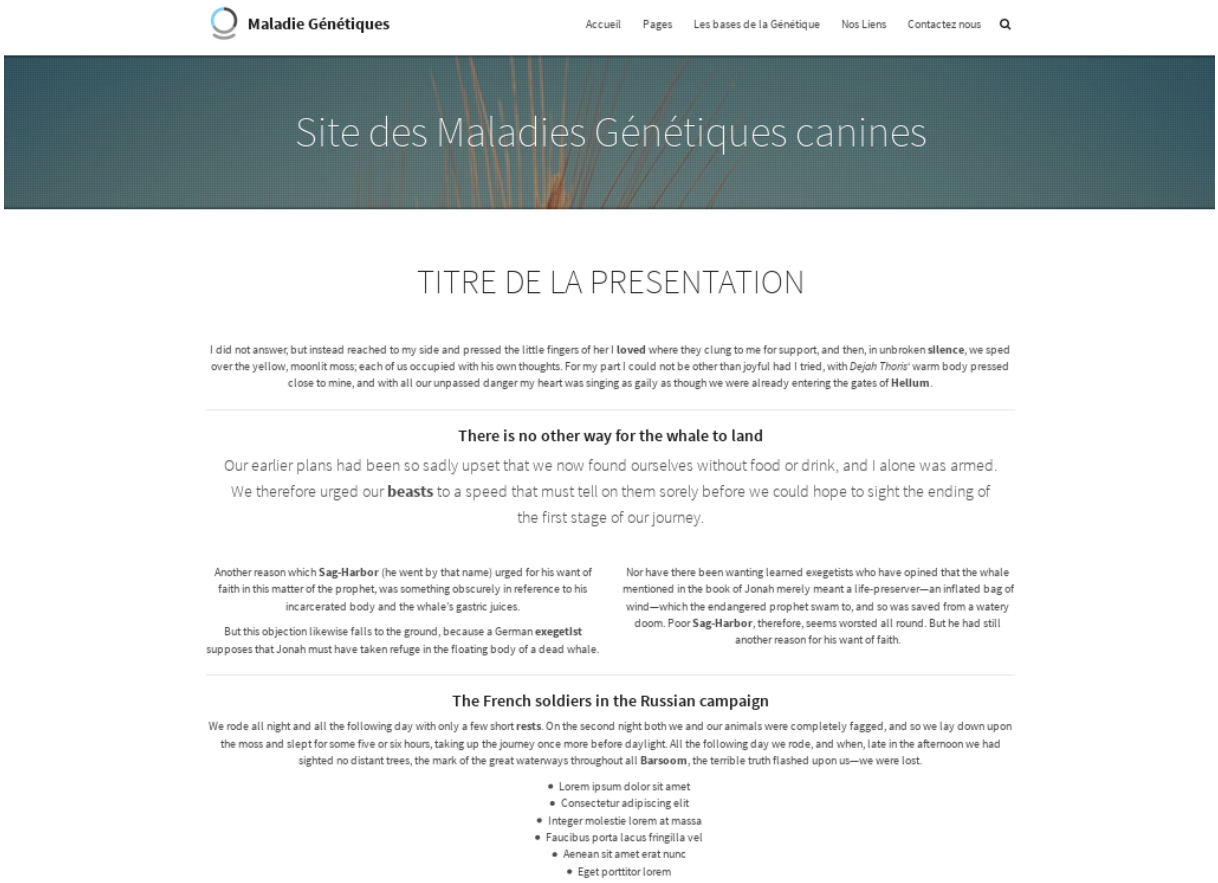

Figure 7 : Page d'accueil du site internet en cours de réalisation

Dans la barre de menu, située en haut à droite, plusieurs onglets seront retrouvés :

- L'onglet « accueil » permettant à tout moment de retourner à la page d'accueil ;
- L'onglet « pages » qui affiche un menu déroulant comprenant :
  - Les maladies et qui permet d'afficher sur plusieurs pages la liste des maladies génétiques et à prédispositions raciales du chien classées par ordre alphabétique. Sous chaque nom de maladie est affiché un icône permettant en cliquant dessus de rejoindre la page maladie associée.
  - Les races sur plusieurs pages et classées par ordre alphabétique. A plus long terme, on souhaite que en cliquant sur cet onglet, une liste de race s'affiche et que en cliquant sur un nom de race la liste des maladies qui l'atteignent s'affiche.
  - Les tags qui comprennent la liste des mots clés existants et utilisables.
- L'onglet « les bases de la génétique » qui renvoit à une page contenant le texte présenté dans ce manuscrit dans la partie 1 ;
- L'onglet « lexique » qui renvoit à une page contenant la définition d'un certain nombre de terme scientifique trouvés dans ce site ;
- L'onglet « nos liens » ;
- L'onglet « contactez nous ».

B. Les fiches « Maladies »

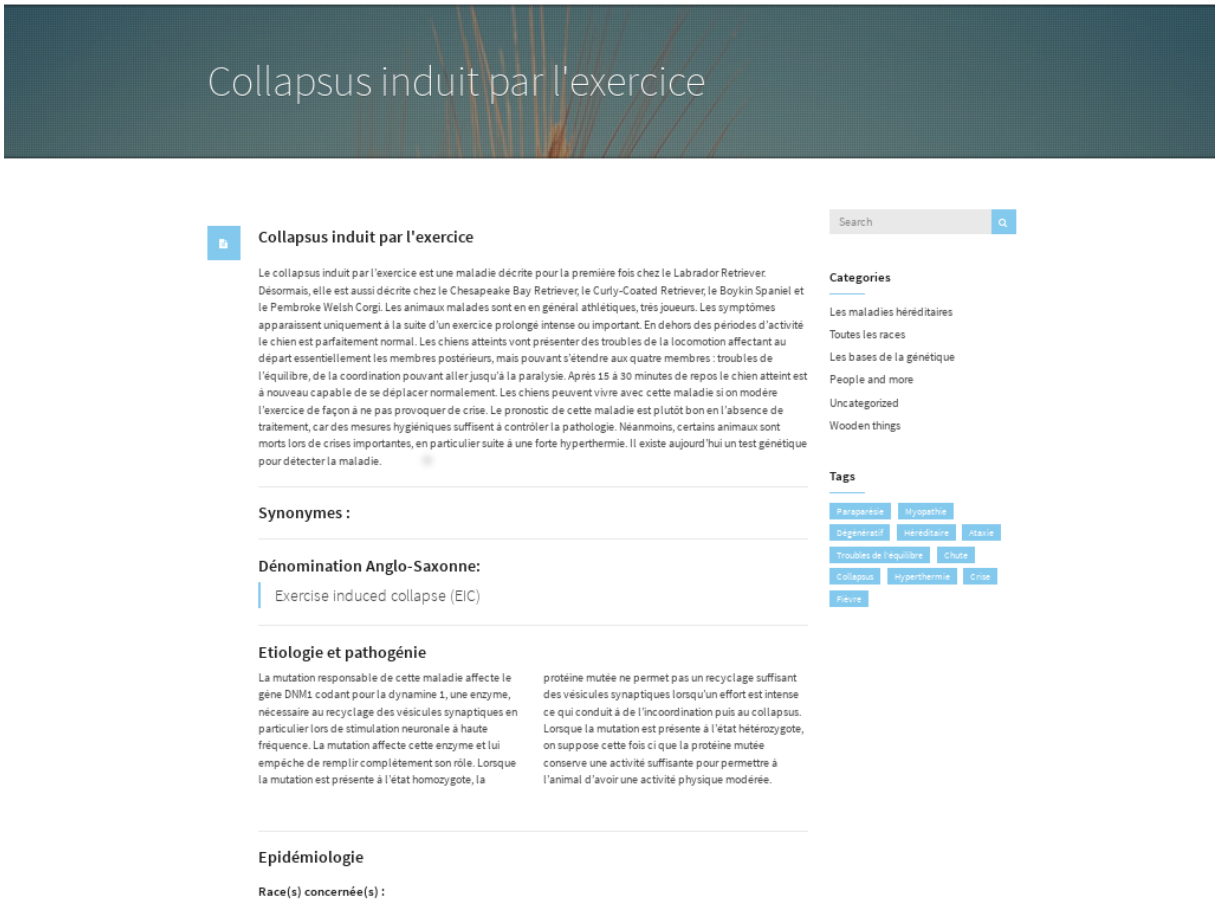

Figure 8 : Affichage d'une page "Fiche maladie" sur le site internet

Les fiches maladies présentent le même modèle sur le site internet que celui présenté précédemment en format word. Le résumé vulgarisé est ce qui est disponible au premier abord. Si l'internaute souhaite en savoir d'avantage (en particulier les vétérinaires), il lui suffit de cliquer sur l'onglet « en savoir plus » ce qui affichera l'article complet.

Sur le côté droit de l'article on peut retrouver tous les « tags » ou mots clés associés à l'article et qui pourront donc être utilisés dans le moteur de recherche pour retrouver cet article.

C. Recherche

Le champ de recherche se trouve en haut à droite, à côté de la barre de menu.

Figure 9 : Mise en évidence du champ de recherche au sein de la barre de menu du site internet

Après plusieurs discussion avec l'équipe de Santé Vet il a été choisit de proposer sur le site internet un mode de recherche de type autocomplétion. L'autocomplétion est une fonctionnalité informatique qui permet à l'utilisateur de réduire la quantité d'informations qu'il saisit avec le clavier car cela lui propose un complément qui pourrait convenir à la chaîne de caractères qu'il a commencé à taper.

Le but est que l'internaute puisse effectuer plusieurs types de recherche :

- ✓ Soit il réalise une recherche en tapant un nom de maladie (complet ou non). Si le nom est incomplet, la recherche lui affichera une liste d'article qui pourrait correspondre et l'internaute choisira celui qu'il souhaite lire ;
- ✓ Soit il réalise une recherche en tapant une race de chien particulière et le moteur de recherche lui affichera la liste des maladies qui touche cette race ;
- ✓ Soit il choisit un symptôme et sa recherche lui donnera la liste de toutes les maladies qui sont responsables de l'apparition de ce symptôme.
- ✓ Soit il souhaite connaître la liste des maladies qui sont héréditaires ou bien celles qui sont seulement à prédisposition raciales, en tapant un de ces mots (héréditaire ou prédispositions raciales) dans le champ de recherche.
- ✓ Soit il veut une liste de maladie affectant un étage particulier du système nerveux ou bien une liste de maladie due à un certain type de cause. Pour cela il devra taper un des mots clés présenté plus haut et classé dans la catégorie « étiologie » ou « VITAMIND ».

Figure 10 : Exemple de ce qu'afficherait le moteur de recherche après avoir écrit "myopathie" dans le champ de recherche du site

D. Lexique

L'onglet lexique à pour but d'expliquer le plus simplement possible certains des termes scientifiques qui pourraient poser problèmes aux internautes n'ayant aucune connaissance en médecine et en génétique. Il a la possibilité d'être complémenté au fur et à mesure en rajoutant de nouvelles définitions.

Voici le lexique tel qu'il a été créé au jour de la mise en ligne du site internet :

Abduction : Mouvement qui consiste à écarter un membre ou un segment de membre de l'axe du corps.

Adduction : Mouvement qui consiste à rapprocher un membre ou un segment de membre de l'axe du corps.

Allèle : Ce sont les différentes versions d'un même gène.

Alopécie : Diminution de la densité du pelage, ou l'absence de pelage, par réduction de la longueur ou du nombre de poils.

Amaurose : Perte complète de la vue, sans altération des milieux de l'œil. Elle correspond à une altération de la rétine ou des voies optiques.

Amyotrophie : Atrophie musculaire, c'est-à-dire diminution du volume des muscles.

Anisocorie : Différence de taille entre les deux pupilles..

Anorexie : Perte ou diminution de l'appétit.

Asymptomatique : Qui ne présente pas de symptômes.

Ataxie : C'est un syndrome qui comprend deux grandes catégories de symptômes : les troubles de la coordination motrice et les troubles de l'équilibre avec conservation de la force musculaire.

Atrophie : Diminution de volume, de taille, de poils d'un organe.

Autosomique : Se dit d'un caractère transmis par les chromosomes autosomes, c'est-à-dire qui n'interviennent pas dans la détermination du sexe de l'individu.

Axis : Nom de la deuxième vertèbre cervicale.

Axone : Prolongement du neurone qui conduit le signal électrique du corps cellulaire vers les zones synaptiques.

Axonopathie : Trouble qui touche les axones.

Biopsie : Procédure utilisée pour obtenir un très petit morceau de tissus cible.

Cécité : Déficience visuelle totale.

CK : Créatine Kinase. La CK est une enzyme, une protéine nécessaire aux cellules musculaires de l'organisme pour réaliser leurs différentes réactions chimiques. On distingue trois formes principales de la CK : celle caractérique des cellules du cœur, celle utilisée par les cellules musculaires et enfin celle au niveau du cerveau.

Collapsus : Effondrement de l'animal.

Coma : Etat caractérisé par un assoupissement profond avec perte des fonctions de la vie de relation et conservation des fonctions végétatives.

Congénital : Présent dès la naissance (mais ne veut pas forcément dire héréditaire).

Contracture : Etat de contraction durable et douloureuse d'un muscle en l'absence de stimulation volontaire.

Cornage : Bruit anormal pendant la respiration.

Cyanose : Aspect gris bleuté ou violacé des muqueuses en cas de mauvaise oxygénation tissulaire.

Cyphose : Déviation dorsale de la colonne vertébrale.

Cytologie : Etude microscopique des cellules en dehors de toute organisation tissulaire.

Déficits proprioceptifs : Déficits de proprioception.

Démyélinisation : Disparition ou destruction de la gaine de myéline qui entoure et protège certaines fibres nerveuses.

Dénervation : Disparition de l'innervation normale d'un muscle ou d'un organe.

Dyschésie : Difficulté à la défécation.

Dysmétrie : Mouvements trop amples (hypermétriques) ou pas assez (hypométriques).

Dysmorphie : Défaut de forme d'une partie du corps.

Dysphagie : Difficultés à la préhension, à la mastication et/ou à la déglutition des aliments.

Dysphonie : Altération de la voix.

Dyspnée : Difficultés respiratoires.

Electromyogramme : Technique médicale qui permet d'enregistrer, avec un électromyographe, les courants électriques qui accompagnent l'activité musculaire.

Encéphalite : Inflammation de l'encéphale (cerveau).

Encéphalopathie : Affection de l'encéphale (cerveau).

Epiphora : Ecoulement de sécrétions important au niveau de l'œil.

Erythème : Rougeur congestive de la peau, localisée ou diffuse, qui s'efface à la vitropression (c'est-à-dire lorsqu'on appuie sur la lésion avec une lame en verre transparente).

Erythrocyte : Globule rouge.

Exophtalmie : Saillie du globe oculaire hors de son orbite.

Fasciculation : Brève secousse musculaire involontaire correspondant à l'activation isolée d'une unité motrice, c'est-à-dire d'un axone moteur et de l'ensemble des fibres musculaires qui en dépendant (ces dernières constituant un petit faisceau ou fascicule). Elle ne provoque aucun déplacement articulaire et ne se traduit que par un léger mouvement transmis à la peau.

Fibrose : Production excessive de collagène suite à une lésion tissulaire ou une inflammation. Le tissu touché perd donc de sa souplesse.

Fontanelles : Espaces membraneux séparant les différents os du crâne et qui vont s'ossifier après la naissance.

Gyri : Ensemble des replis sinueux délimités par des sillons qui marquent la surface du cerveau.

Hépatomégalie : Augmentation du volume du foie.

Hétérodimère : Complexe de protéine composé de deux sous-unités différentes.

Hétérozygote : Un individu est hétérozygote pour un gène quand il possède deux allélès différents de ce gène.

Homodimère : Complexe de protéines composé de deux sous-unités identiques.

Homozygote : Un individu est homozygote pour un gène quand il possède deux allèles identiques de ce gène.

Hyperesthésie : Survenue d'une douleur déclenchée par un stimulus qui est normalement indolore.

Hypermétrie : Trouble du mouvement caractérisé par le fait que le mouvement est démesuré et dépasse fréquemment le but.

Hypoalgésie : Diminution de la perception et de la réactivité à la douleur.

Hypoesthésie : Diminution de la sensibilité à une stimulation.

Hypométrie : Trouble du mouvement caractérisé par le fait que le mouvement est trop court dans son orientation.

Hyporéflexie : Diminution de l'amplitude des réflexes ostéo-tendineux.

Incontinence fécale : Perte involontaire de féces.

Incontinence urinaire : Perte involontaire d'urine.

IRM : Technique d'imagerie médicale appelée « Imagerie par Résonance Magnétique ».

Ischémie : Arrêt ou insuffisance de la circulation sanguine dans une partie du corps ou un organe, qui prive les cellules d'apport d'oxygène suffisant et entraîne leur nécrose.

Isoenzyme : Ce sont les différentes formes qui même enzyme peut avoir dans l'organisme.

Leptoméninge : Partie des méninges qui comprend la pie-mère et l'arachnoïde.

Léthargie : Etat caractérisé par une diminution des réponses de l'animal aux stimuli extérieurs, un symptôme de fatigue anormale.

Liquide cérébro-spinal (LCS) : Aussi appelé liquide céphalo-rachidien (LCR). C'est un liquide clair, incolore, qui baigne l'ensemble du système nerveux central, le protège (protection mécanique et élimination des déchets du métabolisme) et le nourrit. Il occupe la totalité des cavités du système nerveux central c'est à dire les ventricules du cerveau, le canal médullaire ainsi que l'espace sub-arachnoïdien (c'est-à-dire l'espace situé entre la pie-mère et l'arachnoïde).

Lordose : Déviation ventrale de la colonne vertébrale.

Luxation : Perte totale de contact des surfaces articulaires d'une articulation.

Méninges : Ce sont les membranes qui enveloppent le système nerveux central, la portion intracrânienne des nerfs crâniens ainsi que la racine des nerfs spinaux. De la surface vers la profondeur on distingue la dure-mère, l'arachnoïde et la pie-mère.

Myalgie : Douleur musculaire.

Mydriase : Augmentation du diamètre pupillaire.

Myéline : Membrane biologique qui s'enroule autour de certains axones pour constituer une gaine isolant les fibres nerveuses et qui permet d'accroître la vitesse de propagation du message nerveux le long de ces fibres.

Myélopathie : Maladie de la moelle épinière.

Myoclonie : Contraction musculaire brutale et involontaire.

Myopathie : Maladie affectant les muscles.

Myosite : Inflammation des muscles.

Nécrose : Mort cellulaire ou tissulaire.

Neurones : Cellule nerveuse, excitable constituant l'unité fonctionnelle de base du système nerveux.

Neuropathie : Maladie affectant les neurones.

Nerfs périphériques : Ce sont les très nombreux nerfs reliant le système nerveux central aux différents muscles et organes du corps.

Nystagmus : Mouvement d'oscillation involontaire et saccadé du globe oculaire qui peut-être physiologique ou pathologique.

Œstrus : Ou chaleurs, c'est la période durant laquelle une femelle mammifère est fécondable et recherche l'accouplement en vue de la reproduction.

Ostéomyélite : Inflammation du tissu osseaux.

Palmigradie : C'est lorsque le chien marche sur la « place des pieds », au niveau des membres antérieurs, et non pas sur ses doigts.

Paralysie : Perte totale des capacités motrices.

Paraparésie : Perte partielle des capacités motrices qui touche les membres postérieurs.

Paraplégie : Perte totale des capacités motrices qui touche les membres postérieurs.

Parésie : Déficit moteur défini par une perte partielle des capacités motrices des membres.

Périonyxis : Inflammation douloureuse du pli unguéal, c'est-à-dire du pli de peau entourant les griffes.

Plantigradie : C'est lorsque le chien marche sur la « plante des pieds », au niveau des membres postérieurs, etnon pas sur ses doigts.

Plasma : C'est la composante liquide du sang dans laquelle baignent les éléments figurés que sont les globules rouges, les globules blancs et les plaquettes. Il est constituté d'eau, d'ions et de différentes molécules comme le glucose, des lipides, des hormones et des protéines.

Pléiocytose : Présence en abondance de cellules dans un échantillon observé au miscroscope.

Polygone de sustentation : Surface virtuelle comprise entre les points d'appui des uatre membres à l'intérieur de laquelle doit se projeter le centre de gravité du corps pour qu'il n'y ait pas de déséquilibre et de chute.

Post-mortem : Après la mort.

Proprioception : Perception consciente et inconsciente de la position des différents membres dans l'espace, sans l'intégration information visuelle.

Prosencéphale : Il correspond à ce que l'on appelle le « cerveau antérieur » et est composé du télencéphale (hémisphères cérébraux) et du diencéphale.

Prurit : Sensation de démangeaisons de la peau.

Ptyalisme : Hypersalivation.

Réflexes : Un réflexe est une réponse motrice involontaire et obligatoire qui survient suite à un stimulus. Un arc réflexe se compose d'une voie afférente, d'un centre intégrateur et d'une voie efférente. Ainsi quand un réflexe est déficitaire, on a 3 possibilités : soit l'information n'arrive pas (problème des voies afférentes), soit le traitement de l'information ne se fait pas au niveau du centre intégrateur, soit la réponse motrice n'est pas véhiculée (problème de voies efférentes.

Réflexes spinaux : Ou **Réflexes** médullaires. Ce sont les réflexes qui dont le centre intégrateur se situe uniquement au niveau de la moelle épinière.

Régurgitation : Expulsion passive d'aliments, d'eau ou de salive provenant de la bouche, du pharynx ou de l'œsophage.

Scanner : Technique d'imagerie médicale aussi appelé « Tomodensidométrie ».

Scoliose : Déviation latérale du rachis.

Strabisme : Défaut de parallélisme des axes visuels. Les strabismes sont nommés en fonction du sens de la déviation des axes visuels : convergents, divergents ou verticaux.

Stupeur : Etat altéré de la vigilance caractérisé par la sidération de l'activité psychique, l'abolition du mouvement et l'absence de réponse aux sollicitations extérieurs non douloureuse.

Subluxation : Luxation incomplète.

Supraclusion : Recouvrement excessif des incisives inférieures par les incisives supérieures.

Syndrome : Ensemble de symptômes.

Syringomyélie : Dilation au sein de la moelle épinière contenant du liquide cérébro-spinal. Ces poches de liquides sont appelées « syrinx ».

Syrinx : Cavité contenant du liquide cérébro-spinal à l'intérieur de la moelle épinière.

Système nerveux central : Il est constituté de l'encéphale (télencéphale, diencéphale, tronc cérébral et cervelet) et de la moelle épinière. Il est enfermé dans le crâne et le canal vertébral de la colonne vertébral. Il est entouré par les méninges.

Système nerveux périphérique : Il est constitué par les nerfs périphériques.

Tachypnée : Augmentation de la fréquence respiratoire.

Ténesme : Tension douloureuse du sphincter anal avec sensation de brûlure et envie continuelle d'aller à la selle (se traduit par une mise en position de défécation répétée sans expulsion de selles).

Tétraparésie : Perte partielle des capacités motrices affectant les quatre membres.

Tétraplégie : Perte totale des capacités motrices affectant les quatre membres.

Tremblements intentionnels : Ce sont des tremblements absents lorsque l'animal est au repos et qui apparaitront lorsque ce dernier fixera son attention sur quelque chose (exemple : quand il veut manger dans sa gamelle).

Tronc cérébral : Partie du système nerveux central comprise entre les hémisphères cérébraux et le cervelet.

Vertèbres : Os constituant la colonne vertébrale.

Vomissement : Ejection forcée d'aliments ou de liquide provenant de l'estomac ou de l'intestion.

E. Contact et mise à jour

Le but est que les 4 enseignants en Neurologie des quatre écoles vétérinaires aient la possibilité de mettre à jour le site : en modifiant des fiches déjà existantes ou en créant de nouvelles fiches. Du fait de l'immensité de la tache il a semblé judicieux de pouvoir laisser les internautes (qu'ils soient vétérinaires ou particuliers) envoyer un message pour les prévenir si eux-mêmes voyaient des modifications à apporter sur une fiche ou s'ils connaissaient l'existence de nouvelles maladies. Notamment, nous espérons grâce à cette remontée d'information pouvoir estimer la prévalence de ces différentes maladies en France.

F. Liens

Il a été décidé d'afficher sur cette page, les liens internet des quatre écoles vétérinaires françaises, des sites internet anglophones de références et des laboratoires fournissant les tests génétiques.

Ecoles Nationales Vétérinaires Françaises :

- Vetagro Sup (Ecole Nationale Vétérinaire de Lyon) : http://www.vetagro-sup.fr/
- ENVA (Ecole Nationale Vétérinaire d'Alfort) : http://www.vet-alfort.fr/
- Oniris (Ecole Nationale Vétérinaire de Nantes) : http://www.oniris-nantes.fr/
- ENVT (Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse) : http://www.envt.fr/

Sites de références anglophones sur les maladies génétiques et à prédispositions raciales chez le chien :

- The Canine Inherited Disorders Database (CIDD) : http://ic.upei.ca/cidd/
- Inherited Diseases in Dogs (IDID) : http://idid.vet.cam.ac.uk/search.php
- Université de Sydney – Faculté de médecine vétérinaire, comprenant deux sites complémentaires :
    - Online Mendelian Inheritance in Animals (OMIA) : http://omia.angis.org.au/home/
    - Listing of Inherited Diseases in Animals (LIDA) : http://sydney.edu.au/vetscience/lida/dogs/
- Canine Genetic Diseases Network : http://www.caninegeneticdiseases.net/
- Dog Breed Health : http://www.dogbreedhealth.com/

Laboratoires fournissant des tests génétiques pour l'espèce canine :

- Animal Genetics : http://www.animalgenetics.us/
- Animal Health Trust : http://www.aht.org.uk/
- Antagène (FRANÇAIS): http://www.antagene.com/fr
- DDC Veterinary : http://www.vetdnacenter.com/
- DNA Diagnostics Center : http://www.vetdnacenter.com/
- Genetic Technologies : http://www.animalnetwork.com
- Genindexe (FRANCAIS): http://www.genindexe.com/
- Genomia : http://www.genomia.cz/en/
- Genoscoper : http://www.genoscoper.com/
- Health Gene : http://www.healthgene.com/
- Laboklin : http://www.laboklin.de/pages/html/fr/
- MyDogDNA : http://www.mydogdna.com/
- North Carolina State University : http://www.ncstatevets.org/genetics/submitdna/
- Optigen : http://www.optigen.com/
- Orthopedic Foundation for Animals : http://www.offa.org/dnatesting/dm.html
- Paw Print Genetics : https://www.pawprintgenetics.com/
- PennGen : http://research.vet.upenn.edu/penngen/PennGenHome/tabid/91/Default.aspx
- Progenus : http://www.progenus.be/
- University of Minnesota – Veterinary Diagnostic Laboratory : http://www.vdl.umn.edu/ourservices/canineneuromuscular/home.html
- University of Missouri - Animal Molecular Genetics Laboratory: http://www.caninegeneticdiseases.net/DNAtests/TESTSnow.htm
- Van Haeringen : https://www.vhlgenetics.com/
- Veterinary Genetics Laboratory **:** https://www.vgl.ucdavis.edu/services/
- Vetgen : http://www.vetgen.com/

- VetNostic : http://www.vetnostic.com/

III. Limites et améliorations possibles

A. Limites du site internet

Ce site internet est en libre accès. Cela veut dire que des vétérinaires peuvent y avoir accès mais aussi le grand public (éleveurs, propriétaires d'animaux …). Le fait que des personnes non vétérinaire puissent avoir accès aux mêmes informations que les vétérinaires nous amène à faire attention au type d'information que nous donnons sur le site. En effet, il faut que le vétérinaire puisse rester libre de sa démarche diagnostique et de sa prescription. Fournir des informations trop détaillées sur ces deux sujets pourrait amener un propriétaire/éleveur, étant allé sur le site, à refuser une démarche diagnostique ou thérapeutique différente de celle présente sur le site. Nous fournissons des informations succinctes sur ces deux sujets et nous renvoyons alors les vétérinaires sur la bibliographie présente en fin de page pour en savoir plus.

Une autre limite de ce site internet va être sa mise à jour régulière. Dans le domaine des maladies génétiques, les nouveautés sont très rapides et pour que notre site internet puisse être une référence il faudra pouvoir le mettre à jour le plus régulièrement possible. Hors seulement les quatre enseignants de neurologie des écoles vétérinaires française seront à même de pouvoir faire les mises à jour sur le site internet.

B. Possibles améliorations à réaliser

Il a été envisagé avec l'équipe de Santé Vet de faire en sorte que nous puissons agrandir ce site internet en rajoutant petit à petit les maladies génétiques et à prédisposition raciale des autres appareils du chien. C'est-à-dire dans le domaine de l'ophtalmologie, de la dermatologie, de la cardiologie …. C'est pour cela que le nom choisit pour le site et son architecture sont les plus simples possibles de façon à ce qu'il n'y ait aucune connotation exclusivement liée à la neurologie et que l'ajout de fiches dans d'autres domaines se fasse le plus simplement possible.

3ème Partie : Maladies héréditaires et à prédispositions raciales du système nerveux chez le chien

I. Affections malformatives du système nerveux

A. Dysraphisme spinal

Synonyme

Myélodysplasie

Dénomination anglo-saxonne

Spinal dysraphism

Etiologie et pathogénie

Le dysraphisme spinal est un syndrome qui comprend un ensemble de malformations congénitales de la moelle épinière (retrouvée à l'histologie) et de la colonne vertébrale suite à un défaut de fermeture du tube neural lors du développement embryonnaire. Le dysraphisme spinal peut être divisé en deux catégories (157, 206) :

- Le dysraphisme spinal ouvert : lorsque la colonne vertébrale n'est pas fusionnée dorsalement et que les structures normalement internes se retrouvent à l'air libre car non couverte par la peau (ex : méningomyélocèle c'est-à-dire protrusion de la moelle épinière et des méninges hors du tube neural). Cette forme est rarement mise en évidence chez le chien car elle est responsable de mortalité néonatale.
- Le dysraphisme spinal fermé : cette fois ci les malformations sont recouvertes par la peau. La forme la plus simple est ce que l'on appelle la spinal bifida, qui résulte de l'absence d'une ou plusieurs apophyses épineuses. S'il y a protrusion des méninges associées on appelle cela un méningocèle.

Cette condition peut être associée à la syringomyélie et l'hydromyélie.
Ce sont les segments thoraciques, lombaires et sacrés qui sont le plus souvent atteint. (45, 206)

Le cas du Braque de Weimar est particulier, car dans la majorité des cas on ne met pas en évidence de malformations vertébrales. Le type de dysraphisme spinal majoritairement observé chez le Braque de Weimar est la myélodysplasie c'est à dire un ensemble d'anomalies tissulaires de la moelle épinière. Ces anomalies histo-pathologiques sont plus ou moins sévères en fonction des individus et sont le plus souvent retrouvés en région lombo-sacrale. (157)

Epidémiologie (45)

- **Races concernées :** Braque de Weimar.
- **Age d'apparition des symptômes :** Dès 4 à 6 semaines d'âge.
- **Sexe :** /

Déterminisme génétique (45, 157)

- **Mode de transmission :** Autosomique récessif.
- **Locus atteint :** Gène NKX2-8, porté par le chromosome 8.
- **Mutation :** Mutation par décalage du cadre de lecture au niveau de l'exon 2 du gène conduisant à l'apparition prématuré d'un codon stop.

Expression clinique

- **Symptômes :** L'animal présent des signes cliniques évocateurs d'une myélopathie en T3-L3 c'est-à-dire paraparésie, ataxie des postérieurs, déficits proprioceptifs sur les membres pelviens et une démarche en « bunny hopping ». Un élément de l'examen neurologique est caractéristique, c'est le réflexe de flexion bilatérale : si on pince une patte au niveau des doigts, les deux postérieurs vont se fléchir. (45, 157, 206)
- **Evolution :** Non évolutif, les symptômes n'évoluent pas durant la vie de l'animal. (45)
- **Pronostic :** Peu sévère du fait caractère non évolutif la maladie. Les animaux atteints peuvent faire de très bons animaux de compagnie. (45, 206)
- **Traitement :** Il n'existe pas de traitement à cette maladie connu ce jour. (45)

Diagnostic (45, 157, 206)

- **Ante-mortem**
  - **Imagerie :** L'examen IRM du rachis peut permettre de mettre en évidence la syringomyélie et l'hydromyélie lorsqu'elles existent.
  - **Analyse du LCS :** Absence d'anomalie.
  - **Test génétique : NON** (Il n'existe pas encore de test commercialisé cependant vous pouvez contacter Noa Safra et son équipe ayant rédigé l'article (157) et ayant découvert la mutation)

- **Post-mortem**
  - **Histologie :** On peut mettre en évidence des anomalies : canal médullaire absent, sténosé ou dédoublé, chromatolyse et perte de neurones au sein de la substance grise, foyers ectopiques de substance grises, interruption de la fissure médiale dorsale et/ou ventrale de la moelle épinière. Dans le cas du Braque de Weimar, si seule des anomalies tissulaires de la moelle épinière sont présentes, cet examen peut s'avérer nécessaire au diagnostic de certitude.

B. Hémivertèbre

Synonyme

Vertèbre cunéiforme (128)

Dénomination anglo-saxonne

Hemivertebra

Etiologie et pathogénie

On appelle hémivertèbre, une vertèbre pour laquelle une partie du corps vertébral, se trouve dans l'incapacité de se former (45, 110). Les hémivertèbres peuvent être appelées cunéiformes lorsqu'il y a un défaut partiel de formation d'une partie du corps vertébral. Ces vertèbres ont alors une forme en coin dont la base est orientée ventralement, dorsalement ou médialement. L'incapacité de la partie centrale de la vertèbre à se former peut créer une hémivertèbre des deux côtés, appelée vertèbre papillon. (110)

On peut avoir une ou plusieurs hémivertèbres chez un même animal et c'est souvent au milieu de région thoracique qu'on les retrouve. C'est très souvent la vertèbre T8 qui est touchée. (45, 110) La

vertèbre malformée conduit à une angulation anormale de la colonne qui peut varier dans sa gravité avec notamment une cyphose, une lordose ou une scoliose. (45) On pense que les dommages causés sur la moelle épinière par les hémivertèbres sont dus à la sténose du canal vertébral et à une instabilité entre l'hémivertèbre et les vertèbres adjacentes. (128)

Il existe plusieurs autres types de malformations vertébrales, qui ne seront pas étudiées dans cette fiche, car moins fréquentes que celles citées précédemment (206) :

- Le bloc vertébral qui résulte de la fusion d'au moins 2 corps vertébraux adjacents ;
- Les aplasies des facettes articulaires vertébrales ;
- Sténose canalaire due à un rétrécissement du canal vertébral (associées ou non à d'autres malformations vertébrales
- …

Epidémiologie (45, 110, 128)

- **Races concernées :** Cette anomalie est retrouvée plus communément chez les races à « queue en tirebouchon » comme le Bouledogue Français, le Bouledogue Anglais, le Carlin et le Boston terrier. Elle a aussi été décrite chez de nombreuses races toy et miniatures, chez le Rottweiler, le Braque Allemand et le Berger Allemand.
- **Age d'apparition des symptômes :** Souvent chez le jeune animal, avant 1 ans. Mais rien n'exclut que cela se produise chez un animal plus âgé.
- **Sexe :** /

Déterminisme génétique (45, 110, 128)

- **Mode de transmission :** Autosomique récessif chez le Braque Allemand et le Berger Allemand. Chez le Bouledogue Anglais et le Yorkshire il n'y a pour l'instant qu'une suspicion de transmission héréditaire.
- **Locus atteint :** /
- **Mutation :** /

Expression clinique (45, 110, 128)

- **Symptômes :** Bien souvent cette anomalie est découverte de façon fortuite et n'est pas responsable de signes cliniques. Si les signes cliniques sont présents ils sont en corrélation avec la localisation de l'hémivertèbre. Les symptômes sont ceux d'une myélopathie compressive en T3-L3, le plus souvent, avec des signes de gravité variable : parésie à tétraparésie voir paraplégie à tétraplégie, déficits proprioceptifs …
- **Evolution :** Variable.
- **Pronostic :** Fonction de l'atteinte médullaire et de l'âge d'apparition de la clinique.
- **Traitement :** Il peut être chirurgical.

Diagnostic (45, 110)

- **Ante-mortem**
  - **Imagerie :** On peut dans un premier temps mettre en évidence une hémivertèbre par une radiographie du rachis. Cependant, pour mettre en évidence une compression de la moelle épinière il convient d'utiliser la myélographie (peu utilisée maintenant pour ce motif), le scanner ou l'IRM du rachis.

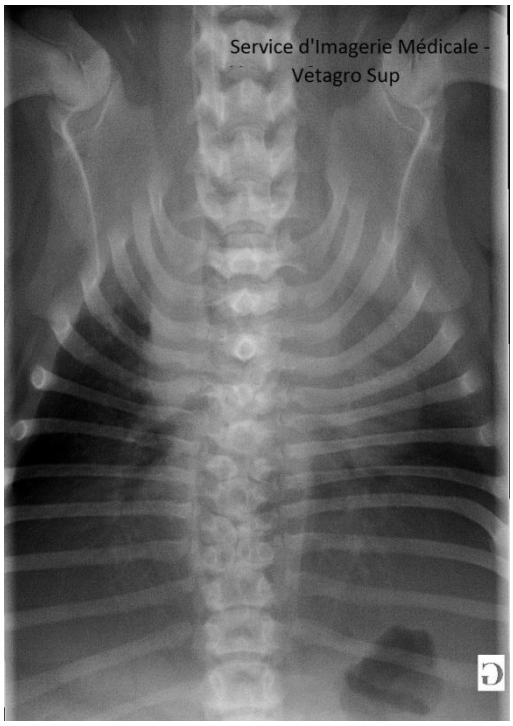

Figure 11 : Mise en évidence de plusieurs anomalies vertébrales sévères en région thoracique chez un Bouledogue Anglais par radiographie du rachis (face)

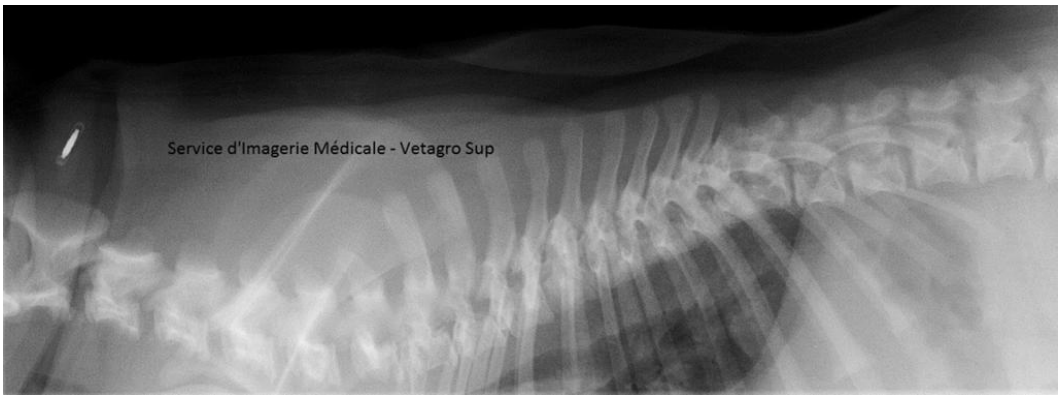

Figure 12 : Mise en évidence, chez ce même Bouledogue Anglais, des malformations vertébrales thoracique sur la radiographie du rachis en vue de profil

Figure 13 : Mise en évidence d'une malformation vertébrale très sévère en région thoracique chez un Bouledogue Français associé à une cyphose sur une radiographie de profil du rachis

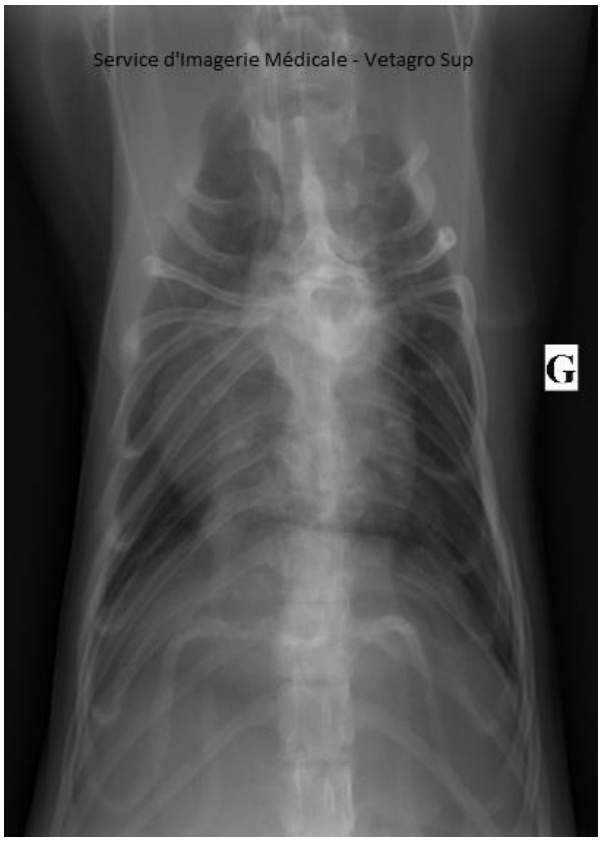

Figure 14 : Mise en évidence d'une malformation vertébrale très sévère en région thoracique chez le même Bouledogue Français sur une radiographie du rachis de face

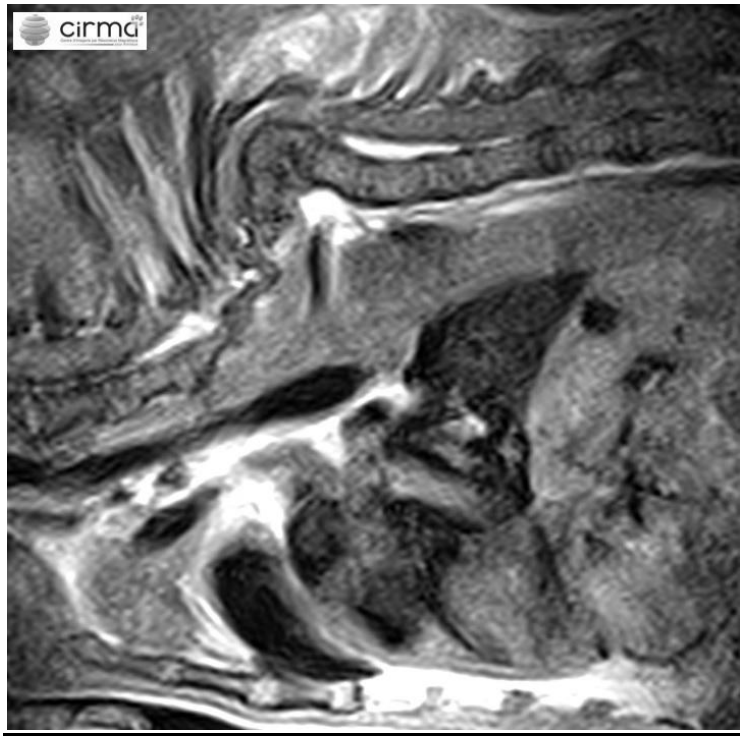

Figure 15 : Mise en évidence d'une hémivertèbre chez un Bouledogue par IRM d'une malformation vertébrale très sévère en région thoracique chez un Bouledogue Français associé à une cyphose par examen IRM (Coupe sagittale T1)

Figure 16 : Mise en évidence d'une malformation vertébrale discrète chez un Bouledogue Français par examen IRM de la région thoracique (Coupe sagittale T1)

- **Analyse du LCS :** Absence d'anomalie.
- **Test génétique : NON**

- **Post-mortem**
  - **Histologie :** Absence d'anomalie. Examen non nécessaire au diagnostic de certitude.

C. Hydrocéphalie

Synonyme

/

Dénomination anglo-saxonne

Hydrocephalus

Etiologie et pathogénie

Le terme d'hydrocéphalie signifie qu'il y a une quantité excessive de LCS à l'intérieur des cavités de l'encéphale avec pour conséquence la dilatation du système ventriculaire.

Le plus souvent l'hydrocéphalie congénitale est non communicative et est aussi appelée hydrocéphalie obstructive. (31) La plus commune des malformations aboutissant à l'hydrocéphalie congénitale obstructive est la sténose de l'aqueduc du mésencéphale (aqueduc de Sylvius) avec accumulation du LCS en amont. (110) Plus rarement, l'hydrocéphalie congénitale peut être due à une insuffisance d'absorption du LCS par les plexus veineux des villosités arachnoïdiennes ou un excès de production par les plexus choroïdes : on parle alors d'hydrocéphalie communicante. (31, 45)

Cette accumulation de liquide dans les ventricules, quelque soit sa cause, est responsable progressivement d'une atrophie du cortex cérébral. (110)

Un individu est considéré comme étant atteint d'hydrocéphalie congénitale si (45) :

1/ La dilatation des ventricules à pu être démontrée ;

2/ Si on ne trouve pas de causes sous jacente à cette hydrocéphalie (≠ hydrocéphalie acquise).

Remarque : L'hydrocéphalie acquise est due à un processus pathologique qui freine le drainage normal du liquide céphalo-rachidien (exemple : une tumeur intracérébrale, une inflammation septique ou non de l'encéphale)

Assez souvent, l'hydrocéphalie est asymptomatique. Lorsque les signes cliniques apparaissent ils sont secondaires à un dysfonctionnement neuronal lié à la perte de neurones corticaux, à l'augmentation de la pression intracrânienne ou à un œdème péri-ventriculaire. (110) Les symptômes sont fonction de la zone anatomique du cerveau la plus affectée : on observe essentiellement des signes corticaux. On peut parfois observer des symptômes vestibulaires ou cérébelleux lorsque l'hypertension intracrânienne entraine un engagement du cervelet dans le foramen magnum.

Epidémiologie (31, 45, 110)

- **Races concernées :** Onze races ont été estimées plus à risques de développer une hydrocéphalie congénitale, ces races faisant toutes parties soit des brachycéphales, soit des races toy : Chihuahua, Yorkshire, Bichon Maltais, Boston terrier, Bouledogue Anglais, Caniche nain/miniature, Lhassa Apso, Loulou de Poméranie, Pékinois, Cairn terrier. Mais cette anomalie peut être retrouvée dans toutes les races de chiens.
- **Age d'apparition des symptômes :** En général avant 6 mois, cependant certains individus peuvent ne présenter de signes cliniques qu'à l'âge adulte.
- **Sexe : /**

Déterminisme génétique (45)

- **Mode de transmission :** Non connu ce jour.
- **Locus atteint : /**
- **Mutation : /**

Expression clinique

- **Symptômes :** Assez souvent, l'hydrocéphalie est asymptomatique (110).
  A l'examen clinique de l'animal on peut mettre en évidence des anomalies physiques : les individus sont en général plus petits que le reste de leur portée, ils ont une tête bombée et les fontanelles sont souvent encore ouvertes. L'amplitude de la déformation du crâne dépend de la quantité de LCR accumulée, de la sévérité de la dilatation des ventricules et du stade d'ossification des sutures crâniennes. (31, 45, 110)
  Les signes d'atteintes du prosencéphale tendent cependant à prédominer : agitation, modifications importantes du comportement, pousser au mur, stupeur, marche sur le cercle, déambulation, anomalies de la démarche et crises d'épilepsie. On peut éventuellement avoir une perte de la vue si les structures de la vision sont atteintes (31). On peut observer un strabisme bilatéral ventro-latéral (appelé signe du « setting sun ») qui est du soit à la déformation du crâne ou des orbites soit à l'augmentation de la pression au niveau du tegmentum mesencephali. (31, 45, 110).

Figure 17 : Chiot Bouledogue avec un crâne bombé suite due à l'hydrocéphalie (de profil)

Figure 18 : Chiot Bouledogue avec un crâne bombé suite due à l'hydrocéphalie (de face)

- **Evolution :** Très variable d'un individu à un autre.
- **Pronostic :** Variable d'un individu à un autre, fonction de clinique : plutôt bon si l'animal est asymptomatique et plutôt réservé si l'animal exprime des déficits neurologiques importants. (45)
- **Traitement :** Possibilité de traitement médical et chirurgical.

<u>Diagnostic</u> (31, 45, 110)

- **Ante-mortem**
  - **Imagerie :** Mise en évidence de la ventriculomégalie par examen IRM (à préférer car permet une analyse plus poussée des structures et permet aussi d'exclure d'autres causes sous jacente) ou bien par examen tomodensitométrique. Possibilité de réaliser une échographie si les fontanelles sont ouvertes mais cet examen est moins sensible que les deux précédents.

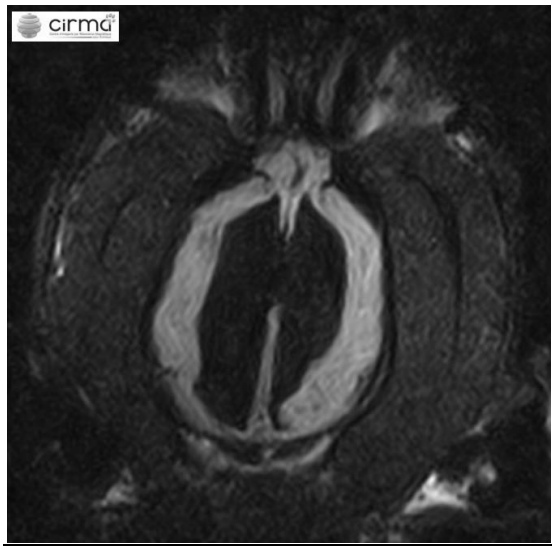

Figure 19 : Ventriculomégalie mise en évidence sur l'IRM de l'encéphale d'un chien atteint d'hydrocéphalie (coupe dorsale Flair)

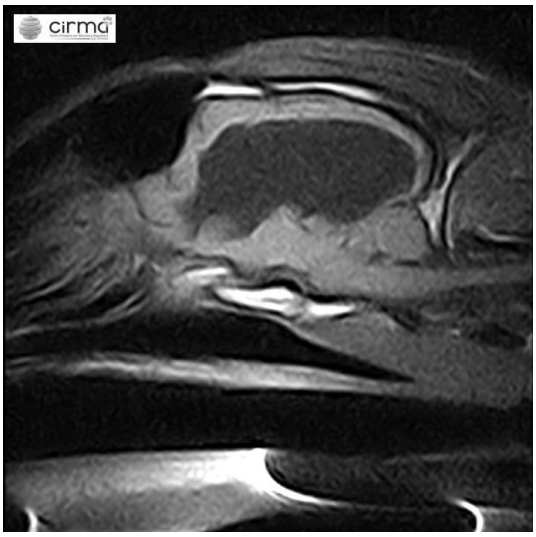

Figure 20 : Ventriculomégalie mise en évidence sur l'IRM de l'encéphale d'un chien atteint d'hydrocéphalie (coupe parasagittale T1)

Figure 21 : Ventriculomégalie mise en évidence sur l'IRM de l'encéphale d'un chien atteint d'hydrocéphalie (coupe transversale T1)

- **Analyse du LCS :** Absence anomalie mise en évidence si l'hydrocéphalie est congénitale, sans cause sous-jacente.
- **Test génétique : NON**

- **Post-mortem**
  - **Histologie :** Non nécessaire.

D. Hypoplasie du cervelet

Synonyme

/

Dénomination anglo-saxonne

Cerebellar hypoplasia

Etiologie et pathogénie

L'hypoplasie du cervelet correspond à un développement anomal de tout ou une partie du cervelet avec peu de différentiation tissulaire. (45) Dans certains cas, seul le vermis est atteint. (84, 113)

Il existe deux autres malformations du cervelet qui sont identiques dans leurs manifestations cliniques, qui sont (45) :

- L'agénésie du cervelet qui correspond à l'absence totale de la totalité ou d'une partie du cervelet.
- L'aplasie du cervelet, qui correspond à une non différentiation tissulaire du cervelet.

Epidémiologie (45, 84)

- **Races concernées :** Le Fox Terrier à poils durs, le Setter Irlandais, le Chow-chow, l'Airedale terrier, le Boston terrier, le Bull terrier, le Beagle, le Labrador, le Braque de Weimar et le Teckel.
- **Age d'apparition des symptômes :** Dans les premières semaines de vie. Ils ne sont souvent visibles que lorsque l'animal commence à se déplacer.
- **Sexe : /**

Déterminisme génétique (30)

- **Mode de transmission :** Inconnu. Probable origine génétique.
- **Locus atteint : /**
- **Mutation : /**

Expression clinique

- **Symptômes :** Les lésions existent dès la naissance mais la clinique n'est souvent visible que lorsque l'animal commence à se déplacer. Les symptômes sont ceux classiquement observés lors d'atteinte du cervelet : ataxie, tremblements intentionnels, chute, dysmétrie, nystagmus, clignement à la menace absent à diminué (réflexe évaluable à partir de l'âge de 4 mois) avec une vision normale. On n'observe pas d'altération de la conscience, l'animal est vif et alerte et les réactions posturales et les réflexes médullaires sont normaux. (30, 84, 113)

- **Evolution :** Non progressif. (30, 45)
- **Pronostic :** Bon, si l'animal arrive à compenser on peut avoir une amélioration de la clinique. (30, 45)
- **Traitement :** Il n'existe pas de traitement spécifique à cette affection.

Diagnostic (84, 113)

- **Ante-mortem**
  - **Imagerie :** L'examen IRM de l'encéphale est l'examen de choix. On peut éventuellement réaliser un examen tomodensitométrique mais les images de cette région sont de moins bonne qualité.

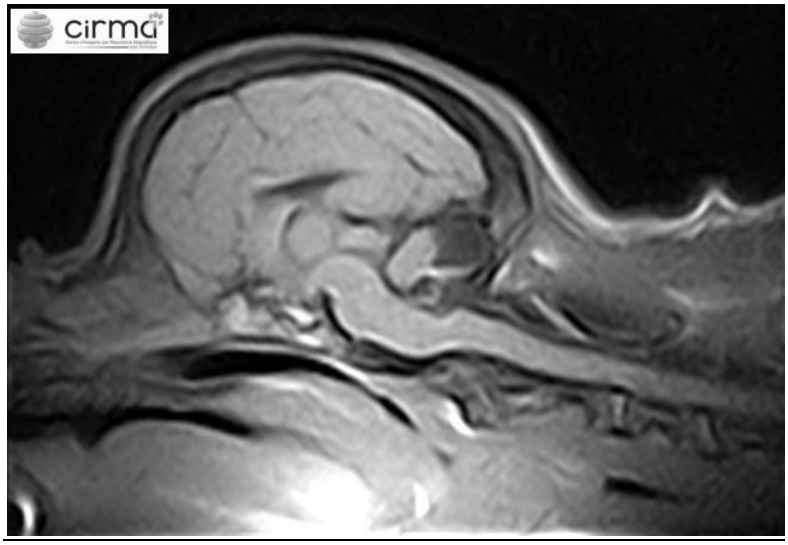

Figure 22 : Lésions visibles à l'IRM de l'encéphale chez un chien atteint d'hypoplasie du cervelet (coupe sagittale T1)

  - **Analyses du LCR :** Absence d'anomalie.
  - **Test génétique : NON**

- **Post-mortem**
  - **Histologie :** Possibilité de mettre en évidence des lésions dans le cervelet mais cela n'est pas spécifique. Cet examen n'est pas nécessaire au diagnostic.

E. Instabilité atlanto-axiale

Synonyme

/

Dénomination anglo-saxonne

Atlantoaxial instability

Etiologie et pathogénie

Cette maladie est en général causée par une hypoplasie, une aplasie ou une dégénérescence de la dent de l'axis. Parfois, les ligaments de soutien de la dent sont aussi impliqués dans la pathogénie. (45, 110) Ces anomalies peuvent être responsables d'une instabilité de la dent de l'axis qui aboutit à

une subluxation ou une luxation dorsale de l'axis ce qui comprime la moelle épinière cervicale crâniale. (45)

Epidémiologie (45, 110)

- **Races concernées :** Essentiellement les races de chiens miniatures et toys. Les races les plus représentées sont le Yorkshire et le Caniche. Cette anomalie est aussi observée chez le Loulou de Poméranie, le Chihuahua et le Pékinoi.
- **Age d'apparition des symptômes :** En général chez les animaux de moins de deux ans : 70% des animaux présentant des signes cliniques ont moins de 1 an.
- **Sexe :** /

Déterminisme génétique

- **Mode de transmission :** Inconnu. Suspicion d'une transmission héréditaire.
- **Locus atteint :** /
- **Mutation :** /

Expression clinique

- **Symptômes :** Les signes cliniques sont ceux d'une atteinte de la moelle épinière cervicale pouvant aller de l'ataxie, à la tétraparésie, à la tétraplégie. Les symptômes peuvent s'installer sur un mode aigue (en particulier suite à un traumatisme) ou sur un mode chronique. Ces signes cliniques peuvent être associés à une douleur cervicale et dans de plus rare cas à des difficultés respiratoires. (110)
- **Evolution :** Aggravation et/ou signes cliniques intermittents. (45)
- **Pronostic :** Très mauvais en l'absence de pris en charge chirurgicale. Bon à réservé en cas de prise en charge, en sachant que des complications par arrêt respiratoire peuvent survenir en péri-opératoire. (110)
- **Traitement :** Il est chirurgical. Ils existent de nombreuses techniques (qui nécessitent un neurochirurgien expérimenté). (110)

Diagnostic (45, 110)

- **Ante-mortem**
  - **Imagerie :** On peut dans un premier temps réaliser une radiographie ou une myélographie mais il est parfois nécessaire de réaliser des positions en contrainte pour mettre en évidence l'instabilité ce qui peut être dangereux. Il est alors préférable de réaliser un scanner ou un IRM du rachis.

Figure 23 : Lésions visibles sur la radiographie de profil de la colonne cervicale d'un Yorkshire atteint d'instabilité atlanto-axiale

Figure 24 : Lésions visibles sur une radiographie de profil de la colonne cervicale en position de contrainte (flexion) d'un Yorkshire atteint d'instabilité atlanto-axiale

Figure 25 : Lésions visibles sur la radiographie de profil de la colonne cervicale d'un chien atteint d'instabilité atlanto-axiale

Figure 26 : Lésions visibles sur la radiographie de face de la colonne cervicale d'un chien atteint d'instabilité atlanto-axiale

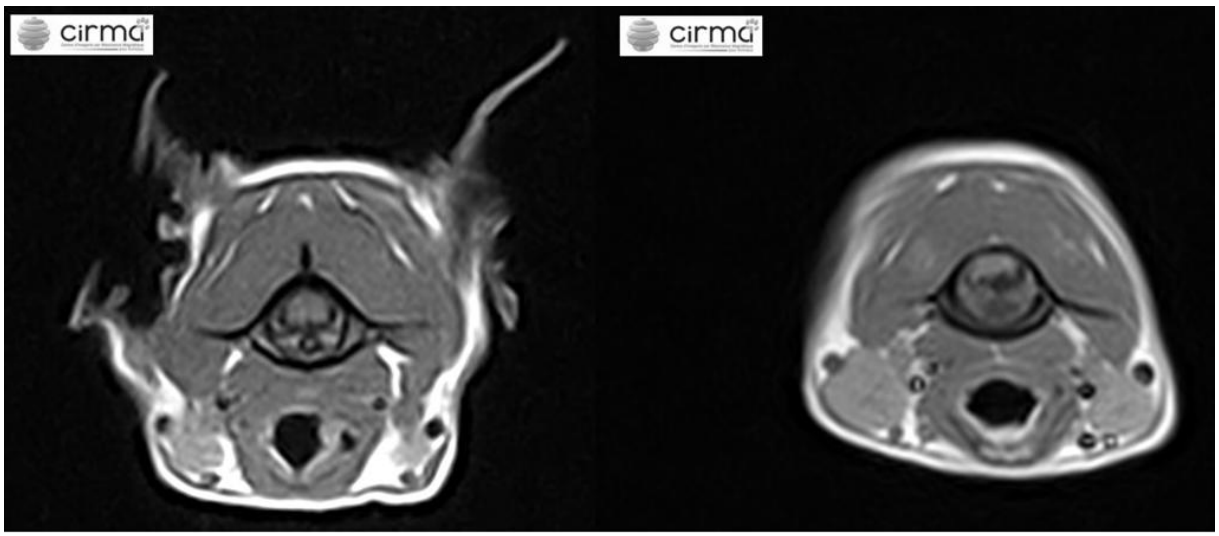

Figure 27 : Coupe transversale T1 d'un IRM de la région atlanto-axiale chez un chien sain (à gauche) et chez un chien atteint d'instabilité atlanto-axiale (à droite)

- **Analyse du LCS :** Absence d'anomalie.
- **Test génétique : NON**

- **Post-mortem**
  - **Examen nécropsique :** Mis en évidence de l'anomalie à l'autopsie. Non nécessaire au diagnostic de certitude.
  - **Histologie :** Absence d'anomalie.

F. Kyste quadrigéminal

Synonyme

Kyste arachnoïdien de la citerne quadrigéminale (45)

Dénomination anglo-saxonne

Intracranial arachnoid cyst / Quadrigeminal cyst

Etiologie et pathogénie

Ces kystes sont rares et résultent de l'accumulation de LCS entre les deux feuillets de l'arachnoïde (couche des méninges comprise entre la dure-mère et la pie-mère). Ils peuvent se former tout le long du trajet où circule le LCS mais chez le chien ils se créent essentiellement dans la citerne quadrigéminale : c'est-à-dire entre la partie caudale des hémisphères cérébraux, dorsalement au mésencéphale et rostralement au cervelet. L'étiologie de cette pathologie n'est pas connue avec certitude mais on suspecte un problème lors du développement utérin du fœtus. Très souvent ces kystes sont associés à de l'hydrocéphalie. Leur importance clinique est variable et causée par la compression des structures environnantes : plus le kyste est gros et plus les signes cliniques sont importants. (155) La taille de ces kystes peut rester inchangée avec le temps où bien elle peut augmenter. (105)

Epidémiologie (45, 105, 155)

- **Races concernées :** Cette anomalie est essentiellement retrouvée chez les chiens de petites tailles et en particulier chez les brachycéphales : Shih-Tzu, Bichon Maltais, Carlin, Cavalier King Charles, Yorkshire, Lhassa Apso, Chihuahua, Staffordshire Bull terrier, Bouledogue, Pékinois, West Highland White Terrier …
- **Age d'apparition des symptômes :** Le plus souvent entre 2 semaines et 3 mois après la naissance mais ces kystes peuvent rester asymptomatiques (plusieurs années voir toute la vie).
- **Sexe :** Il semble y avoir une prévalence plus importante de mâles atteints.

Déterminisme génétique

- **Mode de transmission :** Non connu ce jour.
- **Locus atteint :** /
- **Mutation :** /

Expression clinique

- **Symptômes :** Certains kystes peuvent rester asymptomatiques de nombreuses années, où bien ils peuvent entraîner des signes cliniques qui peuvent s'aggraver avec le temps et/ou apparaître à un âge avancé. Les symptômes observés le plus souvent sont des crises d'épilepsie (et tout autres symptômes indiquant une atteinte du prosencéphale) et des signes de dysfonctionnement cérébello-vestibulaire avec en particulier de l'ataxie. (45, 105) Parfois les chiens peuvent aussi exprimer une douleur cervicale. (45)
- **Evolution :** Variable d'un individu à l'autre : il a été décrit que certains kystes arachnoïdiens grossissent avec le temps alors que certains n'évoluent pas. (45, 105)
- **Pronostic :** Il est bon si le kyste est asymptomatique mais plus réservé et nécessiter une prise en charge si des symptômes sont présents.

- **Traitement** : Possibilité de traitement médical et chirurgical. Il convient de prendre en charge médicalement les crises d'épilepsie si elles sont présentes.

Diagnostic (45, 105, 155)

- **Ante-mortem**
  - **Imagerie :** L'examen IRM de l'encéphale est l'examen de choix même si l'examen tomodensitométrique ou échographique (via le foramen magnum, si les fontanelles ne sont pas soudées …) peuvent être utilisés dans certains cas.

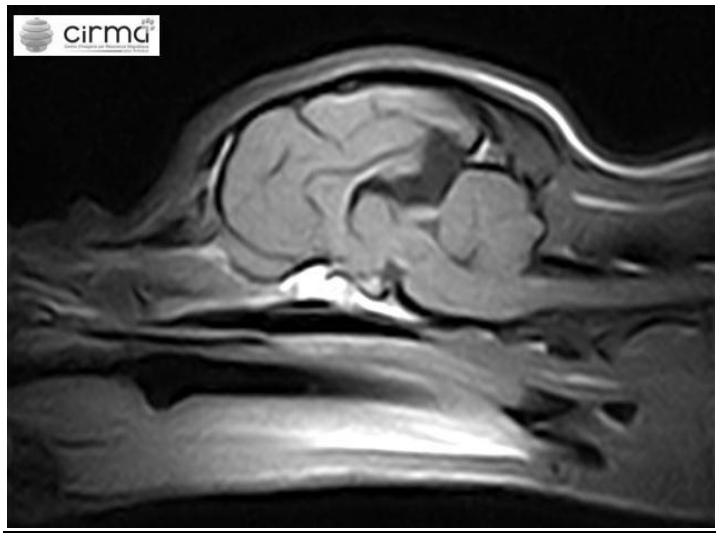

Figure 28 : Mise en évidence d'un kyste quadrigéminal lors de l'IRM de l'encéphale chez un chien (coupe sagittale T1)

  - **Analyse du LCS :** Absence d'anomalie.
  - **Test génétique NON**

- **Post-mortem**
  - **Examen nécropsique :** Mise en évidence du kyste à l'autopsie. Non nécessaire au diagnostic.

G. Lissencéphalie, pachygyrie et polymicrogyrie

Synonyme

/

Dénomination anglo-saxonne

Lissencephaly, pachygyria, polymicrogyria

Etiologie et pathogénie

On pense que ces trois anomalies sont dues à une anomalie lors de la migration des neurones du cortex cérébral (45, 110).
En cas de lissencéphalie on a une absence totale de gyri à la surface du cerveau qui apparaît donc lisse. Si on parle de pachygyrie c'est que l'on a un nombre réduit de gyri à la surface des hémisphères

cérébraux. Enfin, lors de polymicrogyrie on observe un nombre excessif de petits gyri sur l'encéphale (45).

Remarque : Les gyri sont les circonvolutions que l'on observe normalement à la surface de l'encéphale des chiens.

Epidémiologie (45, 110)

- **Races concernées :** La lissencéphalie et la pachygyrie sont essentiellement retrouvées chez le Lhassa Apso mais ces anomalies ont aussi été décrites chez le Fox Terrier à poil dur et le Setter Irlandais. La polymicrogyrie est surtout retrouvée chez les Caniches.
- **Age d'apparition des symptômes :** En général dès les premiers mois de vie.
- **Sexe :** /

Déterminisme génétique (45)

- **Mode de transmission :** Non connu ce jour.
- **Locus atteint :** /
- **Mutation :** /

Expression clinique

- **Symptômes :** On observe chez l'animal atteint de lissencéphalie/pachygyrie essentiellement des crises d'épilepsie, des déficits visuels, de la stupeur, un tourner en rond et des anomalies de comportement tel que des difficultés d'apprentissage. (45, 110, 156) Lorsque l'animal est atteint de polymicrogyrie, l'amaurose d'origine corticale est le symptôme principal mais les chiens atteints présentent aussi très souvent de l'ataxie avec une hypermétrie. Plus rarement on peut observer des crises d'épilepsie et des troubles du comportement. (45, 98, 110)
- **Evolution :** Maladie non évolutive.
- **Pronostic :** Maladie non fatale. Les animaux atteints peuvent devenir des animaux de compagnie tout à fait acceptable s'ils sont mis dans un environnement adapté à leur condition et si en particulier les crises d'épilepsie sont traitées. (45)
- **Traitement :** Il n'existe pas de traitement étiologique à ces trois affections. Il convient de traiter médicalement les crises d'épilepsie si elles sont présentes.

Diagnostic (45, 98, 110, 156)

- **Ante-mortem**
  - **Imagerie :** Examen IRM de l'encéphale. L'examen tomodensitométrique de l'encéphale peut éventuellement être utilisé pour le diagnostic de la lissencéphalie mais il est extrêmement difficile de mettre en évidence grâce à lui la pachygyrie et la polymicrogyrie.

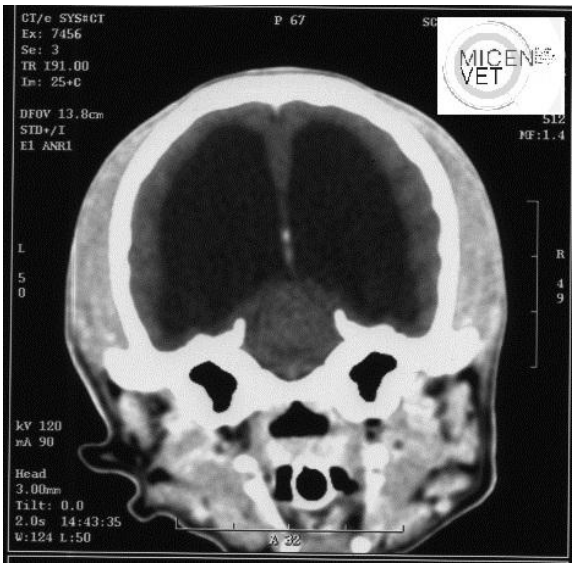

Figure 29 : Image obtenue par scanner de l'encéphale d'un chien atteint de lissencéphalie

- **Analyse du LCS :** Absence d'anomalie.
- **Test génétique : NON**

- **Post-mortem**
  - **Autre :** Mise en évidence macroscopique des anomalies des gyri à l'autopsie. Cet examen n'est pas nécessaire au diagnostic.
  - **Histologie :** Non nécessaire au diagnostic.

H. Sinus dermoïde

Synonyme

Kyste pilonidal (158)

Dénomination anglo-saxonne

Dermoid sinus

Etiologie et pathogénie

Un sinus dermoïde est une anomalie congénitale causée par une séparation incomplète entre la peau et le tube neural pendant le développement embryonnaire. Il se constitue d'une sorte de tube qui évolue en profondeur et qui est bordé par des follicules pileux, des glandes sébacées et sudoripares. La lumière du tubule, si elle existe, peut être comblée par du sébum, des poils et de la kératine. Une des caractéristiques d'un sinus dermoïde est d'avoir une petite touffe de poil qui dépasse de l'orifice à la surface de la peau. On peut avoir un à plusieurs sinus dermoïde sur un même animal. (106, 158)

Les localisations les plus fréquentes des sinus dermoïde sont en position dorsale médiane cervicale et thoracique. Les localisations en position dorsale médiane sacro-coccygienne (et nasales) sont plus rares (c'est-à-dire avant et après la crête dorsale chez le Rhodesian Ridgeback). (15, 33, 145, 158) Les sinus dermoïdes ont plus tendances à entrer en contact avec la dure-mère lorsqu'ils sont en position sacro-coccygienne, ce qui est moins fréquent chez le Rhodesian Ridgeback que chez les autres races. (145)

On peut classer les sinus dermoïdes en 5 catégories en fonction de leur profondeur et de si oui ou non il existe une ouverture en surface de la peau. Pour chaque catégorie il y a trois sous types dans cette classification, en fonction de la localisation du sinus dermoïde : *a* pour la région dorsale médiane (ce qui nous intéresse ici), *b* pour la tête et *c* pour le nez. (15, 158)

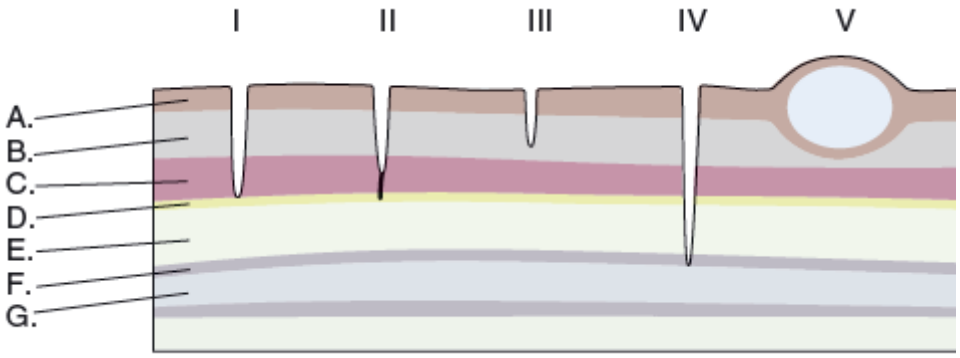

Figure 30 : Classification des sinus dermoïde en 5 catégories. (Kiviranta AL et *al*)

Légendes : A Peau ; B Tissus sous-cutané ; C muscle ; D Ligament supra-épineux ; B Os ; F Dure-mère ; G Moelle épinière

Epidémiologie (33, 34, 158)

- **Races concernées :** Essentiellement retrouvé chez le Rhodesian Ridgeback. Cette anomalie congénitale a aussi été décrite de façon ponctuelle chez un Shih-tzu, un Boxer, un Bouledogue Anglais, un Yorkshire terrier, un Husky, un Rottweiler, un Golden retriver, un English Springer Spaniel, un Chow-chow, un Boerbel, un Montagne des Pyrénées.
- **Age d'apparition des symptômes :** A n'importe quel âge.
- **Sexe :** /

Déterminisme génétique (33, 34, 158, 159)

- **Mode de transmission :** Chez le Rhodesian Ridgeback, le sinus dermoïde est reconnu comme étant une anomalie héréditaire pour laquelle le mode de transmission est encore incertain (supposé autosomique récessif). Cependant il a été démontré que la crête dorsale chez le Rhodesian Ridgeback prédisposait à l'apparition de sinus dermoïde chez ces animaux et que cette caractéristique phénotypique se transmet selon un mode autosomique dominant.
  Pour les autres races citées, aucune prédisposition n'a été mise en évidence.
- **Locus atteint :** /
- **Mutation :** /

Expression clinique

- **Symptômes :** Les symptômes sont présents le plus souvent lorsqu'une infection ou une inflammation se développe dans le tubule. Les sinus dermoïdes peuvent rester asymptomatiques pendant de nombreux mois voir années avant de s'enflammer et d'entraîner des symptômes. (106, 158)
  Si le sinus est en contact avec la dure-mère alors on pourra avoir une extension de l'infection/inflammation au système nerveux et apparition d'une méningite ou d'une myélite, d'où les symptômes nerveux. (33, 106, 145, 158) Les signes nerveux peuvent aussi être dus à la compression de la moelle par une accumulation de débris dans le sinus, une

augmentation de taille du sinus de type V. Des symptômes nerveux peuvent aussi apparaître de façon aigue après un traumatisme correspondant à l'arrachage des poils faisant protrusion au niveau de l'orifice du sinus dermoïde chez des animaux asymptomatique. (106) On peut avoir des signes de douleur à la palpation du sinus. (158) On peut aussi observer une ataxie, une parésie et des déficits proprioceptifs en cas d'atteinte nerveuse. Ces symptômes seront fonction de la localisation de la lésion. (106, 145)

- **Evolution :** Le sinus dermoïde n'évolue pas en taille au cours du temps. On a surtout un risque d'inflammation/infection.
- **Pronostic :** Bon à réservé.
- **Traitement :** Il est à la fois médical (antibiothérapie) et chirurgical avec l'exérèse complète du sinus. (45)

Diagnostic (33, 45, 106, 145)

- **Ante-mortem**
  - **Imagerie :** Fistulographie (avec un agent de contraste sur et utilisé en myélographie au cas où une communication avec le canal rachidien existerait).
  - **Analyse du LCS :** Absence d'anomalie sauf si méningite et/ou myélite associée.
  - **Histologie :** Examen biopsique assez spécifique. Il ne permet pas à lui seul dé déterminer la profondeur du sinus et si oui ou non il communique avec le système nerveux central.
  - **Autres :** Inspection visuelle de l'animal.
  - **Test génétique : NON**

- **Post-mortem** (Absent)

I. Syndrome de malformation occipitale

Synonyme

Syndrome de malformation occipitale caudale
Malformation de Chiari de type I
Hypoplasie occipitale

Dénomination anglo-saxonne

Caudal occipital malformation syndrome

Etiologie et pathogénie

Le syndrome de malformation occipitale caudale correspond à une malformation congénitale osseuse conduisant à un encombrement de la fosse postérieur, à la compression du cervelet qui est alors repoussé à travers le foramen magnum et à la compression de la jonction cervico-médullaire à ce même niveau. La grande majorité des chiens ayant cette malformation ont en même temps ce que l'on appelle une syringo-hydromélie de la moelle épinière cervicale et éventuellement de la moelle épinière thoracique. (45, 110) L'altération progressive des dynamiques de pression du LCS entre le compartiment intra-crânial et médullaire, due aux compressions de la moelle et à l'hypertrophie des méninges dans la région, est considérée comme étant responsable de l'apparition des signes cliniques et de la syringomélie bien que les mécanismes soient inconnus. (45, 46)

Epidémiologie (45, 46, 110, 154)

- **Races concernées :** Presque exclusivement chez les chiens de petites races, le Cavalier King Charles étant la race la plus atteinte. Les autres races communément atteintes par ce syndrome sont les Yorkshires, les Loulous de Poméranie, les Bichons Maltais, les Caniches nains et toys, les Carlins et les Pékinois et encore plus rarement les West Highland White Terrier, les Shih-tzus, les Bichons frisés, les Pinschers et les Bouledogues Français.
- **Age d'apparition des symptômes :** Généralement reconnus entre 6 mois et trois ans mais l'apparition des signes cliniques chez un animal peut très bien se faire avant ses 6 mois jusqu'à plus de 12 ans.
- **Sexe :** /

Déterminisme génétique (46, 154)

- **Mode de transmission :** Il y a d'indiscutables preuves du fait que ce syndrome soit une maladie héréditaire chez le Cavalier King Charles bien que le mode de transmission n'ait pas été déterminé avec certitude. Il a été proposé que cette anomalie soit transmise selon un mode autosomique récessif avec pénétrance incomplète. Pour les autres races on ne parle pour l'instant que de prédispositions.
- **Locus atteint :** /
- **Mutation :** /

Expression clinique

- **Symptômes :** On obtient un large spectre de signes cliniques allant de la myélopathie cervicale, au dysfonctionnement cérébello-vestibulaire ainsi qu'au dysfonctionnement du prosencéphale. Les manifestations les plus fréquentes sont celles résultant d'un dysfonctionnement médullaire cervical et cérébello-vestibulaire et elles sont souvent associées (45) :

  - Une douleur et un prurit continu en région cervico-scapulaire (en particulier quand l'animal est tenu en laisse). La douleur cervicale est une caractéristique prédominante de cette maladie et elle peut varier d'une hyperesthésie cervicale modérée à des hurlements après de brusques changements de position de la tête, une excitation ou pendant la manipulation du cou. (110, 154)

  - Des troubles moteurs (parésie, ataxie) en général plus prononcés sur les antérieurs (les postérieurs peuvent même apparaître normaux). En effet, on met très souvent en évidence chez les chiens atteins ce que l'on appelle le « *central cord syndrome* », dans lequel l'expansion du syrinx associée cause plus de damages au niveau des motoneurones périphériques des membres thoraciques qu'au niveau de la substance blanche (et donc aux membres pelviens). (45, 46)

  - On peut aussi mettre en évidence une scoliose cervicale (presque seulement retrouvée si ce syndrome est associé à la syringomélie et encore plus si on a affaire à un Cavalier King Charles), un réflexe à la menace diminué/absent bien que la vision soit normale et un strabisme ventro-latéral déclenché par la manipulation de la tête. (45, 110)

  Chez le Cavalier King Charles on rapporte aussi des cas de paralysie du nerf facial, des crises d'épilepsie et des anomalies de l'ouïe. Cependant il est difficile de savoir si ces signes sont dus exclusivement au syndrome de malformation occipitale ou bien s'ils sont dus à d'autres maladies concomitantes, fréquentes chez le Cavalier King Charles, en particulier l'épilepsie primaire et/ou l'otite moyenne sécrétoire. (45, 110)
- **Evolution :** Variable. (45)

- **Pronostic :** La sévérité de cette maladie est variable et peut aller d'un état asymptomatique à une douleur extrême. Souvent, les animaux qui sont présentés en consultation avant deux ans ont des signes cliniques plus sévères que les chiens adultes. En général le pronostic est réservé à sombre et ce malgré les traitements. (45)
- **Traitement :** Possibilité d'un traitement médical (analgésiques, corticoïdes, diurétiques) ou d'un traitement chirurgical (décompression du foramen magnum). (45)

Diagnostic (45, 110, 154)

- **Ante-mortem**
  - **Imagerie :** Le diagnostic se réalise à l'aide d'un IRM de la fosse caudale et de la moelle épinière cervicale.

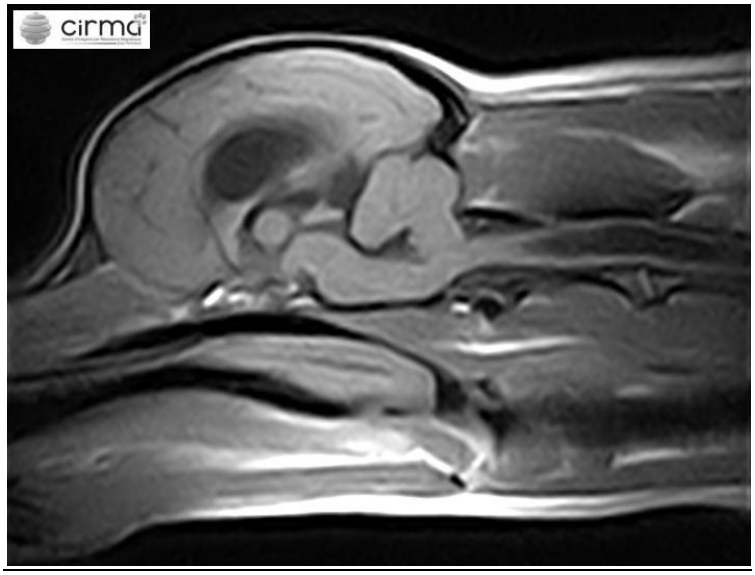

Figure 31 : Mise en évidence d'une malformation occipitale caudale à l'IRM de l'encéphale, chez un Cavalier King Charles (coupe sagittale T1)

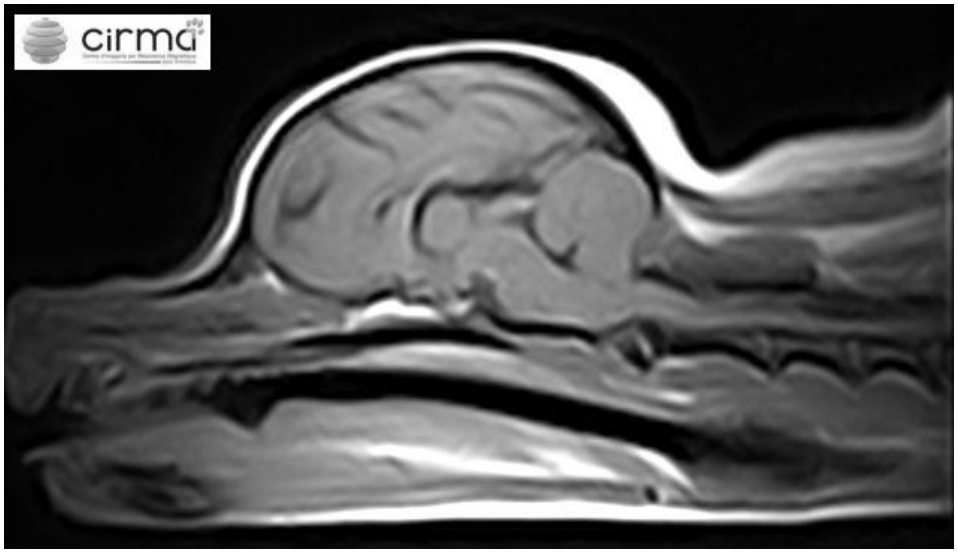

Figure 32 : Mise en évidence d'une malformation occipitale caudale à l'IRM de l'encéphale, chez un Yorkshire (coupe sagittale T1)

  - **Analyse du LCS :** Absence d'anomalie.
  - **Test génétique : NON**

- **Post-mortem**
  - **Examen nécropsique :** Mise en évidence de l'anomalie à l'autopsie. Non nécessaire au diagnostique de certitude.

II. Maladies de stockages lysosomales

A. Glycoprotéinoses

1. α-Fucosidose

Synonyme

/

Dénomination anglo-saxonne

α-Fucosidosis

Etiologie et pathogénie

L'α-fucosidose est une maladie lysosomale juvénile due au dysfonctionnement d'une enzyme lysosomale appelée l'α-L-fucosidase ce qui conduit à l'accumulation de fucoglycoconjugués en particulier dans les hépatocytes, les cellules rénales et nerveuses. (12, 55, 108)

Les symptômes apparaissent vers l'âge de 1 an (d'où l'appellation juvénile) même si les modifications pathologiques au sein du système nerveux central apparaissent beaucoup plus rapidement. Les lésions cellulaires sont retrouvées principalement en région corticale ainsi qu'au niveau du cervelet et conduisent à la destruction progressive du parenchyme nerveux.

Epidémiologie (12, 45, 85)

- **Races concernées :** English Springer Spaniel (ou Springer Anglais)
- **Age d'apparition des symptômes :** Vers l'âge de 1 an (forme juvénile).
- **Sexe :** /

Déterminisme génétique (12,58, 85)

- **Mode de transmission :** Autosomique récessif.
- **Locus atteint :** Gène FUCA1 porté par le chromosome 2.
- **Mutation :** Délétion de 14 paires de base au niveau de l'exon 1 du gène.

Expression clinique

- **Symptômes :** Les symptômes d'appel sont essentiellement des signes d'atteinte corticale. Cela se traduit des difficultés d'apprentissage, des troubles du comportement et marche sur le cercle. Puis il y a apparition de troubles moteurs tels que de la spasticité et une ataxie. (45, 55) On peut aussi mettre en évidence une dysphagie, une perte de la vision et de l'audition, un nystagmus et une modification de la voix. (45)

- **Evolution :** Aggravation assez lente sur 1 à 3 ans.
- **Pronostic :** Sombre. La plupart des animaux décèdent où sont euthanasiés vers l'âge de 4 ans du fait de la gravité des symptômes. (55, 58, 108)
- **Traitement :** Pas de traitement spécifique connu ce jour. (45)

Diagnostic (45, 85, 176)

- **Ante-mortem**
  - **Imagerie :** Non décrit.
  - **Analyse du LCS :** Visualisation de vacuoles au sein de macrophages et lymphocytes à l'examen cytologique du LCS. Non spécifique.
  - **Autres :**
    - ✓ Numération-formule : Visualisation de petites vacuoles dans le cytoplasme des leucocytes sur un frottis sanguin. Non spécifique.
    - ✓ Analyse d'urine : Recherche de l'excrétion de fucoglycoconjugués.
    - ✓ Dosage enzymatique de l'α-L-fucosidase (diminué) sur des biopsies hépatiques ou dans le sang.
  - **Test génétique : OUI**

Tableau 3: Liste des laboratoires fourniassant un test génétique pour l'alpha-fucosidose chez le chien

Race concernée	Laboratoires
English Springer Spaniel	Animal Genetics http://www.animalgenetics.us/
	Animal Health Trust http://www.aht.org.uk/
	Genomia http://www.genomia.cz/en/
	PennGen Laboratories http://research.vet.upenn.edu/penngen
	Laboklin http://www.laboklin.com/pages/php/news.php?lang=fr
	Van Haeringen Group http://www.vhlgenetics.com/

- **Post-mortem**

Histologie : De l'encéphale et du cervelet. Mise en évidence de vacuoles au sein des axones, d'autant plus importantes que la maladie est avancée. On met aussi en évidence une diminution du nombre de cellules de Purkinje, des signes d'apoptose neuronale et de démyélinisation. Assez spécifique.

2. Galactosialidose

Synonyme

/

Dénomination anglo-saxonne

Galactosialidosis

Etiologie et pathogénie

Cette maladie lysosomale est probablement due à une déficience en PPC, aussi appelé protéine protectrice de la β-D-Galactosidase et conduit à l'accumulation de glycolipides dans les cellules. (107)

Les lésions consistent principalement en la perte de cellules de Purkinje et la destruction des cellules neuronales et sont majoritairement retrouvés dans le cervelet suivit de l'hippocampe, du télencéphale et de la moelle épinière, ce qui va expliquer la présentation clinique. (107)

Epidémiologie (107)

- **Race concernée :** Schipperke.
- **Age d'apparition des symptômes :** Forme tardive avec apparition des symptômes vers l'âge adulte, environ 4-5 ans.
- **Sexe :** /

Déterminisme génétique (107)

- **Mode de transmission :** Non connu ce jour.
- **Locus atteint :** /
- **Mutation :** /

Expression clinique

- **Symptômes :** Du fait de la localisation préférentielle des lésions**,** cette maladie se traduit progressivement par des signes d'atteinte cérébelleuse et vestibulaire centrale : incoordination, ataxie, hypermétrie, nystagmus vertical. Avec le temps, il y a aggravation des symptômes et il devient difficile pour le chien de manger, de boire ou de se déplacer sans assistance. (107)
- **Evolution :** Aggravation importante des symptômes sur plusieurs mois. (107)
- **Pronostic :** Mauvais. (107)
- **Traitement :** Pas de traitement connu ce jour. (107)

Tests diagnostiques (107)

- **Ante-mortem**
  - **Imagerie :** Non décrit.
  - **Analyse du LCS :** Non décrit.
  - **Test génétique : NON**

- **Post-mortem**
  - **Histologie :** Système nerveux central (en particulier le cervelet). Mise en évidence d'une diminution du nombre des cellules de Purkinje et de signes de morts cellulaires. Lors de coloration au PAS et LFB, certaines cellules du système nerveux vont voir leur cytoplasme se colorer de façon importante.
  - **Autres :** Dosage enzymatique de la β-D-Galactosidase dans des broyats d'encéphale qui montre une activité réduite.

3. Maladie de Lafora

Synonyme

Glycoprotéinose neuronale

Dénomination anglo-saxonne

Neuronal glycoproteinosis

Etiologie et pathogénie

La maladie de Lafora est une maladie lysosomale d'apparition tardive chez le chien qui fait partie d'un groupe de maladie appelé épilepsie myoclonique progressive chez l'homme. On observera donc chez le chien une association entre myoclonies et épilepsie. (117, 162)

Une mutation au sein du gène EPM2B (aussi appelé NHLRC1) conduit à l'absence d'une protéine appelée protéine maline. Le rôle de cette protéine est encore mal connu mais on suppose qu'elle a un rôle dans le métabolisme des glucides puisque son absence conduit à l'accumulation de « polyglucosan » (complexe insoluble de polymères de glycoprotéines appelés « corpuscules de Lafora ») en particulier dans les cellules du système nerveux. (117, 162, 203)

Epidémiologie (162, 203)

- **Races concernées :** Peu fréquemment décrits mais se retrouve notamment chez le Basset Hound, le Caniche nain, le Caniche, l'English Pointer, le Pembroke Welsh Corgi, le Beagle et le Teckel a poils durs.
- **Age d'apparition des symptômes :** Forme tardive avec apparition des symptômes à l'âge adulte, à partir de 6-9 ans.
- **Sexe :** /

Déterminisme génétique (203)

- **Mode de transmission :** Autosomique récessif pour le Basset Hound, le Beagle et le Teckel à poil dur. Pour les autres races le mode de transmission, le locus atteint et la mutation n'ont pas été identifiés.
- **Locus atteint :** Gène EPM2B (aussi appelé NHLRC1), porté par le chromosome 35, qui code pour la protéine maline qui est une ubiquitine ligase E3 (c'est une protéine impliquée dans le métabolisme des glucides).
- **Mutation :** Répétition au niveau de deux allèles du gène d'un bloc de 12 paires de bases à l'extrémité 5' de l'unique et grand exon de ce même gène. Les individus atteints peuvent présenter de 19 à 26 copies de cette séquence au lieu des deux normalement attendue.

Expression clinique

- **Symptômes :** Premier stade de la maladie, symptômes nerveux non spécifiques : dépression, léthargie, réticence à se déplacer, hypo-réflexivité et somnolence. Puis apparition de crises d'épilepsie myocloniques progressives pouvant être partielles ou généralisées : tremblements intermittents de tout le corps, mouvements saccadés de la tête, contractions myoclonique intermittentes des muscles de la tête et du cou qui apparaissent spontanément ou en réponse à un stimulus visuel ou auditif. Des crises d'épilepsie, le plus souvent

généralisées et tonico-cloniques, peuvent aussi être observées. Enfin, une ataxie touchant plus sévèrement les membres postérieurs peut être observée éventuellement associée avec une paraplégie évolutive. (117, 162, 203)
Ces manifestations cliniques sont variables d'un animal à l'autre et les myoclonies peuvent-être seulement observées dans les stades avancés de la maladie.

- **Evolution :** Apparition progressive des symptômes et aggravation avec le temps. (117, 162)
- **Pronostic :** Mauvais.
- **Traitement :** Il n'existe pas de traitement spécifique de cette maladie à ce jour. Il faut cependant traiter les crises d'épilepsies si elles sont présentes.

Diagnostic (162, 176, 203)

- **Ante-mortem**
  - **Imagerie :** Non décrit.
  - **Analyse du LCS :** Pas d'anomalie.
  - **Histologie :** Biopsies musculaires : Mise en évidence de corpuscules de Lafora (corps ronds à ovales) qui se colorent sous l'action du PAS au sein des fibres musculaires, ainsi qu'une hétérogénéité de calibre des fibres musculaires. Les corpuscules de Lafora peuvent également être mis en évidence avec le colorant de Bielschowsky. Dans plusieurs cas, ces corpuscules de Lafora n'ont pas été retrouvés au niveau des biopsies musculaires alors qu'ils étaient présents au sein des biopsies de l'encéphale. Une biopsie musculaire normale n'exclue donc pas l'existence d'une maladie de Lafora.
  - **Autres :**
    - ✓ Analyses biochimiques : Possible augmentation des CK. Non spécifique.
    - ✓ EMG : Mise en évidence d'une activité spontanée anormale en quantité modérée. Non spécifique.
  - **Test génétique : OUI**

Tableau 4 : Liste des laboratoires fournissant un test génétique pour la maladie de Lafora chez le chien

Race concernée	Laboratoires*
Teckel à poil dur / Basset Hound / Caniche nain / Caniche / English Pointer / Pembroke Welsh Corgi / Beagle	Lafora Dogs http://laforadogs.org/about-lafora/how-to-get-your-dog-tested
	Toronto Hospital for Sick Children (recherche) berge.minassian@sickkids.ca.

***** Certains des laboratoires mentionnés ci dessus n'ont validés leur test que pour certaines des races concernées. Il convient de bien vérifier sur le site internet de chaque laboratoire si le test est validé pour la race que vous souhaitez tester.

- **Post-mortem**
  - **Histologie :** De l'encéphale : mise en évidence de corpuscules de Lafora (coloration avec le PAS et le colorant de Bielschowsky) dans le péricaryon et les dentrites des neurones. A ne pas confondre avec des inclusions de polyglucosans physiologiques chez les animaux âgés dans les axones et les cellules gliales.

B. Mucopolysaccharidoses

1. Mucopolysaccharidose de type I

Synonyme (45)

Maladie de Hurler/Scheie

Dénomination anglo-saxonne

Mucopolysaccharidosis type I

Etiologie et pathogénie

La mucopolysaccharidose de type I est une maladie lysosomale juvénile qui affecte la voie de dégradation des glycosaminoglycanes. Elle est due à l'absence d'une enzyme lysosomale appelée l'α-L iduronidase. L'absence de l'α-L iduronidase conduit à une accumulation de glycosaminoglycanes partiellement dégradés (l'héparane sulfate et le dermatane sulfate). (135, 174)
Cette accumulation à lieu préférentiellement au sein des lysosomes des fibroblastes, des macrophages, des chondrocytes, des myofibrilles et des pérycites. (135, 174)

Epidémiologie (45, 135, 174)

- **Races concernées :** Plott Hound (Rottweiler).
- **Age d'apparition des symptômes :** Forme juvénile avec apparition des symptômes en général vers l'âge de 4-5 mois.
- **Sexe : /**

Déterminisme génétique (124, 135)

- **Mode de transmission :** Autosomique récessif pour le Plott hound. Non connu pour le Rottweiler.
- **Locus atteint :** Gène IDUA codant pour l'α-L iduronidase, porté par le Chromosome 3.
- **Mutation :** Transition d'un G par un A, responsable de la rétention de l'intron 1 au niveau de l'ARN et apparition prématurée d'un codon stop.

Expression clinique

- **Symptômes** : Les chiots atteints sont plus chétifs que les chiots sains de la portée. Les symptômes d'appels sont des troubles visuels avec une opacification cornéenne bilatérale systématique vers l'âge de 1 an, des troubles locomoteurs du fait d'anomalies articulaires (boiteries et douleur à la manipulation des articulations), un dysmorphisme facial et une insuffisance cardiaque d'origine valvulaire. Les troubles mentaux, s'ils sont présents, sont très difficiles voir impossible à mettre en évidence. (135, 174)
- **Evolution :** Aggravation rapide des symptômes. (135)
- **Pronostic :** Mauvais. Les animaux sont en général euthanasiés quand les troubles locomoteurs et visuels deviennent trop importants et les empêchent de vivre une vie normale d'animaux de compagnie, entre 1 et 2 ans.
- **Traitement :** Il n'existe pas de traitement spécifique connu ce jour.

Diagnostic (124, 174, 176, 196)

- **Ante-mortem**
  - **Imagerie :**
    - ✓ Radiographie thoracique et/ou échocardiographie pouvant mettre en évidence une cardiomégalie et une insuffisance cardiaque d'origine valvulaire.
    - ✓ Radiographie des articulations pouvant mettre en évidence des ulcérations du cartilage, un gonflement articulaire et des ostéophytes. Non spécifique.
    - ✓ IRM de l'encéphale : les anomalies observées n'ont été que peu décrites. Mise en évidence d'une diminution de volume du corps calleux, augmentation de taille des ventricules latéraux, atrophie corticale. Anomalie de signal au sein du parenchyme cérébral : plages hypo-intenses en séquence pondérée T1 et hyper-intenses en séquence pondérée T2.
  - **Analyse du LCS :** Pas d'anomalie.
  - **Histologie :** Biopsie réalisable dans la plupart des tissus de l'organisme (foie, rein, rate, cartilage, nœuds lymphatiques, tube digestif, muscles squelettiques, peau …) : mise en évidence de vacuoles intra-cytoplasmiques en particulier au sein des fibroblastes, des macrophages, des chondrocytes, des myofibrilles et des péricytes. Mise en évidence d'inclusions liées aux membranes contiennent du matériel granulaire osmiophilique ou bien des structures lamellaires ressemblant à des « corps zébrés ».
  - **Autres :**
    - ✓ Numération formule : Mise en évidence au frottis sanguin de vacuoles et d'inclusions (métachromatiques) intra-cytoplasmiques dans les leucocytes. Spécifique et en faveur d'une mucopolysaccharidose.
    - ✓ Analyse urinaire : Mesure de la concentration urinaire en glycosaminoglycanes (augmentée) dont l'héparane sulfate et le dermatane sulfate. Possible analyse électrophorétique des glycosaminoglycanes recueillis dans l'urine mettant en évidence la présence d'héparane sulfate et de dermatane sulfate. Assez spécifique.
    - ✓ Mesure de l'activité de l'α-L iduronidase (absente), possible dans tous les tissus de l'organisme en particulier au sein de broyat hépatique, splénique ou rénal. Spécifique.
    - ✓ Mesure de la concentration en glycosaminoglycanes (augmentée), possible dans tous les tissus de l'organisme, notamment dans des broyats hépatique. La concentration en glycoaminoglycane est environ 50 fois plus élevée dans les foies de chiens atteints. Assez spécifique.
  - **Test génétique : OUI**

Tableau 5 : Liste des laboratoires fournissant un test génétique pour la mucopolysaccharidose de type I chez le chien

Races concernées	Laboratoires
Plott Hound	Paw Print Genetics https://www.pawprintgenetics.com/
	PennGen http://research.vet.upenn.edu/Default.aspx?alias=research.vet.upenn.edu/PennGen
	MyDogDNA http://www.mydogdna.com/

- **Post-mortem**
  - **Histologie :** Les lésions sont retrouvées à tous les étages du système nerveux central : vacuoles intra-cytoplasmiques au sein des neurones, noyaux hypertrophiés et vésiculeux faisant disparaitre la quasi-totalité du cytoplasme au sein des astrocytes, accumulation péri-vasculaire de cellules mononuclées avec un cytoplasme volumineux dits spumeux, hypertrophie des leptoméninges et infiltration de celles-ci par des cellules ayant un noyau hyperchromatique allongé ainsi que quelques fibroblastes. En plus des vacuoles intra-cytoplasmiques retrouvées dans les différentes cellules citées précédemment on met en évidence des inclusions liées aux membranes contenant du matériel granulaire osmiophilique ou bien des structures lamellaires ressemblant à des « corps zébrés ».
  - **Autres :**
    - ✓ Mesure de l'activité de l'α-L iduronidase (absente) dans des broyats d'encéphale. Spécifique.
    - ✓ Mesure de la concentration en glycosaminoglycanes (augmentée) dans des broyats d'encéphale. La concentration en glycoaminoglycane est environ 3-4 fois plus élevée dans l'encéphale de chiens atteints. Assez spécifique.

2. Mucopolysaccharidose de type II

Synonyme (45)

Maladie de Hunter

Dénomination anglo-saxonne

Mucopolysaccharidosis type II

Etiologie et pathogénie

La mucopolysaccharidose de type II est une maladie lysosomale d'apparition relativement tardive qui affecte la voie de dégradation des glycosaminoglycanes. Elle est due à l'absence d'une enzyme lysosomale appelée l'iduronate-2-sulfatase. L'absence de l'iduronate-2-sulfatase conduit à une accumulation de glycosaminoglycanes partiellement dégradés (l'héparane et le dermatane sulfate). Cette accumulation à lieu dans les lysosomes de tout l'organisme. (207)

Epidémiologie (45, 207)

- **Races concernées :** Labrador Retriever.
- **Age d'apparition des symptômes :** Forme relativement tardive avec apparition des symptômes chez les jeunes adultes, en général vers 3 ans.
- **Sexe :** Mâles.

Déterminisme génétique (207)

- **Mode de transmission :** Lié au chromosome X.
- **Locus atteint :** /
- **Mutation :** /

Expression clinique

- **Symptômes :** Les symptômes d'appels sont un dysmorphisme facial et squelettique, des anomalies articulaires, une opacification cornéenne, une organomégalie et une insuffisance cardiaque d'origine valvulaire. Des troubles neurologiques se manifestant par une ataxie, une intolérance à l'effort, des tremblements intentionnels (en particulier lorsque l'animal essaye de manger) et un nystagmus très rapide. Parfois, on peut observer une macroglossie et une augmentation très anormale de la taille des doigts. (207)
- **Evolution :** Aggravation lente des symptômes sur plusieurs mois. (207)
- **Pronostic :** Mauvais. Les chiens atteints finissent le plus souvent euthanasiés, vers l'âge de 5 ans, en particulier lorsque les troubles locomoteurs les empêchent de vivre une vie normale de chien de compagnie. (207)
- **Traitement :** Il n'existe pas de traitement spécifique**.**

Diagnostic (176, 207)

- **Ante-mortem**
  - **Imagerie :**
    - ✓ Radiographie thoracique et/ou échocardiographie pouvant mettre en évidence une cardiomégalie et une insuffisance cardiaque d'origine valvulaire.
    - ✓ Radiographie et/ou échographie abdominale pouvant mettre en évidence une organomégalie
    - ✓ Radiographies du squelette axial pouvant mettre en évidence une ostéopénie et de l'arthrose. Non spécifique.
    - ✓ IRM de l'encéphale : Non décrit.
  - **Analyse du LCS :** Pas d'anomalie.
  - **Histologie :** Biopsie rénale et hépatique : lésions non spécifiques de surcharge intracellulaires (vacuoles) avec coloration positive au PAS au sein de nombreux types cellulaires notamment les fibroblastes, les macrophages, les péricytes.
  - **Autres :**
    - ✓ Numération formule : Mise en évidence au frottis sanguin de vacuoles et d'inclusions (métachromatiques) intra-cytoplasmiques dans les leucocytes. Spécifique et en faveur d'une mucopolysaccharidose.
    - ✓ Analyse urinaire : Mesure de la concentration urinaire en glycosaminoglycanes (augmentée) dont l'héparane sulfate et le dermatane sulfate. Possible analyse électrophorétique des glycosaminoglycanes recueillis dans l'urine mettant en évidence la présence d'héparane sulfate et de dermatane sulfate. Assez spécifique.
    - ✓ Mesure de l'activité de l'Iduronate-2-sulfatase dans les fibroblastes (diminuée) en particulier au niveau de broyat cutané.
  - **Test génétique : NON**

- **Post-mortem**
  - **Histologie :** Lésions retrouvées au niveau du système nerveux central. Mise en évidence de vacuoles intra-cytoplasmiques au sein des neurones avec présence de matériel granuleux, PAS positif, au sein des cellules de Purkinje et léger amincissement de la couche de cellule granuleuse du cervelet.

3. Mucopolysaccharidose de type III A et B

Synonyme (52, 96)

Syndrome de Sanfilippo

Dénomination anglo-saxonne

Mucopolysaccharidosis type III

Etiologie et pathogénie

La mucopolysaccharidose de type III est une maladie lysosomale d'apparition relativement tardive qui affecte la voie de dégradation d'un glycoaminoglycane appelé l'héparane sulfate.
Chez le chien, cette maladie est divisée en deux types en fonction de l'enzyme atteinte :

- Le type A : résultant d'une déficience en Héparine-N-sulfatase.
- Le type B : résultant d'une déficience en N-acétyl-α-D-glucosidase.

L'absence de ces enzymes conduit à l'accumulation d'héparane sulfate, principalement dans le système nerveux central. (45, 52, 95, 96)

Epidémiologie (52, 96)

- **Races concernées :** Teckel à poils durs et le Huntaway pour le type A et le Schipperke pour le type B.
- **Age d'apparition des symptômes :** Forme d'apparition relativement tardive avec apparition des symptômes pour le type A vers 18 mois d'âge et pour le type B chez le jeune adulte d'environ 3-4 ans.
- **Sexe :** /

Déterminisme génétique (52, 95, 96)

- **Mode de transmission :** Autosomique récessif.
- **Locus atteint :** Gène codant pour l'Héparine-N-sulfatase dans le cas du Teckel et de l'Huntaay et gène codant la N-acétyl-α-D-glucosidase dans le cas du Schipperke. Ces deux gènes sont portés par le Chromosome 9.
- **Mutation :**
  +> Type A :
    - ✓ Teckel : Délétion au niveau 737-739 qui conduit à la disparition de la thréonine en position 246.
    - ✓ Huntaway : Insertion d'une adénosine en position 708-709 qui conduit à l'apparition prématurée d'un codon stop en position 228.

  +> Type B : Insertion au sein du gène codant pour la N-acétyl-α-D-glucosidase pour le Schipperke. (Détails non publiés)

Expression clinique

- **Symptômes :** Que ce soit pour le type A ou le type B, les symptômes d'appels sont ceux d'une atteinte cérébelleuse : ataxie des quatre membres, hypermétrie, polygone de sustentation augmenté et tremblements intentionnels. D'autres symptômes nerveux peuvent également être observés en fonction de la localisation et de la gravité des lésions. Une hépatomégalie est également très souvent rapportée. (52, 95, 96)

- **Evolution :** Aggravation sur plusieurs mois.
- **Pronostic :** Mauvais.
- **Traitement :** Il n'existe pas de traitement spécifique.

Diagnostic (52, 95, 96)

- **Ante-mortem**
  - **Imagerie :**
    - ✓ Radiographie et/ou échographie de l'abdomen mettant en évidence une hépatomégalie. Non spécifique.
    - ✓ IRM de l'encéphale : Non décrit
  - **Analyse du LCS :** Pas d'anomalie.
  - **Histologie :** Biopsie hépatique : lésions non spécifiques de surcharge intracellulaires (vacuoles) avec coloration plus ou moins positive au PAS au sein des hépatocytes. Non spécifique.
  - **Autres :**
    - ✓ Numération formule : Mise en évidence au frottis sanguin de vacuoles et d'inclusions (métachromatiques) intra-cytoplasmiques dans les leucocytes. Spécifique et en faveur d'une mucopolysaccharidose.
    - ✓ Analyse urinaire : Mesure de la concentration urinaire en glycoaminogylcane (augmentée). Possible analyse électrophorétique des glycosaminoglycanes recueillis dans l'urine mettant en évidence la d'héparane sulfate. Spécifique.
    - ✓ Mesure de la concentration en glycoaminoglycane dans des broyats hépatiques ou rénaux (augmentés). Cette concentration est de 8 à 11 fois plus importante que chez des chiens sains.
    - ✓ Mesure de l'activité enzymatique de l'Héparine-N-sulfatase dans le cas du Teckel et de l'Huntaway ou de la N-acétyl-α-D-glucosidase dans le cas du Schipperke (diminuée) dans des broyats hépatiques.
  - **Test génétique : OUI**

Tableau 6 : Liste des laboratoires fournissant un test génétique pour la mucopolysaccharidose de type III A et B chez le chien

Races concernées	Laboratoires*
Huntaway / Teckel à poils durs / Schipperke	Penngen http://research.vet.upenn.edu/Default.aspx?alias=research.vet.upenn.edu/PennGen
	MyDogDNA http://www.mydogdna.com/
	Van Haeringen http://www.vhlgenetics.com/

***** Certains des laboratoires mentionnés ci dessus n'ont validés leur test que pour certaines des races concernées. Il convient de bien vérifier sur le site internet de chaque laboratoire si le test est validé pour la race que vous souhaitez tester.

- **Post-mortem**
  - **Histologie :** Lésions retrouvées au niveau du système nerveux central, en particulier au niveau de l'encéphale : macrophages avec un cytoplasme dit spumeux, perte importante de cellules de Purkinje, présence d'inclusions intra-cytoplasmiques au sein des cellules de la couche granuleuse du cervelet, présence de vacuoles intra-cytoplasmiques au sein des neurones et des cellules gliales. Ces vacuoles présentent une coloration plus ou moins positive au PAS. Non spécifique.

4. Mucopolysaccharidose de type VI

Synonyme (45)

Maladie de Maroteaux-Lamy

Dénomination anglo-saxonne

Mucopolysaccharidosis type VI

Etiologie et pathogénie

La mucopolysaccharidose de type VI est une maladie lysosomale d'apparition relativement tardive qui affecte la voie de dégradation des glycosaminoglycanes. Elle est due à un déficit en une enzyme lysosomale appelé l'arylsulfatase B. L'absence de cette enzyme conduit à une accumulation de glycosaminoglycanes partiellement (le dermatane sulfate et le chondroïtine sulfate). (45, 97)

Epidémiologie (45, 97)

- **Races concernées :** Chesapeake Bay Retriever, Pinscher, Caniche nain et Corgi.
- **Age d'apparition des symptômes :** Forme relativement tardive avec apparition des symptômes chez le jeune adulte, vers l'âge de 2 ans.
- **Sexe :** /

Déterminisme génétique (97)

- **Mode de transmission :** Autosomique récessif chez le Caniche nain et le Pinscher. Le mode de transmission et les mutations n'ont pas encore été découverts pour le Chesapeake Bay Retriever et le Corgi.
- **Locus atteint :** Gène ARSB codant pour l'arylsulfatase B, porté par le chromosome 3.
- **Mutation :**
  - ✓ Chez le Caniche nain : Délétion de 22 paires de bases au niveau de l'exon 1 du gène qui fait apparaître un codon stop prématurément.
  - ✓ Chez le Pinscher : Substitution d'une Guanine en Arginine au niveau de l'exon 5 du gène.

Expression clinique

- **Symptômes :** Les animaux atteints sont en général plus chétif que les animaux sains de la même portée. Les symptômes d'appels sont des déformations du squelette, une laxité articulaire sévère et généralisée conduisant à la luxation de nombreuses articulations, une opacification cornéenne bilatérale et une insuffisance cardiaque d'origine valvulaire. (97)
- **Evolution :** Aggravation rapide sur quelques mois. (97)
- **Pronostic :** Mauvais. Les animaux atteints sont en général euthanasiés vers l'âge de 3-4 ans du fait de la sévérité des symptômes entrainant une mauvaise qualité de vie. (97)
- **Traitement :** Il n'existe pas de traitement spécifique connu ce jour.

Diagnostic (97)

- **Ante-mortem**
  - **Imagerie :**
    - ✓ Radiographie thoracique et/ou échocardiographie mettant en évidence une cardiomégalie et une insuffisance cardiaque d'origine valvulaire. Non spécifique.
    - ✓ Radiographie du squelette mettant en évidence une dysplasie épiphysaire généralisée, des malformations vertébrales et des subluxations des articulations appendiculaire et de la région lombo-sacrée. Non spécifique.
    - ✓ IRM de l'encéphale : Non décrit.
  - **Analyse du LCS :** Pas d'anomalie.
  - **Histologie :** Biopsie hépatique ou cutanées : lésions non spécifiques de surcharge intracellulaires (vacuoles) au sein des fibroblastes et des macrophages.
  - **Autres :**
    - ✓ Numération formule : Mise en évidence au frottis sanguin de vacuoles et d'inclusions (métachromatiques) intra-cytoplasmiques dans les leucocytes. Spécifique et en faveur d'une mucopolysaccharidose.
    - ✓ Mesure de l'activité de l'arylsulfatase B (diminuée) dans des broyats hépatiques et cutanés.
    - ✓ Analyse urinaire : Mesure de la concentration en glycoaminoglycane (élevée) dans l'urine. Possible analyse électrophorétique des glycosaminoglycanes recueillis dans l'urine mettant en évidence la présence de dermatane sulfate. Spécifique.
  - **Test génétique : OUI**

Tableau 7 : Liste des laboratoires fournissant un test génétique pour la mucopolysaccharidose de type VI chez le chien

Races concernées	Laboratoires*
Pinscher nain / Caniche nain	Penngen http://research.vet.upenn.edu/Default.aspx?alias=research.vet.upenn.edu/PennGen
	Vetnostic http://www.vetnostic.com/
	MyDogDNA http://www.mydogdna.com/

***** Certains des laboratoires mentionnés ci dessus n'ont validés leur test que pour certaines des races concernées. Il convient de bien vérifier sur le site internet de chaque laboratoire si le test est validé pour la race que vous souhaitez tester.

- **Post-mortem**
  - **Histologie :** Lésions non spécifiques au niveau du système nerveux central : signes modérés de dégénérescence Wallérienne et léger épaississement des leptoméninges avec vacuoles intra-cytoplasmiques au sein des cellules des leptoméninges et des macrophages péri-vasculaires de la région.

5. Mucopolysaccharidose de type VII

Synonyme (45, 80)

Syndrome de Sly

Dénomination anglo-saxonne

Mucopolysaccharidosis type VII

Etiologie et pathogénie

La mucopolysaccharidose de type VII est une maladie lysosomale juvénile qui affecte la voie de dégradation des glycosaminoglycanes. Elle est due à une déficience en une enzyme lysosomale appelée la β-glucoronidase. L'absence de cette enzyme conduit à une accumulation de glycosaminoglycanes partiellement dégradés (le dermatane sulfate, l'héparane sulfate, et le chondroïtine sulfate). (80, 149)

Epidémiologie (45, 80)

- **Races concernées :** Berger Allemand, Terrier Brésilien.
- **Age d'apparition des symptômes :** Forme juvénile avec apparition des symptômes vers l'âge de 4 semaines.
- **Sexe :** /

Déterminisme génétique (80, 149)

- **Mode de transmission :** Autosomique récessif à la fois pour le Berger Allemand et le Terrier Brésilien.
- **Locus atteint :** Gène GUSB codant pour la β-glucoronidase, porté par le Chromosome 6.
- **Mutation :**
  - ✓ Berger Allemand : Substitution d'un G par un A en position 559 du gêne qui entraine le remplacement d'une arginine par une histidine en position 166.
  - ✓ Terrier Brésilien : Substitution d'un C par un T en position 866.

Expression clinique

- **Symptômes :** Vers l'âge de 4 semaines les chiots atteints présentent un dysmorphisme faciale, un port d'oreille bas et un thorax large. Vers l'âge de 8 semaines, on peut observer une opacification cornéenne diffuse. Vers l'âge de 9 semaines on peut se rendre compte qu'environ 50% des animaux atteints sont plus chétifs que les autres chiots de la portée. Les signes d'atteintes du squelette appendiculaire deviennent évidents entre 2 et 5 mois d'âge : l'animal ne peut plus se tenir debout, reste en position sternal mais peut continuer à boire et à manger. On met en évidence une hyperlaxité articulaire et un gonflement des articulations.
  Dans certains cas, des anomalies cardiaques, variables d'un individu à l'autre, peuvent être mises en évidence. En fonction de l'anomalie cardiaque existante chez ces chiens, les symptômes pourront se manifester dès les premières semaines de vie (en cas de persistance du canal artériel par exemple) ou bien plusieurs mois à années après la naissance si l'animal est toujours en vie. (45, 80)
  A la palpation abdominale on peut sentir une hépatomégalie et dans certains cas des difficultés respiratoires peuvent être la conséquence d'une hypoplasie trachéale.
- **Evolution :** Aggravation rapide des symptômes sur plusieurs mois. (80)
- **Pronostic :** Mauvais. L'animal est souvent euthanasié du fait de la gravité des symptômes. (80)
- **Traitement :** Il n'existe pas de traitement spécifique connu ce jour.

Diagnostic (80)

- **Ante-mortem**
  - **Imagerie :**
    - ✓ Radiographie thoracique et/ou échocardiographie mettant en évidence une cardiomégalie, la persistance du canal artériel, une insuffisance valvulaire … Non spécifique.
    - ✓ Radiographie thoracique mettant en évidence des anomalies trachéales. Non spécifique.
    - ✓ Radiographie et/ou échographie abdominale mettant en évidence une hépatomégalie. Non spécifique.
    - ✓ Radiographie du squelette mettant en évidence une dysplasie épiphysaire généralisée, des subluxations des articulations appendiculaires et des hanches. Non spécifique.
    - ✓ Echographie du cœur pour la mise en évidence d'anomalie cardiaque. Non spécifique.
    - ✓ IRM de l'encéphale : Non décrit.
  - **Analyse du LCS :** Pas d'anomalie.
  - **Histologie :** Biopsie hépatique et cutanée : lésions non spécifiques de surcharge intracellulaires (vacuoles). Non spécifique.
  - **Autres :**
    - ✓ Numération formule : Mise en évidence au frottis sanguin de vacuoles et d'inclusions (métachromatiques) intra-cytoplasmiques dans les leucocytes. Spécifique et en faveur d'une mucopolysaccharidose.
    - ✓ Analyse urinaire : Mesure de la concentration urinaire en glycoaminoglycanes (augmentée) dont l'héparane sulfate et le dermatane sulfate. Possible analyse électrophorétique des glycoaminoglycanes recueillis dans l'urine mettant en évidence la présence d'héparane sulfate et de dermatane sulfate. Assez spécifique.
    - ✓ Mesure de l'activité de la β-glucoronidase dans les globules blancs et dans des broyats hépatiques (diminuée). Spécifique.
  - **Test génétique : OUI**

Tableau 8 : Liste des laboratoires fournissant un test génétique pour la mucopolysaccharidose de type VII chez le chien

Races concernées	Laboratoires*
Berger Allemand / Terrier Brésilien	Penngen http://research.vet.upenn.edu/Default.aspx?alias=research.vet.upenn.edu/PennGen
	Genoscoper http://www.genoscoper.com/
	Paw Print Genetics https://www.pawprintgenetics.com/
	Laboklin http://www.laboklin.de/pages/php/news.php?lang=en
	Van Haeringen http://www.vhlgenetics.com/

***** Certains des laboratoires mentionnés ci dessus n'ont validés leur test que pour certaines des races concernées. Il convient de bien vérifier sur le site internet de chaque laboratoire si le test est validé pour la race que vous souhaitez tester.

- **Post-mortem**
  - **Histologie :** Lésions non spécifiques de surcharge intracellulaires (vacuoles) mises en évidence au sein du système nerveux central. Non spécifique.

C. Oligosaccharidoses

1. Glycogénose de type Ia

Synonyme (22, 181)
Maladie de Von Gierke

Dénomination anglo-saxonne

Glycogenosis type Ia

Etiologie et pathogénie

La glycogénose de type Ia est une maladie lysosomale juvénile. Elle est due à un déficit en Glucose-6-phosphatase (G6Pase). Cette enzyme permet la déphosphorylation du glucose-6-phosphate (lui-même provenant de l'hydrolyse du glycogène) en glucose et en phosphate, permettant ainsi la libération du glucose dans la circulation sanguine et le maintient de la glycémie aux alentours de 0,8 g/L. (22)

Cette enzyme est retrouvée principalement dans le foie, les reins et l'intestin. (22)

L'absence de G6Pase induit :
- Une hypoglycémie majeure en période de jeûne ;
- L'accumulation de glucose-6-phosphate dans les cellules hépatiques et rénales, qui va être utilisé par d'autres enzymes et conduire à une hyperlipidémie, une hyperuricémie et une hyperlactatémie. (22, 104, 181)

Epidémiologie (22, 107, 181)

- **Race concernée :** Bichons maltais.
- **Age d'apparition des symptômes :** Forme juvénile, avec apparition des symptômes dès la naissance.
- **Sexe :** /

Déterminisme génétique (181)

- **Mode de transmission :** Autosomique récessif.
- **Locus atteint :** Gène codant pour la sous unité catalytique de la G6Pase porté par le chromosome 9.
- **Mutation :** Mutation faux sens par transversion d'un G à un C en position 450.

Expression clinique

- **Symptômes :** Les chiots atteints présentent un retard de croissance, de la léthargie, de la faiblesse, des troubles du développement avec un retard possible à l'ouverture des yeux et à la maturation visuelle, ainsi que des troubles de la vigilance. Les chiots présentent une

distension abdominale due à une hépatomégalie et une néphromégalie, mise en évidence dès la naissance. Les chiots atteints peuvent être difficile à allaiter et à sevrer. Enfin, des crises convulsives sont parfois observées du fait de l'hypoglycémie, encore une fois présente dès la naissance. (22, 104, 181)
Il semblerait que les chiots qui sont hétérozygotes présentent également des symptômes mais de façon plus modérés et peuvent supporter jusqu'à 12h de jeûne avant de présenter une hypoglycémie et des signes cliniques.

- **Evolution :** Aggravation rapide sur quelques heures à quelques jours. (181)
- **Pronostic :** Mauvais. 50% des chiots atteints sont morts nés ou meurs dans les heures qui suivent la naissance. Sinon, la mort survient en général au moment du sevrage. (22, 181)
- **Traitement :** Pas de traitement spécifique connu ce jour.

Diagnostic (22, 104, 181)

- **Ante-mortem**
  - **Imagerie :** Radiographie de l'abdomen. Images d'hépato- et néphromégalie non spécifique.
  - **Analyse du LCS :** Pas d'anomalie.
  - **Histologie :** Biopsie hépatique et rénale : lésions non spécifiques de surcharge intracellulaires dans les hépatocytes et les cellules épithéliales des tubules rénaux (vacuoles) avec coloration positive au PAS.
  - **Autres :**
    - ✓ Analyses biochimiques (à jeûn) : hypoglycémie, hyperlactatémie, hyperuricémie, hypercholestérolémie, hyper-triglycéridémie, hypoglycémie. Non spécifique.
    - ✓ Mesure de l'activité enzymatique de la G6Pase hépatique et rénale (réduite) et mesure de la concentration en glucose-6-phosphate hépatique (augmentée). Ces deux analyses permettent de confirmer le diagnostic de maladie de stockage du glycogène sans pouvoir en préciser le type.
  - **Test génétique : OUI**

Tableau 9 : Liste des laboratoires fournissant un test génétique pour la glycogénose de type Ia chez le chien

Races concernées	Laboratoires
Bichon Maltais	MyDogDNA http://www.mydogdna.com/

- **Post-mortem** (Absent)

2. Glycogénose de type II

Synonyme (14, 199, 200)

Maladie de Pompe

Dénomination anglo-saxonne

Glycogenosis type II

Etiologie et pathogénie

La glycogénose de type II est une maladie lysosomale juvénile. Elle est due à une déficience en α-glucosidase, une enzyme lysosomale, responsable de la dégradation du glycogène en glucose. La mutation responsable de cette maladie entraîne une altération de l'activité catalytique de cette enzyme. (14, 199, 200)

Cette déficience enzymatique conduit à l'accumulation de glycogène essentiellement dans les tissus musculaires que sont le muscle cardiaque, les muscles striés squelettiques et les muscles lisses. Cette accumulation s'observe aussi dans de nombreux autres tissus de l'organisme et en particulier dans le système nerveux, l'épithélium digestif et respiratoire. (14, 199, 200)

Il semblerait que l'accumulation de glycogène se fasse au départ au sein des lysosomes puis lorsque les vacuoles formées deviennent trop grosses, elles se déchirent ce qui conduit alors à l'accumulation de glycogène dans le cytoplasme cellulaire. (14, 199, 200)

Epidémiologie (14, 200)

- **Race concernée :** Lapland ou Lapphund dog.
- **Age d'apparition des symptômes :** Forme juvénile avec apparition des symptômes vers l'âge de 6 mois.
- **Sexe :** /

Déterminisme génétique (14, 199, 166)

- **Mode de transmission :** Autosomique récessif.
- **Locus atteint :** Gène GAA codant pour l'α-glucosidase.
- **Mutation :** Substitution d'un G par un A en position 2237 conduisant à l'apparition prématurée d'un codon stop.

Expression clinique

- **Symptômes :** Du fait de la localisation essentiellement musculaire des lésions on va observer des symptômes d'atteintes musculaires (14, 199, 200) :
    - Dysphagie et régurgitation, liées à la présence d'un mégaoesophage ;
    - Dyspnée et polypnée liées à l'atteinte des muscles respiratoires ;
    - Fatigabilité et faiblesse liées à l'atteinte des muscles squelettiques et du muscle cardiaque ;
    - Modification de la voix liée à l'atteinte des muscles laryngés.

  Du fait de l'hypoglycémie qui apparaît chez ces animaux en période de jeûne ou à la suite d'un exercice modéré, les animaux atteints peuvent présenter des syncopes et des crises convulsives. (14, 199, 200)
- **Evolution :** Aggravation rapide en quelques mois des symptômes. (200)
- **Pronostic :** Mauvais. Les animaux meurent en général au cours de leur deuxième année de vie. (14)
- **Traitement :** Absence de traitement spécifique connu ce jour. Nécessiter de traiter les crises d'épilepsie si elles sont présentes.

Diagnostic (199, 200)

- **Ante-mortem**
  - **Imagerie :** Radiographie du thorax mettant en évidence une cardiomégalie. Non spécifique.
  - **Analyse du LCS :** Pas d'anomalie.
  - **Histologie :** Biopsies musculaires ou hépatiques : lésions non spécifiques de surcharge intracellulaires dans les hépatocytes et les cellules musculaires (vacuoles) avec coloration positive au PAS.
  -
  - **Autres :**
    - ✓ Analyses biochimiques : hypoglycémie à jeûn. Non spécifique.
    - ✓ Mesure de l'activité enzymatique de l'α-glucosidase (réduite) et de la concentration en glycogène (élevée) dans des broyats musculaires ou hépatique.
  - **Test génétique : OUI**

Tableau 10 : Liste des laboratoires fournissant un test génétique pour la glycogénose de type II chez le chien

Races concernées	Laboratoires
Lapland ou Lapphund dog	MyDogDNA http://www.mydogdna.com/

- **Post-mortem**
  - **Histologie :** Lésions retrouvées au niveau du système nerveux central ou du muscle cardiaque mettant en évidence des vacuoles intra-cytoplasmiques des cellules, avec coloration positive des cellules au PAS. Non spécifique.

3. Glycogénose de type IIIa

Synonyme (72)

Maladie de Cori

Dénomination anglo-saxonne

Glycogenosis type IIIa

Etiologie et pathogénie

La glycogénose de type IIIa est due à un déficit en enzyme débranchante du glycogène dans le foie et les muscles striés squelettiques. Cette enzyme est responsable de la dégradation du glycogène cytoplasmique dans les cellules. Son absence conduit donc à l'accumulation de glycogène dans ces tissus. (72, 213)

Du fait de la localisation exclusivement hépatique et musculaire de cette enzyme on va observer chez les animaux atteints une augmentation des enzymes telles que les ALAT, les ASAT et les PAL ainsi qu'une augmentation des CK. L'augmentation est plus précoce pour les enzymes hépatiques et s'observe dès quelques mois d'âge. La majoration des enzymes hépatiques augmente jusqu'à l'âge de 16 mois puis diminue progressivement du fait de la fibrose hépatique. (72)

Epidémiologie (14, 72)

- **Races concernées :** Curly Coated Retriever et Berger Allemand.
- **Age d'apparition des symptômes :** Forme juvénile avec apparition des symptômes lors de la première année de vie : autour de 2 mois pour le Berger Allemand et vers l'âge de 1 an pour le Curly Coated Retriever.
- **Sexe :** /

Déterminisme génétique (72, 213)

- **Mode de transmission :** Autosomique récessif. La mutation responsable de la maladie n'a été identifiée que chez le Curly Coated Retriever.
- **Locus atteint :** Gène AGL qui code pour l'enzyme débranchante du glycogène, porté par le Chromosome 6.
- **Mutation :** Mutation décalante par délétion d'un A au niveau de l'exon 32 du gène en position 4223 d'où l'apparition prématurée d'un codon stop raccourcissant de 126 acides aminés la protéine.

Expression clinique

- **Symptômes :** Les symptômes sont identiques chez le Curly Coated Retriever et le Berger Allemand, cependant ils sont plus sévères et précoces chez le second. Lorsque la maladie se déclare on met en évidence un retard de croissance (plus marqué chez le Berger Allemand), une hépatomégalie et une faiblesse musculaire. Les symptômes s'aggravent progressivement avec apparition d'une intolérance à l'effort et d'une léthargie. Après un effort, on peut observer des syncopes du fait de l'hypoglycémie. (72, 213)
- **Evolution :** Aggravation rapide sur plusieurs mois chez le Berger Allemand. L'aggravation est en générale plus lente chez le Curly Coated Retriever. (72)
- **Pronostic :** Mauvais chez le Berger Allemand où la mort survient de façon naturelle ou par euthanasie environ vers l'âge 15 mois du fait de la gravité des symptômes. Plus réservé chez le Curly Coated Retriever qui peut être amené à vivre plus longtemps. (72)
- **Traitement :** Absence de traitement spécifique connu ce jour.

Diagnostic (72, 213)

- **Ante-mortem**
  - **Imagerie :** Radiographie thoracique et/ou échographie abdominale mettant en évidence une hépatomégalie. Non spécifique.
  - **Analyse du LCS :** Pas d'anomalie.
  - **Histologie :** Biopsie hépatique et musculaire avec lésions non spécifiques de surcharge intracellulaires dans les hépatocytes et les cellules musculaires (vacuoles) avec coloration positive au PAS. Plus l'animal est âgé et plus les signes de fibrose sont importants sur les biopsies hépatiques.
  - **Autres :**
    - ✓ Analyses biochimiques : augmentation des ALAT, ASAT, PAL et des CK à partir de l'âge de 10 mois. Après l'âge de 16 mois on a plutôt tendance à mettre en évidence une diminution des enzymes hépatiques. Mesure du glucose à jeun (diminué). Non spécifique.
    - ✓ Mesures de l'activité enzymatique de l'enzyme débranchante du glycogène (réduite) et de la concentration en glycogène (élevée) dans des broyats hépatique et musculaire. Cependant aucune corrélation n'a été établie entre la

faible teneur en enzyme dans l'organisme et le stade d'évolution de la maladie. (66)

- **Test génétique : OUI**

Tableau 11 : Liste des laboratoires fournissant un test génétique pour la glycogénose de type IIIa chez le chien

Races concernées	Laboratoires
Curly Coated Retriever	Michigan State University – Comparative Medical Genetics http://www.mmg.msu.edu/faculty/fyfe/fyfeCCRtesting.pdf
	Genindexe http://www.genindexe.com/uk/index.php
	Laboklin http://www.laboklin.de/pages/php/news.php?lang=en
	Van Haeringen http://www.vhlgenetics.com/

- **Post-mortem** (Absent)

4. Glycogénose de type VII

Synonyme (76, 177)

Déficience en phosphofructokinase
Syndrome de Tarui-Layzer

Dénomination anglo-saxonne

Glycogenosis type VII

Etiologie et pathogénie

La glycogénose de type VII est une maladie lysosomale due à un déficit en phosphofructokinase. La phosphofructokinase (PFK) est une des enzymes clés dans la régulation de la glycolyse anaérobie et donc de la formation d'ATP. Cette enzyme est un homo- ou un hétérotétramère, composé de 3 sous unités qui sont fonction du type cellulaire où se trouve l'enzyme :

- La sous unité musculaire (M-PFK),
- La sous unité hépatique (L-PFK),
- La sous unité plaquettaire (P-PFK).

La M-PFK représente 80% des sous unités composant la PFK dans les érythrocytes des chiens adultes et 100% de celle qui se trouve dans les muscles squelettiques. (67, 79)

Dans cette maladie, la déficience en M-PFK conduit à une forte diminution de la production d'ATP dans les érythrocytes ce qui induit une diminution de leur durée de vie et l'apparition d'une anémie. Cette déficience en ATP se retrouve également dans les muscles striées squelettiques mais les chiens atteints présentent en général peu de symptômes musculaires, contrairement à l'homme atteint par la même maladie, car leurs muscles sont moins dépendants de la glycogénèse anaérobie pour fonctionner. (67, 79)

Epidémiologie (67, 76, 177)

- **Races concernées :** English Springer Spaniel, Cocker Américain, Whippet, Watchelhund (chien d'Oysel).
- **Age d'apparition des symptômes :** Forme juvénile avec apparition des symptômes pendant la première année de vie.
- **Sexe :** /

Déterminisme génétique (67, 76, 177)

- **Mode de transmission :** Autosomique récessif pour toutes les races citées précédemment.
- **Locus atteint :** Gène M-PFK, porté par le chromosome 27.
- **Mutation :**
  - English springer spaniel, Cocker Américain et Whippet : Mutation par substitution d'un A par un G en position 2228. D'où apparition prématurée d'un codon stop.
  - Wachtelhund : Mutation non sens par remplacement d'un C en T en position 550, au niveau de l'exon 8.

Expression clinique

- **Symptômes :** Les chiens atteints présentent une anémie hémolytique persistante mais compensée (hyperbilirubinémie, réticulocytose) associée à des épisodes d'hémolyses intra-vasculaires plus marqué avec hémoglobinurie (bien que lors des crises, l'hémoglobinurie ne soit pas observée chez tous les malades). Les chiens apparaissent généralement normaux entre les crises. (67, 76, 177)
  Lors des crises d'hémolyse intra-vasculaire on peut observer de la léthargie, de la faiblesse, des muqueuses pâles et plus ou moins ictériques, une légère hépato- et splénomégalie ainsi qu'une hyperthermie importante (41°C). Les épisodes de crises d'hémolyse intra-vasculaire font suite à une hyperventilation, qui peut être causée par l'excitation ou l'exercice, des aboiements excessifs ou une chaleur trop importante. (67, 76, 177)
  Les chiens atteints présentent rarement des signes d'atteintes musculaires. On observe le plus souvent une amyotrophie. Beaucoup plus rarement, les animaux peuvent présenter des contractures musculaires. (67, 76, 177)
  Enfin, chez le Whippet on a rapporté des signes d'atteintes cardiaques (souffles audibles à l'auscultation, tachycardie persistante). (67)
- **Evolution :** Il n'y a ni aggravation ni amélioration au cours de la vie de l'animal. (79)
- **Pronostic :** Favorable à réservé. Un chien peut mourir lors d'une crise hémolytique mais si les propriétaires évitent de mettre leurs animaux dans une situation qui aboutira à de l'hyperventilation, alors ils peuvent espérer avoir un chien vivant une vie normale. (79)
- **Traitement :** Il n'existe pas de traitement spécifique connu ce jour.

Diagnostic (67, 79, 177)

- **Ante-mortem**
  - **Imagerie :** Pas d'anomalie.
  - **Analyse du LCS :** Pas d'anomalie.
  - **Autres :**
    - ✓ Numération-formule : Présence continue d'une anémie macrocytaire hypochrome associée à une réticulocytose assez importante. Non spécifique.

- ✓ Analyses biochimiques : Hyperbilirubinémie persistante. Augmentation des CK. Occasionnellement hyperkaliémie. Non spécifique.
- ✓ Mesure de l'activité enzymatique de la phosphofructokinase érythrocytaire après l'âge de 3 mois (diminuée). Spécifique.
- ✓ Analyses d'urines : Possible hémoglobinurie et hyperbilirubinurie.

- **Test génétique : OUI**

Tableau 12 : Liste des laboratoires fournissant un test génétique pour la glycogénose de type VII chez le chien

Races concernées	Laboratoires*
English Springer Spaniel / Cocker Américain / Whippet / Watchelhund	Animal Health Trust http://www.aht.org.uk/
	Animal genetics http://www.animalgenetics.us/
	DDC Veterinary http://www.vetdnacenter.com/
	Genindexe http://genindexe.com/uk/
	HealthGene http://www.healthgene.com/
	Laboklin http://www.laboklin.de/pages/php/news.php?lang=fr
	Optigen http://www.optigen.com/
	PennGen http://research.vet.upenn.edu/Default.aspx?alias=research.vet.upenn.edu/PennGen
	Vetgen http://vetgen.com/index.html
	Vetnostic http://www.vetnostic.com/
	Paw Print Genetic https://www.pawprintgenetics.com/

***** Certains des laboratoires mentionnés ci dessus n'ont validés leur test que pour certaines des races concernées. Il convient de bien vérifier sur le site internet de chaque laboratoire si le test est validé pour la race que vous souhaitez tester.

- **Post-mortem** (Absent)

D. Protéinose : Céroïde lipofuscinoses

Synonyme (45)

Maladie de Batten

Dénomination anglo-saxonne

Ceroid lipofuscinosis

Etiologie et pathogénie

Les céroïdes lipofuscinoses sont un groupe de maladies lysosomales, neuro-dégénératives, caractérisées par l'accumulation de lipo-pigments auto-fluorescents au sein des lysosomes des neurones et parfois d'autres types cellulaires. Ces lipo-pigments sont le plus souvent des sous unités c de l'ATP synthase mitochondriale. Plus rarement, en particulier chez le Schnauzer miniature, on peut avoir accumulation de saposines ou « protéine activatrice des sphingolipides ». (101, 126, 153)

La pathogénie exacte de ce groupe de maladie n'est pas connue avec précision. On suppose que les signes cliniques observés sont dus à la dégénérescence progressive des structures cérébrales du fait de l'accumulation de matériel au sein des cellules nerveuses. (101, 126, 153)

L'âge d'apparition des signes cliniques peut-être extrêmement variable et cela à conduit à proposer un système de classification chez le chien basé sur l'âge d'apparition de la maladie et sa vitesse d'évolution. En se basant sur ce système, trois formes de céroïde lipofuscinoses sont mises en évidences chez le chien (153) :

- Une forme pré-pubère d'évolution extrêmement lente ;
- Une forme juvénile chez le jeune adulte, qui évolue rapidement (c'est la forme que l'on trouve le plus communément chez le chien = Maladie de Batten) ;
- Une forme tardive chez l'adulte dont la vitesse d'évolution est variable.

Epidémiologie (1, 45, 100, 101, 126)

- **Races concernées :** American Pit Bull Terrier, American Staffordshire Terrier, Berger Australien, Border Collie, Bouledogue Américain, Bouvier Australien, Chihuahua, Cocker Spaniel, Corgi, Teckel, Dalmatien, Golden Retriever, Labrador Retriever, Schnauzer miniature, Polish Owczarek Nizinny Dog, Saluki, Setter Anglais, Terrier Crossbreed, Terrier Tibétain, Yugoslavian Sheepdog.
- **Age d'apparition des symptômes :** Forme juvénile observée chez la plupart des races citées précédemment avec apparition des symptômes chez le jeune adulte, entre 1 et 2 ans d'âge le plus souvent. l existe des formes tardives qui apparaissent chez l'adulte autour de 4-5 ans chez le Terrier Tibetain, le Pit Bull et l'American Staffordshire Terrier.
- **Sexe :** /

Déterminisme génétique (1, 7, 45, 100, 101, 209)

- **Mode de transmission :** Autosomique récessif.

Tableau 13 : Déterminisme génétique (mutations et locus atteint) des céroïdes lipofuscinoses chez le chien

Races concernées	Protéine déficiente	Mutation + locus
Bouledogue Américain	Cathepsine D	Gène CTSD : chromosome 18 ➔ Mutation faux sens de transition, en position 597 (exon 5) : G vers A
American Pit Bull Terrier		/
American Staffordshire Terrier	Arylsulfatase G	Chromosome 9 ➔ Mutation en position 296 : G vers A
Bouvier Australien		/

Berger Australien	CLN6	Mutation (exon 7) : T vers C
Border Collie	CLN5	Chromosome 22 ➔ Mutation non sens, en position 619 (exon 4) : C vers T
Chihuahua		/
Cocker Spaniel		/
Corgi		/
Teckel	PPT1	Chromosome 15 ➔ Mutation décalante par insertion d'un C entre 736-737 (exon 8)
	TTP1	Chromosome 21 ➔ Mutation décalante par délétion d'un C en position 325 (exon 4)
Dalmatien	CLN2	/
Setter Anglais	CLN8	Chromosome 37 ➔ Mutation faux sens de transition, en position 491 : T vers C
Golden Retriever		/
Labrador Retriever		/
Schnauzer Miniature		/
Polish Owczarek Nizinny Dog		/
Queensland Blue Heeler		/
Saluki		/
Terrier Crossbreed		/
Yugoslavian Sheepdog		/
Terrier Tibétain	ATP13A2 (chromosome 1)	Mutation décalante par délétion d'un G en position 1620 (exon 16)

Expression clinique

- **Symptômes :** Dans le cas des formes juvéniles, les symptômes d'appel sont des troubles visuels. Ces troubles sont caractéristiques chez le jeune adulte alors qu'ils ne sont pas observés dans les formes moins fréquentes et tardives chez l'adulte. Avec le temps les symptômes s'aggravent et on a apparition de troubles du comportement (agressivité, hallucinations, hyperactivité), des crises d'épilepsie et de l'ataxie. Les animaux atteints présentent assez souvent de la nervosité ou de l'anxiété du fait de la cécité et de l'incapacité à se déplacer correctement. (1, 100, 123, 126, 153)
- **Evolution :** Variable en fonction des races. (153)
- **Pronostic :** Mauvais dans tous les cas. La mort survient de façon prématurée, en général vers 2 ans dans le cas des formes chez le jeune adulte. Elle peut être beaucoup plus tardive dans les formes tardives de la maladie, plutôt vers l'âge de 6-7 ans. (100, 126)
- **Traitement :** Pas de traitement spécifique connu ce jour (étude de thérapie génique en cours). Il convient de traiter médicalement les crises d'épilepsie si elles sont présentes. (45)

Tableau 14 : Age d'apparition, tableau clinique et pronostic des céroïdes lipofuscinoses en fonction des races de chiens

Races concernées	Formes	Symptômes d'appel				Pronostic (mortalité)
		DV	TC	TL	CE	
American Pit Bull Terrier	Tardive					
American Staffordshire Terrier	Tardive	non	non	oui	non	
Berger Australien	Juvénile	oui	oui	oui	nd	
Border Collie	Juvénile	oui	oui	oui	oui	28 mois
Bouledogue Américain	Juvénile	non	oui	oui	non	2 ans
Bouvier Australien	Juvénile	oui	non	oui	non	
Chihuahua	Juvénile	oui	oui	oui	non	2 ans
Cocker Spaniel	Juvénile	oui	oui	oui	oui	6 ans
Corgi	Tardive	oui	oui	nd	oui	
Dalmatien	Juvénile	oui	oui	oui	oui	6 ans
Golden Retriever	Juvénile					
Labrador Retriever	Tardive	non	non	oui	oui	
Polish Owczarek Nizinny Dog	Juvénile - Tardive	oui	oui	oui	non	8 ans
Queensland Blue Heeler	Juvénile					
Saluki	Juvénile	non	oui	oui	non	2 ans
Schnauzer Miniature	Juvénile	oui	oui	oui	non	
Setter Anglais	Juvénile	oui	oui	oui	oui	2 ans
Teckel	Juvénile	oui	oui	oui	+/-	12-24 mois
Terrier Crossbreed	Juvénile					
Terrier Tibétain	Tardive	oui	oui	oui	oui	
Yugoslavian Sheepdog	Juvénile					

**DV = Déficit visuel, TC = Troubles du comportement, TL = Troubles locomoteurs, CE = Crises d'épilepsie, nd = non décrit*

<u>Diagnostic</u> (1, 7, 126, 153)

- **Ante-mortem**
  - **Imagerie :** Anomalies décrites uniquement pour l'American Staffordshire Terrier : hypoplasie cérébelleuse mise en évidence lors d'IRM de l'encéphale. Non spécifique. Non décrite pour les autres races.
  - **Analyse du LCS :** Pas d'anomalie rapportée dans la majorité des cas.
  - **Autre :**
    - ✓ Prise de sang : Mesure de l'activité de l'arylsulfatase G des leucocytes (diminuée) chez l'American Staffordshire Terrier.
  - **Test génétique : OUI**

Tableau 15 : Liste des laboratoires fournissant un test génétique pour les céroïdes lipofuscinoses chez le chien

Races concernées	Laboratoires
American Pit Bull Terrier / American Staffordshire Bull Terrier / Berger Australien / Border Collie / Bouledogue Américain / Setter Anglais / Teckel / Terrier Tibétain	Antagène http://www.antagene.com/fr
	Animal Health Trust http://www.aht.org.uk/
	Animal Genetics http://www.animalgenetics.us/
	University of Missouri - Animal Molecular Genetics Laboratory http://www.caninegeneticdiseases.net/
	Genetic Technologies http://www.animalnetwork.com.au/
	Laboklin http://www.laboklin.de/pages/php/news.php?lang=fr
	VetGen http://www.vetgen.com/index.html
	Vetnostic http://www.vetnostic.com/
	Genindexe http://www.genindexe.com/
	Genomia http://www.genomia.cz/en/
	Paw Print Genetics https://www.pawprintgenetics.com/
	Van Haeringen http://www.vhlgenetics.com/

***** Certains des laboratoires mentionnés ci dessus n'ont validés leur test que pour certaines des races concernées. Il convient de bien vérifier sur le site internet de chaque laboratoire si le test est validé pour la race que vous souhaitez tester.

- **Post-mortem**
  - **Histologie :** Lésions retrouvées principalement au niveau du cervelet, mais aussi dans la moelle épinière et l'encéphale.
    - Lors de l'observation de ces tissus par microscopie à fluorescence, mise en évidence de granules cytoplasmiques auto-fluorescents jaunes-verdâtres. Ces granules peuvent aussi être mis en évidence, en particulier dans les cas de formes juvéniles, dans les cellules de la rétine.
    - Lors de l'observation de ces tissus par microscopie électronique en transmission (MET), mise en évidence d'accumulation de matériel au sein de les lysosomes en forme de granules avec couches concentriques et alternance de bandes claires et foncées.
  - **Autres :**
    - Mesure de l'activité de la cathepsine D au niveau de l'encéphale (diminuée) chez l'Américain Bulldog et le Pit Bull.

E. Sphingolipidoses

1. Gangliosidose à GM1

Synonyme (45)

Maladie de Norman-Landing
Maladie de Derry

Dénomination anglo-saxonne

Gangliosidosis GM1

Etiologie et pathogénie

La gangliosidose à GM1 est une maladie lysosomale due à une déficience de la protéine lysosomale appelée la β-galactosidase. Cette déficience aboutie à une très faible activité enzymatique de la β-galactosidase et à l'accumulation de gangliosides de type GM1 dans l'encéphale, la moelle épinière et le foie. (45, 109, 211)

Au niveau du système nerveux central, on met en évidence une accumulation préférentielle des gangliosides de type GM1 au niveau du cervelet d'où les symptômes observés. Cette accumulation excessive intra-lysosomale serait responsable de la mort des cellules nerveuses d'où une fuite possible de certains de ces gangliosides de type GM1 dans le LCS. (45, 109, 211)

Epidémiologie (109, 211)

- **Races concernées :** Alaskan Husky, English Springer Spaniels, Chiens d'Eau Portugais, Shiba Inu, croisés Beagle
- **Age d'apparition des symptômes :** Forme juvénile avec apparition des symptômes vers l'âge de 5-6 mois.
- **Sexe :** /

Déterminisme génétique (109, 211)

- **Mode de transmission :** Autosomique récessif.
- **Locus atteint :** Les mutations responsables de la maladie n'ont été identifiées que chez l'Alaskan Husky, le Shiba Inu et le Chien d'eau Portugais. Ces mutations sont localisées sur le gène GLB1 codant pour la β-galactosidase, sur le chromosome 23.
- **Mutation :**
  - ✓ Alaskan Husky : duplication de 19 paires de bases au niveau de l'exon 15, allant du nucléotide numéro 1688 à 1706.
  - ✓ Shiba Inu : délétion d'un C en position 1647, au niveau de l'exon 15.
  - ✓ Chien d'eau Portugais : transition d'un G en A au niveau de l'exon 2.

Expression clinique

- **Symptômes :** Du fait de la localisation préférentielle des lésions, les signes d'appels de la maladie sont ceux d'une atteinte cérébelleuse. Les chiens atteints présentent donc une ataxie généralisée parfois plus prononcées sur les membres postérieurs, des pertes d'équilibre, de la dysmétrie et des tremblements intentionnels au niveau de la tête. Il y a

aggravation des symptômes et les animaux atteints deviennent incapables de se tenir debout et de se déplacer. A partir de 9-10 mois d'âge on observe une opacification progressive de la cornée et des déficits visuels avec notamment un clignement à la menace absent sur les deux yeux. Les muscles deviennent de plus en plus spastiques et l'animal est léthargique. Les animaux atteints commencent aussi à maigrir bien que la quantité d'aliment apporté soit constante. (45, 207)

- **Evolution :** Aggravation rapide sur 3-4 mois.
- **Pronostic :** Sombre. La mort survient en général de façon naturelle ou par euthanasie vers l'âge de 14 mois. (161)
- **Traitement :** Pas de traitement spécifique connu ce jour.

Diagnostic (45, 161)

- **Ante-mortem**
  - **Imagerie :** IRM de l'encéphale qui permet de mettre en évidence une hyper-intensité diffuse de la substance blanche de l'encéphale sur les coupes T2 à partir de l'âge de 2 mois. A partir de 9 mois d'âge on peut mettre en évidence une atrophie de l'encéphale qui s'aggrave avec l'âge.
  - **Analyse du LCS :** Mesure de la concentration en gangliosides de type GM1 (augmenté). Plus l'âge de l'animal est grand et plus la concentration est importante. Cette augmentation est assez spécifique d'une gangliosidose mais n'est pas pathognomonique d'une gangliosidose à GM1. En effet, lors de gangliosidose à GM2, on peut aussi avoir une augmentation de la concentration en gangliosides de type GM1 dans le LCS. Cette analyse doit donc être couplée à une mesure de l'activité enzymatique de la β-galactosidase ou bien à un test génétique.
  - **Test génétique : OUI**

Tableau 16 : Liste des laboratoires fournissant un test génétique pour gangliosidose à GM1 chez le chien

Races concernées	Laboratoires*
Alaskan Husky / Chien d'Eau Portugais / Shiba Inu	Laboklin http://www.laboklin.de/pages/php/news.php?lang=fr
	Paw Print Genetics https://www.pawprintgenetics.com/
	Van Haeringen http://www.vhlgenetics.com/
	Health Gene http://www.healthgene.com/
	Genindexe http://www.genindexe.com/uk/index.php

***** Certains des laboratoires mentionnés ci dessus n'ont validés leur test que pour certaines des races concernées. Il convient de bien vérifier sur le site internet de chaque laboratoire si le test est validé pour la race que vous souhaitez tester.

- **Post-mortem**
  - **Histologie :** Au niveau du système nerveux central on met en évidence des inclusions cytoplasmiques (qui se colorent avec le PAS) et qui donnent une apparence granuleuse au cytoplasme des cellules neuronales. On met aussi en évidence de légers signes de démyélinisation, de dégénérescence axonale, des signes d'astrogliose et une perte importante d'oligodendrocytes.
  - **Autres :**

- ✓ Mesure de l'activité enzymatique de la β-galactosidase (réduite) dans des broyats d'encéphale.
- ✓ Mesure de la concentration en GM1 dans l'encéphale (augmenté). Les concentrations retrouvées sont 10 à 20 fois supérieures à la normale.

2. Gangliosidose à GM2

Synonyme (147, 160)

Maladie de Tay-Sachs
Maladie de Sandhoff

Dénomination anglo-saxonne

Gangliosidosis GM2

Etiologie et pathogénie

La gangliosidose à GM2 est une maladie lysosomale due à un défaut d'activité de la β-hexosaminidase, une enzyme lysosomale, ou de la protéine activatrice GM2A nécessaire à son bon fonctionnement, ce qui conduit à une accumulation de gangliosides de type GM2 principalement dans les neurones. (160)

Il existe deux isoenzymes de la β-hexosaminidase : l'hexosaminidase A (dite HexA) et l'hexosaminidase B (dite HexB). L'HexA est un hétérodimère composé d'une sous unité α, codée par le gène HEXA, et d'une sous unité β, codée par le gène HEXB. L'HexB est un homodimère composé de deux sous unités β. La protéine activatrice GM2A est codée par le gène GM2A. (160)

Il existe quatre variants de cette maladie chez l'homme en fonction du gène atteint par une mutation mais seulement deux sont retrouvés chez le chien (les variants que l'on rencontre chez le chien sont ceux qui ne sont pas en italique) (147) :

- ✓ Une mutation au niveau du gène HEXA codant pour la sous unité α donne le variant B de la maladie aussi appelé maladie de Tay-Sachs.
- ✓ *Une mutation du gène HEXA qui préserve la morphologie de l'isoenzyme HexA mais qui perturbe le site d'action de la sous unité α donne le variant B1 de la maladie de Tay-Sachs.*
- ✓ Une mutation au niveau du gène HEXB peut annuler l'activité des deux isoenzymes de la β-hexosaminidase ce qui donne le variant 0 de la maladie aussi appelée maladie de Sandhoff.
- ✓ *Enfin, une mutation du gène GM2A donne le variant AB de la maladie dans laquelle l'activité de l'HexA et de l'HexB est préservée.*

Epidémiologie (118, 147, 160)

- **Races concernées :** Epagneul Japonais et Braque Allemand à poils court pour la maladie de Tay-Sachs. Caniche Toy et Golden Retriever pour la maladie de Sandhoff.
- **Age d'apparition des symptômes :** Forme juvénile avec apparition des symptômes vers l'âge de 10-15 mois.
- **Sexe :** /

Déterminisme génétique (147, 160)

- **Mode de transmission :** Autosomique récessif pour toutes les races citées.

- **Locus atteint :** Gène HEXA porté par le Chromosome 2 pour l'Epagneul Japonais et gène HEXB porté par le Chromosome 2 pour le Caniche toy.
- **Mutation :**
    - Epagneul Japonais : Transition d'un G à un A en position 967 au niveau de l'exon 8.
    - Caniche Toy : Délétion d'un nucléotide de type dans l'exon 3 en position 283.

Expression clinique

- **Symptômes :** Les symptômes d'appels de la maladie sont ceux d'une atteinte cérébelleuse avec apparition progressive d'une ataxie avec une hypermétrie, et des tremblements intentionnels de la tête. On peut également observer des signes d'atteinte corticale avec altération du statut mental et des déficits visuels. (118)
- **Evolution :** Aggravation rapide sur plusieurs mois. (118)
- **Pronostic :** Sombre.
- **Traitement :** Pas de traitement spécifique connu ce jour.

Diagnostic (118, 147, 160)

- **Ante-mortem**
    - **Imagerie :** IRM de l'encéphale. Lésions décrites chez un très petit nombre de cas.
        - Dans le cas de la maladie de Sandhoff : lésions symétriques bilatérales hyper-intense en coupe T2 et hypo-intense en coupe T1 au niveau du noyau caudé. Légère atrophie du cortex cérébral, en particulier au niveau des lobes temporaux.
        - Dans le cas de la maladie de Tay-Sachs : Hyper-intensité de la substance blanche en coupe T2 correspondant à une hypomyélinisation.
    - **Analyse du LCS :** La mesure des gangliosides de type GM2 dans le LCS n'est pas décrite. Cependant, lors de gangliosidose à GM2, on peut aussi avoir une augmentation de la concentration en gangliosides de type GM1 dans le LCS. La mesure de la concentration en gangliosides de type GM1 (augmenté) est assez spécifique d'une gangliosidose mais n'est pas pathognomonique d'une gangliosidose à GM1. Cette analyse doit donc être couplée à une mesure de l'activité enzymatique de la β-galactosidase ou bien à un test génétique.
    - **Autres :**
        - Prise de sang : Mesure de l'activité enzymatique de la β-hexosaminidase (réduite) dans le sérum.
        - Mesure de l'activité enzymatique de la β-hexosaminidase (réduite) dans les fibroblastes de biopsie cutanée.
        - Biopsie cutanée : Mise en évidence par microscopie électronique en transmission (MET) des granules de stockage des gangliosides de type GM2 appelés « zebra bodies ».
    - **Test génétique : OUI**

Tableau 17 : Liste des laboratoires fournissant un test génétique pour la gangliosidose à GM2 chez le chien

Races concernées	Laboratoires*
Epagneul Japonais / Caniche Toy	Orthopedic foundation for Animals/University of Missouri http://www.offa.org/dnatesting/gm2.html
	Paw Print Genetics https://www.pawprintgenetics.com/
	Animal Molecular Genetics Lab – University of Missouri http://www.caninegeneticdiseases.net/

***** Certains des laboratoires mentionnés ci dessus n'ont validés leur test que pour certaines des races concernées. Il convient de bien vérifier sur le site internet de chaque laboratoire si le test est validé pour la race que vous souhaitez tester.

- **Post-mortem**
  - **Histologie :** Au niveau du système nerveux central on met en évidence des neurones de tailles augmentés avec des inclusions cytoplasmiques qui donnent une apparence granulaire au cytoplasme des cellules neuronales. On met aussi en évidence des signes de dégénérescence axonale.
    - **Autres :**
      - ✓ Mesure de l'activité enzymatique de la β-hexosaminidase (réduite) dans des broyats d'encéphale.
      - ✓ Mesure de la concentration en GM2 (élevée) dans les tissus nerveux.

3. Glucocérébrosidose

Synonyme (78)

Maladie de Gaucher

Dénomination anglo-saxonne

Glucocerebrosidosis

Etiologie et pathogénie

La glucocérébrosidose est une maladie lysosomale juvénile rare qui est due à une déficience en β-D-Glucocérébrosidase. Cela entraine l'accumulation de glucocérébroside de façon très importante dans les cellules du système nerveux et du foie. (78)

Epidémiologie (78)

- **Race concernée :** Australian Silky Terrier.
- **Age d'apparition des symptômes :** Forme juvénile avec apparition des symptômes vers 6-8 mois d'âge.
- **Sexe : /**

Déterminisme génétique (78)

- **Mode de transmission :** Inconnu. Suspicion de transmission autosomique récessive.
- **Locus atteint : /**
- **Mutation : /**

Expression clinique

- **Symptômes :** Les symptômes d'appels sont ceux d'une atteinte cérébelleuse. Les animaux atteints présentent de l'ataxie, un polygone de sustentation augmenté, des tremblements généralisés, de l'hyperkinésie et de la dysmétrie. On a une augmentation des réflexes des membres alors que les placers proprioceptifs sont normaux. Contrairement à ce que l'on observe chez l'homme, on observe ni hépato-, ni splénomégalie chez le chien. (78)
- **Evolution :** Aggravation, assez rapide. (78)
- **Pronostic :** Mauvais.
- **Traitement :** Absence de traitement spécifique connu ce jour.

Diagnostic (78)

- **Ante-mortem**
  - **Imagerie :** Non décrit.
  - **Analyse du LCS :** Non décrit.
  - **Autre :**
    - ✓ Mesure de la concentration en glucocérébroside dans une biopsie de foie (augmentation importante).
  - **Test génétique : NON**

- **Post-mortem**
  - **Histologie :** Système nerveux central. Mise en évidence de cellules nerveuses avec un cytoplasme pâle et distendu. Au sein du cervelet on met en évidence une atrophie de la couche de cellule granuleuse et présence de cellules de Purkinje dégénérées. Au niveau de l'encéphale on observe une vacuolisation au sein des cellules de la substance blanche ainsi qu'une diminution de la quantité de myéline. Non spécifique.
  - **Autres :**
    - ✓ Mesure de la concentration en glucocérébroside dans un broyat de tissus du système nerveux central (augmentation importante).

4. Leucodystrophie à cellules globoïdes

Synonyme (45)

Maladie de Krabbe

Dénomination anglo-saxonne

Globoid cell leukodystrophy

Etiologie et pathogénie

La leucodystrophie à cellules globoïdes et une maladie lysosomale due à une déficience de la galactocérébrosidase. La galactocérébrosidase fait partie des enzymes qui sont responsable de la dégradation, de galactolipides spécifiques constituant la myéline. (36, 204)

Le déficit en galactocérébrosidase conduit à l'accumulation de galactolipides, notamment de psychosine, dans les oligodendrocytes et les cellules de Schwann. La psychosine étant particulièrement cytotoxique, cela entraîne leur destruction. (36, 204)

On observera donc un déficit en myéline sévère dans le système nerveux central et périphérique, la mort cellulaire des cellules de Schwann et des oligodendrocytes et une accumulation de macrophages multi-nucléés, appelés « les cellules globoïdes », en particulier dans la substance blanche du système nerveux central. (36, 204)

Epidémiologie (36, 45, 120, 204)

- **Races concernées :** West Highland White Terrier, Cairn Terrier, Basset Hound, Beagle, Blue Tick Hound, Setter Irlandais, Caniche nain, Loulou de Poméranie, Dalmatien.
- **Age d'apparition des symptômes :** Forme juvénile avec apparition des symptômes au cours des premiers mois de vie, en général entre 1 et 5 mois d'âge.
- **Sexe :** /

Déterminisme génétique (36, 120, 204)

- **Mode de transmission :** Autosomique récessif démontré pour le West Highland White Terrier, le Cairn terrier et le Setter Irlandais. C'est ces chez trois espèces seulement que le locus et la mutation elle-même ont été mis en évidence.
- **Locus atteint :** Gène GALC codant pour la galactocérébrosidase porté par le Chromosome 8.
- **Mutation :**
  - West Highland white Terrier et Cairn Terrier : Mutation faux sens par substitution (transversion) d'un A en C en position 473.
  - Setter Irlandais : Mutation décalante par insertion de 78 nucléotides au niveau de l'exon 8 du gène.

Expression clinique

- **Symptômes :** On observe des symptômes d'atteintes du système nerveux central comme la cécité, des crises d'épilepsie et des tremblements (qui s'aggravent lorsque l'animal est excité ou effrayé) et des symptômes d'atteintes du système nerveux périphérique comme une incontinence urinaire et des troubles locomoteurs de type ataxie et/ou parésie. L'examen neurologique met en évidence des déficits proprioceptifs avec des réflexes médullaires diminué, ainsi qu'un clignement à la menace absent. (36, 204)
- **Evolution :** Aggravation relativement rapide sur plusieurs mois. (36, 204)
- **Pronostic :** Mauvais, la mort survient en général vers l'âge de 2 ans. (36, 204)
- **Traitement :** Pas de traitement spécifique connu ce jour.

Diagnostic (36, 176, 204)

- **Ante-mortem**
  - **Imagerie :** Images assez caractéristiques lors d'IRM de l'encéphale chez le West Highland White Terrier et le Cairn Terrier. Ces images mettent en évidence en une augmentation de l'intensité du signal de façon diffuse et symétrique dans la substance blanche en pondération T2. Ces anomalies sont compatibles avec des signes de démyélinisation.
  - **Analyse du LCS :** Mise en évidence de vacuoles intra-cytoplasmiques dans les macrophages et les lymphocytes.
  - **Histologie :** Biopsies des nerfs périphériques mettant en évidence un déficit en myéline sévère, une destruction des cellules de Schwann et une accumulation de macrophages multi-nucléés appelés «cellules globoïdes ». Assez spécifique.
  - **Autres :**

- ✓ EMG : Ralentissement des vitesses de conduction nerveuses motrices et sensitives. Non spécifique.

- **Test génétique : OUI**

Tableau 18 : Liste des laboratoires fournissant un test génétique pour la leucodystrophie à cellules globoïdes chez le chien

Races concernées	Laboratoires
Cairn Terrier West / Highland White Terrier / Setter Irlandais	HealthGene http://www.healthgene.com/
	Jefferson Medical College - Wenger Neurology Laboratory david.wenger@mail.tju.edu
	Genindexe http://www.genindexe.com/uk/
	Laboklin http://www.laboklin.de/pages/php/news.php?lang=fr
	Paw Print Genetics https://www.pawprintgenetics.com/
	Van Haeringen http://www.vhlgenetics.com/

***** Certains des laboratoires mentionnés ci dessus n'ont validés leur test que pour certaines des races concernées. Il convient de bien vérifier sur le site internet de chaque laboratoire si le test est validé pour la race que vous souhaitez tester.

- **Post-mortem**
  - **Histologie :** Lésions retrouvées au niveau du système nerveux central : lésions de démyélinisation majeure, lésions de mort cellulaire des oligodendrocytes et accumulation de macrophages multi-nucléés appelés «cellules globoïdes », en particulier dans la substance blanche. Assez spécifique.
  - **Autres :**
    - ✓ Mesure de la concentration en psychosine dans la substance blanche de l'encéphale (augmentée dès 4 mois d'âge).

5. Sphingomyélinoses

Synonyme (45)

Maladies de Niemann-Pick type A et type C

Dénomination anglo-saxonne

Sphingomyelinosis

Etiologie et pathogénie

Les maladies de Niemann-Pick de type A et C sont des maladies lysosomales qui appartiennent au groupe des sphingomyélinoses. Elles sont dues à une déficience de l'activité de la sphingomyélinase, une enzyme lysosomale. Cette enzyme participe au métabolisme des sphingolipides. Elle est retrouvée, en particulier, dans l'encéphale, la moelle épinière cervicale mais aussi certains organes viscéraux. Ce déficit enzymatique conduit à l'accumulation de sphingomyéline et de cholestérol dans le système nerveux central et le système réticulo-endothélial. (24, 45)

Epidémiologie (24, 45)

- **Races concernées :** Caniche nain (type A), Boxer (type C).
- **Age d'apparition des symptômes :** Forme juvénile avec apparition des symptômes vers l'âge de 3-4 mois.
- **Sexe :** /

Déterminisme génétique (24, 45)

- **Mode de transmission :** Inconnu. Suspicion de transmission autosomique récessive.
- **Locus atteint :** /
- **Mutation :** /

Expression clinique

- **Symptômes :** Les symptômes d'appels sont des signes d'atteinte cérébelleuse : ataxie, hypermétrie, perte d'équilibre et tremblements permanents de la tête. (24, 45)
- **Evolution :** Aggravation rapide en quelques mois. (24, 45)
- **Pronostic :** Mauvais. Les animaux atteints sont toujours été euthanasiés dans les mois qui ont suivi l'apparition des symptômes.
- **Traitement :** Il n'existe pas de traitement spécifique connu ce jour.

Diagnostic (24)

- **Ante-mortem**
  - **Imagerie :** IRM de l'encéphale : Non décrit.
  - **Analyse du LCS :** Pas d'anomalie. Parfois visualisation de quelques cellules avec des vacuoles intra-cytoplasmiques. Non spécifique.
  - **Histologie :** Biopsie pulmonaire. Lésions non spécifiques de surcharge intracellulaires dans les macrophages (vacuoles) avec coloration positive au PAS.
  - **Autres :**
    - ✓ Mesure de la concentration en sphingomyéline dans des broyats hépatiques et rénaux (augmentée) ainsi que de la concentration en cholestérol dans des broyats hépatiques (augmentée).
  - **Test génétique : NON**

- **Post-mortem**
  - **Histologie :** Lésions retrouvées au niveau de l'encéphale et de la moelle épinière : mise en évidence de vacuoles intra-cytoplasmiques dans la quasi-totalité des neurones du système nerveux central et macrophages. Le matériel contenu dans les vacuoles est PAS positif. Non spécifique.
  - **Autres :**
    - ✓ Mesure de la concentration en sphingomyéline dans l'encéphale (augmentée) ainsi que de la concentration en cholestérol dans la substance blanche de l'encéphale (augmentée).
    - ✓ Mesure de l'activité de la sphingomyélinase dans l'encéphale (nulle).

III. Affections tumorales du système nerveux

A. Gliomes

Synonyme

/

Dénomination anglo-saxonne

Glioma

Etiologie et pathogénie

Les gliomes sont les deuxièmes tumeurs intracrâniennes primitives les plus fréquentes chez le chien. Ce sont des tumeurs issues des cellules de la névroglie qui assurent le maintient de l'homéostasie dans le système nerveux, produisent la myéline et qui jouent un rôle de soutient et de protection du tissus nerveux. (45)
On distingue plusieurs sous types de tumeurs gliales. Les deux plus fréquents chez le chien sont les astrocytomes et les oligodendrogliomes. On peut aussi retrouver plus rarement des glioblastomes, des gliomes indifférenciés … (45, 178)

Les tumeurs gliales sont retrouvées prioritairement dans le télencéphale et le diencéphale. Les astrocytomes ont 8 fois plus de chance par rapport aux autres tumeurs intracrânienne d'être localisés au niveau du diencéphale. (45, 178)

Epidémiologie (45, 178)

- **Races concernées :** Prédisposition en premier lieu du Boxer, du Bouledogue Français, du Boston Terrier ainsi que des autres races brachycéphales.
- **Age d'apparition des symptômes :** Chez l'animal âgé, en moyenne à partir de 9,5 ans.
- **Sexe :** /

Déterminisme génétique

- **Mode de transmission :** Non connu.
- **Locus atteint :** /
- **Mutation :** /

Expression clinique

- **Symptômes :** La clinique est liée à la localisation de la tumeur. Le plus fréquemment, près de 50% des cas, l'animal présente des crises d'épilepsie. On peut également observer des symptômes liés à l'hypertension intracrânienne engendrée par la tumeur : le plus souvent troubles de la vigilance et du comportement dans le cas des gliomes. Parfois on peut avoir des signes d'atteinte plus focalisée comme un syndrome vestibulaire, une amaurose, des déficits proprioceptifs, une anisocorie … (45, 178)
- **Evolution :** Aggravation plus ou moins rapide de la clinique. (45)
- **Pronostic :** Il dépend du sous type de tumeur et de sa localisation. Il est en général sévère dans le cas des gliomes. (45)

- **Traitement :** Le traitement vise à réduire la taille et la croissance de la tumeur et à traiter les conséquences qu'elle entraine, par exemple traiter les crises d'épilepsie. (45)

Diagnostic (45, 178)

- **Ante-mortem**
  - **Imagerie :** Préférer réaliser un IRM de l'encéphale qu'un scanner car certaines tumeurs gliales ne sont pas visibles au scanner.
  - **Analyse du LCS :** Le plus souvent on met en évidence une augmentation de la concentration en protéine. On peut observer une dissociation albumino-cytologique. Non spécifique.
  - **Histologie :** Il est possible de réaliser dans certains cas une biopsie de la tumeur. Permet le diagnostic de certitude.
  - **Test génétique : NON**

- **Post-mortem**
  - **Histologie :** C'est le seul moyen de réaliser le diagnostic de certitude.

B. Méningiomes

Synonyme

/

Dénomination anglo-saxonne

Meningioma

Etiologie et pathogénie

Les méningiomes sont les tumeurs intracrâniennes les plus fréquentes chez le chien. Ce sont des tumeurs extra-axiales, généralement bénignes, qui se développent à partir des méninges et qui vont être responsable d'une compression de l'encéphale. Ce sont des tumeurs à croissance assez lente donc il peut y avoir un temps de latence assez important avant que des symptômes n'apparaissent et/ou soient évidents pour le propriétaire. (45, 131, 178)

La grande majorité de ces tumeurs sont localisées au niveau du télencéphale. Les autres localisations préférentielles sont entre autre le bulbe olfactif, le chiasma optique, le tronc cérébral et la tente du cervelet. (131, 178)

Epidémiologie (45, 131, 178)

- **Races concernées :** Prédisposition des races dolichocéphales avec en premier lieu le Golden Retriever puis le Labrador Retriever, le Berger Allemand et le Rottweiler …
- **Age d'apparition des symptômes :** Chez l'animal âgé, en moyenne à partir de 9,5 ans. Les chiens présentant des méningiomes sont en général plus vieux que ceux présentant les autres types de tumeurs cérébrales primitives.
- **Sexe :** /

Déterminisme génétique

- **Mode de transmission :** Non connu ce jour.
- **Locus atteint :** /
- **Mutation :** /

Expression clinique

- **Symptômes :** La clinique est liée à la localisation de la tumeur. Dans la plupart des cas, les symptômes apparaissent de façon insidieuse et les modifications comportementales au début assez subtiles sont mises sur le compte du vieillissement. (45)
  Dans près de 50% des cas on met en évidence des crises d'épilepsie. Très fréquemment on retrouve aussi des troubles de la vigilance et du comportement ainsi qu'un syndrome vestibulaire. (45, 178)
- **Evolution :** Aggravation plus ou moins rapide de la clinique. (45)
- **Pronostic :** Il dépend du sous type de tumeur et de sa localisation. Il est meilleur que dans le cas des tumeurs gliales. (45)
- **Traitement :** Le traitement est chirurgical et fonction de la localisation de la tumeur et peut-être associée à la radiothérapie. Un traitement médical peut être nécessaire pour traiter les répercussions de la compression tumorale sur l'encéphale. (45)

Diagnostic (45, 131, 178)

- **Ante-mortem**
  - **Imagerie :** Préférer réaliser un IRM de l'encéphale plutôt qu'un scanner.
  - **Analyse du LCS :** Dans 30% des cas on met en évidence une dissociation albumino-cytologique. Non spécifique.
  - **Test génétique : NON**

- **Post-mortem**
  - **Histologie :** C'est le seul moyen de réaliser le diagnostic de certitude.

IV. Syndrome de tremblements

A. Hypomyélinisation et dysmyélinisation

Synonyme (125)

Tremblements congénitaux

Dénomination anglo-saxonne

Hypomyelination/Dysmyelination

Etiologie et pathogénie

La dysmyélinisation correspond à une diminution de la myélinisation due à une anomalie de la myéline en elle-même alors que l'hypomyélinisation implique que la myéline est normale dans sa structure mais présente en plus faible quantité. (45) Ces anomalies ne sont retrouvées que dans le système nerveux central à savoir le cerveau et la moelle épinière. (125, 192)

Epidémiologie (45)

- **Races concernées :** Samoyède, Chow-chow, Braque Allemand, Bouvier Bernois, Dalmatien, Lurcher.
- **Age d'apparition des symptômes :** Le plus souvent les symptômes apparaissent dans les premières semaines de vie.
- **Sexe :** /

Déterminisme génétique (45, 142)

- **Mode de transmission :** Suspicion de transmission autosomique récessive à pénétrance incomplète pour toutes les races précédemment citées exceptée pour le Braque de Weimar pour lequel le mode de transmission autosomique récessif à été prouvé.
- **Locus atteint :**
  - Braque de Weimar : Gène codant pour une protéine interagissant avec la folliculine (FNIP2) porté par le chromosome 15.
  - Autres races : Inconnu.
- **Mutation :**
  - Braque de Weimar : Délétion d'un A en position 880, au sein de l'exon 9.
  - Autres races : Inconnue.

Expression clinique

- **Symptômes :** Les chiens atteints présentes des tremblements généralisés et sont parfois incapables de tenir debout et de se déplacer (cependant ces symptômes sont en général moins sévères que dans le cas du Shaking pup chez le Springer Spaniel). Ils peuvent aussi présenter des tremblements intentionnels, de la dysmétrie, marcher en mobilisant les deux postérieurs simultanément (bunny-hopping) et au repos sur leurs quatre membres avoir une posture ébrieuse (rocking horse stance). (125, 142, 192)
- **Evolution :** Les signes cliniques se stabilisent souvent autour de 6-8 mois et ensuite ils disparaissent progressivement jusqu'à 1 ans. La stabilisation et l'amélioration des symptômes est plus rapide chez le Braque de Weimar que chez le Chow-chow. (45, 125, 142, 192)
- **Pronostic :** Bon.
- **Traitement :** Il n'existe pas de traitement spécifique connu ce jour. (45)

Diagnostic (125, 192)

- **Ante-mortem**
  - **Imagerie :** Pas d'anomalie.
  - **Analyses du LCR :** Pas d'anomalie.
  - **Test génétique : NON** (Il n'existe pas encore de test commercialisé cependant vous pouvez contacter Trevor J. Pemberton et son équipe ayant rédigé l'article (198) et ayant découvert la mutation)

- **Post-mortem**
  - **Histologie :** Assez spécifique, au niveau du système nerveux central avec une diminution du nombre de fibres myélinisées et épaisseur des gaines de myéline présentent anormalement fines.

- **Autres :** Immunohistochimie avec mise en évidence de la quantité de protéine de la myéline (PLP et MBP) diminuée dans des coupes de tissus du système nerveux central.

B. Syndrome « Shaking pups »

Synonyme (45)

Hypomyélinisation chez le Springer Spaniel

Dénomination anglo-saxonne

Shaking pups

Etiologie et pathogénie

Ce sont les oligodendrocytes qui, au sein du système nerveux central, sont responsables de la myélinisation des axones. Ils synthétisent la PLP (*Protéine protéo-lipide*) qui est le constituant architectural majeur de la myéline, ainsi que son isoforme la DM20, en beaucoup plus petite quantité. Ces deux protéines sont des protéines transmembranaires qui ont un rôle d'apposition des différentes couches de myéline les unes sur les autres. La DM20 serait aussi impliquée dans la maturation des oligodendrocytes et dans le transport cellulaire de la PLP jusqu'à la membrane plasmique. Lorsque la mutation responsable du « Shaking pup » est présente au sein du gène PLP, la PLP et la DM20 ne peuvent pas être acheminée correctement jusqu'à la membrane plasmique et elles s'accumulent dans le réticulum endoplasmique en région péri-nucléaire. Il y a donc dans cette maladie un retard de maturation des oligodendrocytes, une diminution de leur nombre, une quantité de myéline moins importante au sein du système nerveux central ainsi que de la présence d'une myéline anormale. (132, 180, 191)

Epidémiologie (45)

- **Race concernée :** Springer Spaniel.
- **Age d'apparition des symptômes :** Durant la deuxième semaine de vie.
- **Sexe :** Les mâles sont plus atteints que les femelles.

Déterminisme génétique (132, 180, 191)

- **Mode de transmission :** Récessive, liée au chromosome X.
- **Locus atteint :** Gène PLP (code pour la *Protéine protéo-lipide* PLP et son isoforme la DM20, qui est beaucoup moins abondante et à laquelle il manque 35 acides aminés).
- **Mutation :** L'histidine numéro 36 est remplacée par de la proline au niveau de l'exon 2.

Expression clinique

- **Symptômes :** Chez les chiots mâles et les femelles homozygotes on observe des tremblements importants et généralisés pendant la 2ème semaine de vie : ils sont incapables de tenir debout et de marcher. Les chiots femelles, porteuses du gène défectueux (hétérozygotes), peuvent aussi exprimer des tremblements généralisés mais moins sévères, durant la 2ème semaine de vie et qui vont se résoudre spontanément vers 4-6 semaines d'âge. En fin d'évolution, ces animaux peuvent développer des crises convulsives. (45, 132) En plus des symptômes déjà cités, les chiens atteints pourront aussi présenter des tremblements

intentionnels, marcher en mobilisant les deux postérieurs simultanément (bunny-hopping) et au repos sur leurs quatre membres avoir une posture ébrieuse (rocking horse stance). (45)

- **Evolution :** Rapide.
- **Pronostic :** Mauvais, la mort survient en général au bout de 3-4 mois d'âge. (132, 191)
- **Traitement :** Il n'existe pas de traitement spécifique connu ce jour. Si des crises convulsives sont présentes il convient de les traiter.

Diagnostic (45)

- **Ante-mortem**
  - **Imagerie :** Pas d'anomalie.
  - **Analyses du LCR :** Pas d'anomalie.
  - **Test génétique : NON**

- **Post-mortem**
  - **Histologie :** Assez spécifique, au niveau du système nerveux central, avec diminution de nombres d'oligodendrocytes matures et hypomyélinisation.

V. Affections dégénératives du système nerveux

A. Abiotrophies corticales cérébelleuses

Synonyme (57)

Abiotrophie cérébelleuse
Dégénérescence corticale cérébelleuse post-natale

Dénomination anglo-saxonne

Cerebellar cortical abiotrophy

Etiologie et pathogénie

Abiotrophie signifie dégénérescence tissulaire prématurée du fait d'une anomalie intrinsèque de la structure cellulaire des cellules composant ce tissu, altérant les processus métaboliques nécessaires à la vie et aux fonctions de ces cellules. Le plus souvent l'anomalie cellulaire n'est pas connue. (57, 94, 102)

Dans le cadre des abiotrophies corticale cérébelleuse ce sont le plus souvent les cellules de Purkinje qui sont touchées. Cependant les cellules granulaires, les cellules nucléaires médullaires et les neurones moteurs de la moelle épinière peuvent aussi être atteints. Ces différents types cellulaires peuvent être atteints de manière isolée ou en association. (45, 94)

Le plus souvent la pauvreté en cellules granulaires est secondaire à la destruction des cellules de Purkinje. Les cas où on observe seulement une destruction des cellules de la couche granulaire du cervelet sont exceptionnels et ont été observés seulement quelques espèces : Epagneul Breton, Coton de Tuléar, Border Collie, Colley, Italian Hound, Bavarian Moutains Dog, Lagotto Romagnolo, Australian Kelpie et Bouvier Bernois. (57)

Epidémiologie (45, 59, 94)

- **Races concernées :** Ce groupe de maladie a été rapportée chez de nombreuses espèces : Airedale, Australian Kelpie, Bavarian Moutains Dog, Beagle, Bobtail, Border Collie, Bouvier Bernois, Caniche Nain, Colley, Coton de Tuléar, Epagneul breton, Finnish Hound, Italian Hound, Kerry Blue Terrier, Labrador Retriever, Lagotto Romagnolo, Podenco Portugais, Rhodesian Ridgeback, Samoyède, Schnauzer Miniature, Scottish Terriers, Setter Gordon, Setter Irlandais.
- **Age d'apparition des symptômes :** L'âge d'apparition varie considérablement en fonction de la race touchée. Le plus souvent les animaux sont normaux à la naissance et les symptômes apparaissent dans les semaines à mois qui suivent. Plus rarement, chez certaines races, on peut observer l'apparition des symptômes à l'âge adulte comme chez le Setter Gordon, le Bobtail, l'Epagneul Breton et l'Australian Kelpie.

Tableau 19 : Trois types d'abiotrophoes corticales cérébelleuses en fonction de l'âge d'apparition des symptômes

Forme de la maladie	Races de chiens
Néonatale (entre 2-3 semaines)	Beagle Caniche Nain Colley Samoyède Setter Irlandais
Juvénile (jusqu'à 6 mois)	Airedale Australian Kelpie Bouvier Bernois Border Collie Coton de Tuléar Finnish Hound Kerry Blue Terrier Labrador Retriever Lagotto Romagnolo Rhodesian Ridgeback Samoyède Setter Irlandais
Tardive	Bobtail (< 4 ans) Border Collie (< 7-13 ans) Epagneul Breton Setter Gordon (< 4 ans)

- **Sexe :** /

Déterminisme génétique (4, 45, 59, 102)

- **Mode de transmission :** Pour la plupart des races citées, le mode de transmission est supposé être autosomique récessif et pour certaines races cela a même été démontré, en particulier le Beagle, l'Australian Kelpie, le Finnish Hound, le Bobtail et le Setter Gordon.
- **Locus atteint :**
  - Beagle et l'Australian Kelpie : Gène SPTBN2, porté par le chromosome 18.
  - Finnish Hound : Gène SEL1L.
  - Bobtail et Setter Gordon : Gène RAB24, porté par le chromosome 4.
- **Mutation :**

- ✓ Beagle et Australian Kelpie : Délétion de 8 paires de bases au sein de l'exon 29 du gène.
- ✓ Finnish Hound : Substitution d'un T par un C en position 1972.
- ✓ Bobtail et Setter Gordon : Substitution d'un A par un C en position 113

Expression clinique

- **Symptômes :** Les symptômes d'appels sont ceux d'une atteinte cérébelleuse et se manifestent par de l'ataxie associée à une dysmétrie et de l'hypermétrie, des chutes avec un possible opisthotonos, des tremblements intentionnels (très souvent lorsque l'animal mange et/ou boit), un nystagmus (qui peut être déclenché par la manipulation de la tête), un clignement à la menace diminué à un absent avec une vision normale. On peut parfois observer des déficits proprioceptifs sur les membres alors que les réflexes médullaires sont normaux. (45, 94, 102)
- **Evolution :** L'aggravation des symptômes peut se faire soit de façon rapide, en quelques semaines, ou bien peut-être assez progressive et s'étaler sur plusieurs mois voir années. Parfois on peut avoir après un certain temps une stabilisation de l'état clinique. (45, 94)

Tableau 20 : Evolution des abiotrophies corticales cérébelleuses en fonction de la race atteinte

Race de chien	Evolution des symptômes
Airedale Terrier	Aggravation
Australian Kelpie	Aggravation
Beagle	Aggravation
Bouvier Bernois	Aggravation
Border Collie	Aggravation
Epagneul Breton	Aggravation lente
Coton de Tuléar	Aggravation à stabilisation
Finnish Hound	Aggravation
Kerry Blue Terrier	Aggravation
Labrador Retriever	Aggravation rapide
Lagotto Romagnolo	Aggravation rapide
Rhodesian Ridgeback	Aggravation
Samoyède	Aggravation lente
Setter Irlandais	Aggravation

- **Pronostic :** Réservé à mauvais. Il est fonction de l'âge d'apparition et de la rapidité d'aggravation des symptômes.
- **Traitement :** Il n'existe pas de traitement spécifique connu ce jour. (45)

Diagnostic (45, 57, 94, 102)

- **Ante-mortem**
  - **Imagerie :** IRM de l'encéphale avec mise en évidence d'une atrophie cérébelleuse. Non spécifique.
  - **Analyse du LCS :** Pas d'anomalie.
  - **Test génétique : OUI**

Tableau 21 : Liste des laboratoires fournissant un test génétique pour les abiotrophies corticales cérébelleuses chez le chien

Races concernées	Laboratoires*
Beagle / Australian Kelpie / Finnish hound / Bobtail / Setter Gordon	Animal Health Trust (UK) http://www.aht.org.uk/
	Laboklin http://www.laboklin.de/pages/php/news.php?lang=en
	MyDogDNA http://www.mydogdna.com/
	North Carolina state university http://www.ncstatevets.org/genetics/submitdna/
	Paw Print Genetics https://www.pawprintgenetics.com/

***** Certains des laboratoires mentionnés ci dessus n'ont validés leur test que pour certaines des races concernées. Il convient de bien vérifier sur le site internet de chaque laboratoire si le test est validé pour la race que vous souhaitez tester.

- **Post-mortem**
  - **Histologie :** Lésions spécifiques retrouvées uniquement au niveau du cervelet (les lésions peuvent être un peu variables d'une race à une autre car ce ne sont pas toujours les mêmes populations cellulaires qui sont le plus touchées) :
    - Le plus souvent on a une diminution importante du nombre de cellules de Purkinje, les cellules restantes ayant un aspect ballonné, compensée par un nombre important d'astrocytes. Avec le temps, on observe une atteinte secondaire des autres types cellulaires du cervelet, en particulier des cellules granulaires. Forme observée chez le Bobtail, l'Australian Kelpie, le Labrador Retriever, le Setter Gordon, le Setter Irlandais, l'Airedale, le Samoyède, le Finnish Hound, le Beagle, le Rhodesian Ridgeback, le Podenco Portugais, le Caniche Nain, le Kerry Blue Terrier, le Schnauzer Miniature et le Scottish Terrier.
    - Parfois les cellules de Purkinje sont en quantité et de forme normale et ce sont seulement les cellules granulaires qui sont diminuées en nombre. Cette forme particulière est appelée « abiotrophie cérébelleuse granuloprive ». Forme observée chez l'Epagneul Breton, le Coton de Tuléar, le Border Collie, le Colley, l'Italian Hound, le Bavarian Moutains Dog, le Lagotto Romagnolo, l'Australian Kelpie et le Bouvier Bernois.

B. Ataxie néonatale du Coton de Tuléar

Synonyme

/

Dénomination anglo-saxonne (214)

Neonatal ataxia
Neonatal cerebellar ataxia
Bandera's neonatal ataxia
Bandera's syndrome

Etiologie et pathogénie

L'ataxie néonatale du Coton de Tuléar fait partie du groupe des ataxies héréditaires du chien. Le mécanisme pathogénique de cette maladie n'est pas connu. (214)

Epidémiologie (30, 214)

- **Races concernées :** Coton de Tuléar.
- **Age d'apparition des symptômes :** Dès les premières semaines de vie, quand le chiot commence à se déplacer.
- **Sexe :** /

Déterminisme génétique (214)

- **Mode de transmission :** Autosomique récessif.
- **Locus atteint :** Gène GMR1 codant pour un récepteur au glutamate métabotrope, porté par le chromosome 1.
- **Mutation :** Insertion d'une séquence de 62 paires de bases, riches en adénosines, au sein de l'exon 8.

Expression clinique

- **Symptômes :** Les symptômes d'appels sont ceux d'une atteinte cérébelleuse : ataxie qui se limite en début d'évolution aux membres postérieurs puis qui s'aggrave et finit par atteindre les membres antérieurs, dysmétrie, chute, tremblements intentionnels en particulier au niveau de la tête. Très souvent, lorsque les chiots tombent en décubitus latéral ils présentent une posture de décérébellation. L'intégrité visuelle est conservée chez les chiots atteints mais le clignement à la menace est absent. La proprioception est absente sur les membres mais les réflexes spinaux sont normaux. (30, 214)
- **Evolution :** La gravité des symptômes peut fluctuer avec le temps avec des épisodes sou le chien semble se stabiliser voir s'améliorer discrètement et des épisodes ou le chien semble s'aggraver. (214)
- **Pronostic :** Sombre. Dans tous les cas rapportés dans la littérature, aucun n'a survécu après l'âge de 1 an.
- **Traitement :** Il n'existe pas de traitement spécifique.

Diagnostic (30, 214)

- **Ante-mortem**
  - **Imagerie :** Pas d'anomalie visible lors de la réalisation d'IRM et de Scanner de l'encéphale.
  - **Analyse du LCS :** Pas d'anomalie.
  - **Test génétique : OUI**

Tableau 22 : Liste des laboratoires fournissant un test génétique pour l'ataxie néontale du coton de tuélar

Races concernées	Laboratoires
Coton de Tuléar	Antagène http://www.antagene.com/fr
	Genomia http://www.genomia.cz/en/
	Paw Print Genetics https://www.pawprintgenetics.com/
	VetGen http://www.vetgen.com/

- **Post-mortem**
  - **Histologie :** Aucune anomalie mise en évidence à l'observation du cervelet.

C. Ataxie spino-cérébelleuse héréditaire

Synonyme (45)

Ataxie héréditaire

Dénomination anglo-saxonne

Hereditary ataxia of Jack Russell and Smooth Fox Terriers
Spino-cerebellar ataxia

Etiologie et pathogénie

L'ataxie spino-cérébelleuse héréditaire est une maladie classée au sein des maladies dégénératives du système nerveux central. Elle est due à une dégénérescence axonale (lésion prédominante) et à une dégénérescence de la myéline. (45, 205)

Les lésions sont bilatérales et symétriques et retrouvées en particulier dans les cordons dorsaux et ventraux de la moelle épinière cervicale. Des lésions similaires sont retrouvées dans l'encéphale chez le Jack Russell et le Parson Russell Terrier, en particulier dans les voies auditives au niveau du lemniscus latéral et du corps trapézoïde. Cependant, malgré ces lésions, la fonction auditive ne semble pas altérée. (45, 205)

Epidémiologie (175, 205)

- **Races concernées :** Jack Russell Terrier, Parson Russell Terrier, Fox Terrier à poils lisses, Ibizan Hound.
- **Age d'apparition des symptômes :** Forme d'apparition plutôt précoce entre 2 et 10 mois (ataxie spino-cérébelleuse associée à des crises d'épilepsie et de la myokymie) et forme d'apparition plus tardive entre 6 et 12 mois (ataxie spino-cérébelleuse seule).
- **Sexe :** /

Déterminisme génétique (70, 175, 205)

- **Mode de transmission :** Il est autosomique récessif chez le Parson Russell Terrier et le Jack Russell Terrier. Il est supposé autosomique récessif chez le Fox Terrier à poil lisse.

- **Locus atteint :**
  - Parson Russell Terrier (Forme précoce avec ataxie, myokymie et crises d'épilepsie) : Gène CAPN1 codant pour une protéase à cystéine calcium dépendante, porté par le chromosome 18.
  - Parson Russell Terrier et Jack Russell Terrier (Forme tardive avec ataxie seule) : Gène KCNJ10 codant pour un canal potassique voltage dépendant, porté par le chromosome 38.
  - Autres races : Non déterminé.
- **Mutation :**
  - Parson Russell Terrier (Gène CAPN1) : Substitution d'un G par un A en position 344.
  - Parson Russell Terrier et Jack Russell Terrier (Gène KCNJ10) : Substitution d'un C en G en position 627.
  - Autres races : Non déterminée.

Expression clinique

- **Symptômes :** Les symptômes d'appels sont ceux d'une atteinte cérébelleuse : ataxie des membres pelviens qui se généralise aux quatre membres avec une hypermétrie et une démarche sautillante. En général, lors d'activité ou d'excitation l'ataxie s'aggrave. L'animal chute fréquemment et à du mal à se relever. On peut parfois aussi observer des tremblements de la tête, une détresse respiratoire, une intolérance à l'effort et/ou des modifications de comportements. (45, 175, 205)
  Dans le cas de la forme d'apparition précoce, on observe en plus de l'ataxie des crises d'épilepsies généralisées ou partielles et une myokymie (trémulations musculaires).
- **Evolution :** Les symptômes s'aggravent plus ou moins rapidement en fonction des individus et peuvent même parfois se stabiliser. Cependant, on observe le plus souvent une aggravation rapide des symptômes sur quelques mois. (45, 175, 205)
- **Pronostic :** Réservé. Il est extrêmement difficile de prévoir la durée de vie d'un animal atteint par cette pathologie car l'évolution est extrêmement variable d'un individu à l'autre : certains individus vont se dégrader très rapidement (euthanasie en général vers l'âge de 1 an du fait de la sévérité des symptômes) alors que d'autres vont pouvoir vivre une vie d'animal de compagnie relativement normale pendant plusieurs années. (205)
- **Traitement :** Il n'existe pas de traitement spécifique connu ce jour. (45)

Diagnostic (45, 205)

- **Ante-mortem**
  - **Imagerie :** Pas d'anomalie décrite dans la littérature.
  - **Analyse du LCS :** Pas d'anomalie.
  - **Test génétique : OUI**

Tableau 23 : Liste des laboratoires fournissant un test génétique pour l'ataxie spino-cérébelleuse héréditaire chez le chien

Races concernées	Laboratoires
Parson Russell Terrier	Animal Health Trust http://www.aht.org.uk/

- **Post-mortem**
  - **Histologie :** Lésions retrouvées principalement au niveau de la moelle épinière cervicale et en moindre mesure dans l'encéphale : Lésions dégénératives axonales et de dégénérescence de la myéline, bilatérales et symétriques au niveau des cordons dorsaux

et ventraux de la moelle épinière cervicale, et des voies de l'audition au sein de l'encéphale avec notamment présence de nombreux axones de types sphéroïdes chez le Jack Russell. Astrocytose modérée. Spécifique.

D. Axonopathie du Labrador Retriever

Synonyme

/

Dénomination anglo-saxonne

Labrador retriever axonopathy

Etiologie et pathogénie

L'axonopathie du Labrador Retriever est une maladie due à une dégénérescence axonale qui se met en place dans la moelle épinière ainsi que dans le tronc cérébral et le cervelet.
La pathogénie de cette maladie n'est pas connue. (45, 175)

Epidémiologie (45)

- **Race concernée :** Labrador retriever.
- **Age d'apparition des symptômes :** Environ 3 à 4 semaines après la naissance.
- **Sexe :** /

Déterminisme génétique

- **Mode de transmission :** Probablement selon un mode autosomique récessif. (45, 175)
- **Locus atteint :** /
- **Mutation :** /

Expression clinique

- **Symptômes :** Dans un premier temps, les chiots atteints présentent une ataxie des membres pelviens et une parésie qui évolue rapidement vers une tétraparésie dissymétrique. La plupart des animaux atteints ne peuvent plus se lever sans aide et sont incapables de se déplacer entre 3-5 mois d'âge. (45, 175)
- **Evolution :** Aggravation rapide en quelques semaines. (45)
- **Pronostic :** Mauvais. Du fait de la gravité des symptômes, les animaux sont euthanasiés en général avant l'âge de 1 an.
- **Traitement :** Il n'existe pas de traitement spécifique et efficace connu ce jour.

Diagnostic (45, 175)

- **Ante-mortem**
  - **Imagerie :** IRM de l'encéphale pour la mise en évidence de l'hypoplasie du corps calleux (caractéristique constante de cette maladie).
  - **Analyse du LCS :** Pas d'anomalie.
  - **Test génétique : NON**

- **Post-mortem**
  - **Histologie :** Lésions retrouvées au niveau de la moelle épinière et du cervelet : signes de dégénérescence wallérienne avec signes de démyélinisation secondaire, astrocytose, renflements de certains axones, « status spongiosus » et infiltration par des macrophages. Evocateur.

E. Dystrophie neuro-axonale

Synonyme

/

Dénomination anglo-saxonne

Neuroaxonal dystrophy

Etiologie et pathogénie

La dystrophie neuro-axonale est un syndrome neuro-dégénératif qui peut apparaître dans trois conditions (45, 47, 62, 133) :

- Elle peut-être une conséquence du vieillissement.
- Elle peut être secondaire à une carence en vitamine, une exposition à des toxines …
- Enfin elle peut être primaire, ce qui nous intéresse ici. Dans ce cas il semblerait qu'il y ait des anomalies lors du transport (non connues de façon précise) de substances au sein des axones qui conduisent à l'accumulation de matériaux à son extrémité distale. Cette accumulation entraîne un gonflement que l'on nomme par la suite corps sphéroïde et une atrophie neuronale.

Le cervelet est atteint préférentiellement ce qui explique la symptomatologie observée. Cependant en fin d'évolution on observe très souvent un dysfonctionnement multifocal du système nerveux central. En plus du cervelet, les lésions de dystrophie neuro-axonale sont retrouvées par la suite dans le mésencéphale, le pont et le tronc cérébral. Les nerfs périphériques, eux, ne sont en général pas affectés. (45, 47, 62)

Epidémiologie (45, 47, 62, 133, 134)

- **Races concernées :** Les races atteintes sont le Chihuahua, le Border Collie, le Jack Russel Terrier, le Kerry Blue terrier, le Papillon, le Rottweiler, le Berger Allemand, le Boxer et le Schnauzer Géant (cas rencontrés pour l'instant seulement dans des lignées de laboratoires).
- **Age d'apparition des symptômes :** Forme juvénile pour l'ensemble des races citées précédemment avec apparition des signes cliniques entre 3 et 9 mois, sauf dans le cas du Schnauzer Géant pour lequel les symptômes apparaissent pendant la période fœtale.
- **Sexe :** /

Déterminisme génétique (45, 47, 62, 133, 134)

- **Mode de transmission :** Transmission autosomique récessive dans le cas de la forme fœtale du Schnauzer Géant. Pour les autres races citées, on pense fortement que cette maladie est d'origine génétique et que le mode de transmission serait autosomique récessif sans avoir pu le prouver.

- **Locus atteint :**
  - Schnauzer Géant : Gène MFN2, codant pour la mitofusine 2 (une protéine membranaire mitochondriale et du réticulum endoplasmique qui participe à la fusion des mitochondries dans les cellules de mammifères).
  - Autres races : Non identifié.
- **Mutation :**
  - Schnauzer Géant : Délétion de paires de bases au sein de l'exon 14, ce qui entraîne la disparition d'un glutamate en position 539.
  - Autres races : Non identifiée.

Expression clinique

- **Symptômes :** Dans le cas de la forme classique juvénile, les symptômes d'appels sont d'abord ceux d'une atteinte cérébelleuse avec ataxie, dysmétrie, chute, tremblements intentionnels, clignement à la menace diminué ou absent avec une vision normale et nystagmus. Par la suite on peut observer des signes d'atteintes de l'encéphale, fonction de la localisation des lésions. (47, 133)
  Dans le cas de la forme fœtale il y a mise en évidence d'une akinésie fœtale par échographie et à la naissance : scoliose, arthrogrypose et hypoplasie pulmonaire responsable de la mort par détresse respiratoire peu après la naissance. (62)
- **Evolution :** Aggravation relativement rapide sur plusieurs mois. (45)
- **Pronostic :** Mauvais. La mort survient le plus souvent par euthanasie après quelques mois d'évolution du fait de la gravité des symptômes. (45)
- **Traitement :** Il n'existe pas de traitement spécifique connu ce jour. (45)

Diagnostic (47, 62, 133)

- **Ante-mortem**
  - **Imagerie :**
    - ✓ IRM de l'encéphale : Très peu de données disponibles. La seule anomalie décrite est une atrophie cérébelleuse.
    - ✓ Examen échographique de gestation permettant de mettre en évidence l'akinésie fœtale chez le Schnauzer Géant. Evocateur.
  - **Analyse du LCS :** Pas d'anomalie.
  - **Test génétique : OUI**

Tableau 24 : Liste des laboratoires fournissant un test génétique pour dystrophie neuro-axonale chez le chien

Race concernée	Laboratoires
Schnauzer Géant	Paw Print Genetics https://www.pawprintgenetics.com/

- **Post-mortem**
  - **Histologie :** Lésions spécifiques retrouvées au niveau du système nerveux central, en particulier au niveau du cervelet, du tronc cérébral et de la moelle épinière : corps sphéroïdes au sein des axones (corps rond à ovale à apparence granulaire ou éosinophilique), signes de dégénérescence wallérienne, diminution du nombre de cellules de Purkinje avec présence de vacuoles intra-cytoplasmiques et de pycnose dans les cellules restantes, astrocytose.

F. Hernie discale

Synonyme

/

Dénomination anglo-saxonne

Degenerative disc disease
Intervertebral disc disease

Etiologie et pathogénie

La hernie discale est une pathologie fréquente du système nerveux chez le chien. Elle est due à la dégénérescence des disques intervertébraux, qui est un phénomène normal qui apparaît avec l'âge.

Pendant longtemps, les hernies discales étaient classées en deux types. Maintenant on décrit trois types de hernies discales (21, 45):

- La hernie discale type Hansen I aussi appelée dégénérescence chondroïde discale : Dans ce cas, le noyau pulpeux du disque intervertébral perd sa capacité à retenir l'eau ce qui conduit à la dégradation des glycoaminoglycanes le composant. Le contenu du noyau pulpeux se charge de plus en plus en collagène et à la possibilité de se calcifier. Pendant ce temps, la partie dorsale de l'anneau fibreux du disque intervertébral s'affaiblit ce qui permet au noyau pulpeux dégradé d'être expulsé à travers la partie dorsale de l'anneau fibreux, au sein du canal vertébral.
- La hernie discale type Hansen II aussi appelée dégénérescence fibroïde discale : Dans ce cas, il y a un épaississement progressif de la partie dorsale de l'anneau fibreux qui va faire protrusion au sein du canal vertébral.
- On décrit maintenant des hernies discales de type III dites explosives à la suite d'un traumatisme. Elles sont dues à l'extrusion à haute vélocité d'une petite quantité de matériel discal au sein de la moelle épinière et c'est surtout le traumatisme engendré qui va être responsable des lésions mises en évidence.

Les hernies discales peuvent survenir au niveau cervical, thoracique et lombaire. Cependant elles sont plus fréquentes en région thoracique, entre T12 et L3. (21, 45)

Epidémiologie (21, 45, 115)

- **Races concernées :**
  - Hernie discale type Hansen I : Ce sont les races dites chondrodystrophiques qui sont prédisposées. Parmi ces races on retrouve le Teckel, le Beagle, le Pékinois, Bouledogue Français, le Lhasa Apso, le Shih-Tzu, le Basset Hound, le Jack Russell, le Bichon frisé et maltais …. Le Teckel semble avoir 13 fois plus de chance de développer une hernie discale que les autres races. Cependant ce type de Hernie discale a aussi été retrouvé chez des chiens de grandes tailles, en particulier des Bergers Allemands, des Labradors, des Rottweilers et des Dobermans.
  - Hernie discale type Hansen II : Ce sont les grandes races de chiens dites non chondrodystrophiques qui sont prédisposées, en particulier le Berger Allemand.
  - Hernie discale de type III : Toutes races.
- **Age d'apparition des symptômes :**
  - Hernie discale type Hansen I : La moyenne d'âge est de 3-4 ans mais cela peut arriver chez un animal plus jeune ou plus vieux.

- Hernie discale type Hansen II : La moyenne d'âge est de 6-7 ans.
- Hernie discale de type III : Tout âge.

- **Sexe :** /

Déterminisme génétique

- **Mode de transmission :** Non connu ce jour.
- **Locus atteint :** /
- **Mutation :** /

Expression clinique

- **Symptômes :** Les symptômes sont ceux d'une myélopathie par compression et sont fonction de la localisation et de la sévérité de la hernie discale.
  Si la hernie est cervicale, les signes cliniques les plus souvent mis en évidence sont une douleur cervicale sévère avec peu ou pas de déficits neurologiques. Cela est du au fait que le canal médullaire est plus large en région cervicale. Plus rarement on peut observer de l'ataxie, de la paraparésie, de la tétraplégie voir une perte de la proprioception consciente sur les quatre membres et une détresse respiratoire.
  Lorsque la hernie discale est localisée en région thoraco-lombaire on met en évidence une douleur au niveau du dos et une paraparésie voir une paraplégie du train postérieur.
- **Evolution :** Vers l'aggravation et la formation de lésions de la moelle irréversible si aucun traitement n'est mis en place. (115)
- **Pronostic :** Fonction du grade de la hernie discale et de la rapidité de prise en charge. (115)

Tableau 25 : Différents stades de la hernie discale chez le chien et signification clinique

Stade	Signification
0	Pas d'anomalie
I	Douleur
II	Douleur + parésie ambulatoire
III	Douleur + parésie non ambulatoire (mais mouvements volontaires)
IV	Douleur + paralysie
V	Douleur + paralysie + incontinence urinaire
VI	Perte de la sensibilité douloureuse

- **Traitement :** Il est essentiellement chirurgical (plusieurs techniques existent) et doit être rapidement entrepris. Dans certain cas on peut envisager une prise en charge médicale. (21, 45, 115)

Diagnostic (21)

- **Ante-mortem**
  - **Imagerie :**
    - Radiographie : Permet la mise en évidence d'éléments en faveur d'une hernie discale comme des images de minéralisations d'espaces intervertébraux, un pincement d'un espace intervertébral, présence de matériels minéralisés dans le canal rachidien … Cette méthode ne peut pas être utilisée seule pour le diagnostic car il existe des faux négatifs, elle ne

permet pas de savoir si la lésion est latéralisée, de connaître son étendue et si il y a d'autres lésions associées.
    - Myélographie : C'était autrefois le gold standard mais il existe aujourd'hui de meilleures méthodes. De plus, il y a un risque avec la myélographie d'aggraver les déficits neurologiques déjà présents.
    - Scanner : Méthode spécifique, rapide, sans effets secondaires permettant de caractériser la hernie et les lésions associées. Il peut suffire à la mise en évidence d'une hernie discale mais peut nécessiter la réalisation d'un myéloscanner.
    - IRM : C'est aujourd'hui le Gold standard car en plus de la visualisation de la hernie discale on met en évidence les répercussions de celle-ci sur la moelle épinière. (Contrairement au scanner, cet examen n'est pas toujours aussi accessible et en fonction de la machine utilisée il peut prendre du temps).
- **Analyse du LCS :** Pas d'anomalie ou mise en évidence d'une pléiocytose, d'une augmentation de la concentration en protéine. Anomalies non spécifique.
- **Test génétique : NON**

- **Post-mortem** (Absent)

G. Leucodystrophies

1. Leucodystrophie du Bullmastiff

Synonyme (45)

Dysplasie oligodendrogliale du Bullmastiff

Dénomination anglo-saxonne

White matter leukodystrophy in Bullmastiffs

Etiologie et pathogénie

La leucodystrophie du Bullmastiff serait la conséquence d'une dysplasie primaire des oligodendrocytes. Cette hypothèse a été émise du fait de la mise en évidence d'anomalies au sein des oligodendrocytes après observation au microscope électronique.
Bien que la pathogénie de cette maladie ne soit pas connue avec certitude, on retrouve au sein du système nerveux central un défaut de synthèse de la myéline. (45, 129)

Epidémiologie (45, 129)

- **Race concernée :** Bullmastiff.
- **Age d'apparition des symptômes :** En général entre 5 et 12 semaines d'âge.
- **Sexe :** /

Déterminisme génétique (45)

- **Mode de transmission :** Suspicion du caractère héréditaire de la maladie sans informations plus précises.
- **Locus atteint :** /

- **Mutation :** /

Expression clinique

- **Symptômes :** Les symptômes d'appels sont une ataxie et une tétraparésie des quatre membres. En début d'évolution, l'animal est encore capable de se déplacer, puis rapidement il présente des chutes, devient incapable de se lever et de marcher sans aide. En général l'ataxie et la parésie sont plus sévères sur les membres postérieurs. Les membres antérieurs sont eux assez souvent raides et hypermétriques. On observe aussi des tremblements de la tête, du cou voire du tronc, le plus souvent de façon intermittente, quand l'animal est excité. Les réflexes médullaires sont normaux à augmentés. (129)
- **Evolution :** Variable : soit aggravation rapide sur quelques semaines, soit aggravation lente sur plusieurs mois. (129)
- **Pronostic :** Sombre. Les animaux finissent par être euthanasiés lorsque les symptômes deviennent trop graves et empêchent l'animal de vivre une vie normale d'animal de compagnie. (45)
- **Traitement :** Il n'existe pas de traitement spécifique connu ce jour. (45)

Diagnostic (129)

- **Ante-mortem**
  - **Imagerie :** IRM de l'encéphale et de la moelle épinière : Non décrit.
  - **Analyse du LCS :** Pas d'anomalie.
  - **Test génétique : NON**

- **Post-mortel**
  - **Histologie :** Assez spécifique. Lésions retrouvées au niveau de la substance blanche de la moelle épinière et du tronc cérébral : nombreuses petites lésions rondes à ovoïdes, bien délimitées, qui apparaissent pâles ou ésosinophiliques à la coloration hémalin/éosine. Ces lésions sont appelées « plaques ». Au sein de ces plaques traverse en général un seul axone : la portion de l'axone qui traverse la plaque est en générale plus fine que les portions adjacentes et présente une gaine de myéline anormale.

2. Leucodystrophie du Dalmatien

Synonyme

/

Dénomination anglo-saxonne

Leukodystrophy of Young dalmatians

Etiologie et pathogénie

La leucodystrophie du Dalmatien est une maladie affectant la substance blanche du système nerveux central. Elle fait partie des dégénérescences spongieuses de la substance blanche observées chez le chien mais présente des caractéristiques histochimiques différentes d'où la classification à part. (13)

Epidémiologie (13, 45)

- **Race concernée :** Dalmatien.
- **Age d'apparition des symptômes :** Entre 3 et 6 mois d'âge.
- **Sexe :** /

Déterminisme génétique (13)

- **Mode de transmission :** Il semblerait que la transmission se fasse selon un mode autosomique récessif.
- **Locus atteint :** /
- **Mutation :** /

Expression clinique

- **Symptômes :** Les animaux atteints peuvent manifester des problèmes locomoteurs évolutifs et/ou des déficits visuels. Les problèmes locomoteurs débutent par une ataxie des membres postérieurs. Les membres antérieurs sont progressivement atteints. Lors des stades plus évolués de la maladie, les animaux peuvent présenter une parésie des membres. (13)
- **Evolution :** Aggravation rapide des symptômes sur quelques mois. (13)
- **Pronostic :** Mauvais. Les animaux atteints sont en général euthanasiés avant leur 10 mois. (13, 45)
- **Traitement :** Il n'existe pas de traitement spécifique connu ce jour. (45)

Diagnostic (13)

Du vivant de l'animal on réalise surtout un diagnostique d'exclusion.

- **Ante-mortem**
  - **Imagerie :** Non décrit.
  - **Analyses du LCR :** Pas d'anomalie.
  - **Test génétique : NON**

- **Post-mortem**
  - **Examen nécropsique :** Lésions symétriques, bilatérales, grisâtres et légèrement en dépression retrouvées majoritairement dans l'encéphale puis de façon dégressive jusqu'en région lombaire.
  - **Histologie :** Lésions assez spécifiques retrouvées au niveau des zones anormales à l'autopsie (majoritairement au niveau de la substance blanches des hémisphères cérébraux, puis de façon dégressive jusqu'en région lombaire) : démyélinisation diffuse, vacuoles intra-cytoplasmiques au sein de la substance blanche, présence de nombreux phagocytes, fragments de myéline ronds à ovoïdes retrouvés en périphérie des lésions, astrocytose sévère en fin d'évolution et existence de granules intracellulaires colorés au PAS dans les cellules.

3. Leucodystrophie fibrinoïde

Synonyme (35, 88)

Maladie d'Alexander

Dénomination anglo-saxonne

Fibrinoid leukodystrophy

Etiologie et pathogénie

La leucodystrophie fibrinoïde est une forme particulière de dégénérescence spongieuse de la substance blanche du chien similaire à la forme juvénile de la maladie d'Alexander chez l'homme. La pathogénie de cette maladie n'est pas connue : certains auteurs ont postulé l'existence d'une anomalie métabolique au sein des astrocytes. (35, 88)

Epidémiologie (35, 88)

- **Races concernées :** Labrador Retriever, Bouledogue Français, Scottish Terrier, Bouvier Bernois, Caniche miniature.
- **Age d'apparition des symptômes :** Le plus souvent vers l'âge de 6 mois, mais certains cas on été rapportés jusqu'à l'âge de 20 mois.
- **Sexe :** /

Déterminisme génétique (88)

- **Mode de transmission :** Non connu ce jour.
- **Locus atteint :** /
- **Mutation :** /

Expression clinique

- **Symptômes :** Les symptômes se manifestent par une ataxie et une parésie qui atteint en général premièrement les membres postérieurs avant de s'étendre aux membres antérieurs. La faiblesse des membres peut-être modéré mais peut s'aggraver jusqu'à une incapacité à se lever ou se déplacer. Dans certains cas il a été mis en évidence des tremblements généralisés. Dans un seul cas, des régurgitations associées à un mégaoesophage ont été observées. (35, 88)
- **Evolution :** Aggravation rapide des symptômes sur quelques mois.
- **Pronostic :** Mauvais. Les animaux atteints sont le plus souvent euthanasiés lorsque les symptômes deviennent trop graves et les empêchent de vivre une vie normale d'animal de compagnie (vers l'âge de 10 mois).
- **Traitement :** Il n'existe pas de traitement spécifique connu ce jour.

Diagnostic (35)

Du vivant de l'animal on réalise plutôt un diagnostic d'exclusion.

- **Ante-mortem**
  - **Imagerie :** Non décrit.
  - **Analyse du LCS :** Non décrit.
  - **Test génétique : NON**

- **Post-mortem**
  - **Histologie :** Lésions de démyélinisations évocatrices, distribuées de manière diffuse dans la substance blanche de l'encéphale, en particulier dans le cervelet, dans le tronc cérébral et parfois aussi de la moelle épinière. Dans les régions péri-vasculaires, subépendymales et dans la région sous piale, accumulation de fibres de Rosenthal (substance hyaline éosinophilique de composition inconnue). Augmentation de taille des astrocytes.

4. Leucoencéphalomyélopathie du Rottweiler

Synonyme

Leucoencéphalomalacie (43)

Dénomination anglo-saxonne

Rottweiler leukoencephalomyelopathy

Etiologie et pathogénie

La leucoencéphalomyélopathie désigne une affection dégénérative de la substance blanche du système nerveux central. Le mécanisme pathogénique de cette affection n'est pas connu mais on suppose une myélinolyse secondaire à un problème métabolique ou une anomalie lors de la synthèse de la myéline (type particulier de leucodystrophie). (43, 45, 65)

Epidémiologie (45, 65)

- **Races concernées :** Rottweiler et croisé Rottweiler.
- **Age d'apparition des symptômes :** Chez le jeune adulte, entre 1,5 et 4 ans.
- **Sexe :** /

Déterminisme génétique (45)

- **Mode de transmission :** Suspicion de mode de transmission selon un mode autosomique récessif.
- **Locus atteint :** /
- **Mutation :** /

Expression clinique

- **Symptômes :** Les symptômes d'appels sont compatibles avec une myélopathie cervicale. On observe une faiblesse généralisée, une ataxie progressive des quatre membres avec une hypermétrie souvent plus marquée sur les membres thoraciques. Les symptômes s'aggravent avec le temps et évoluent vers une tétraparésie sur une période de 6 mois à 1 an. Des déficits de la proprioception consciente sont mis en évidence sur les quatre membres, souvent plus marqués sur les membres pelviens et les réflexes médullaires sont augmentés sur les quatre membres. (43, 45, 65)
- **Evolution :** Aggravation rapide des symptômes sur quelques mois. (45, 65)
- **Pronostic :** Mauvais. Les chiens atteints sont en général euthanasiés dans les 6 à 12 mois suivant l'apparition des symptômes du fait de la gravité de ceux-ci. (45)
- **Traitement :** Il n'existe pas de traitement spécifique connu ce jour. (45)

Diagnostic (43, 45, 51, 65, 83)

Du vivant de l'animal on pratique plutôt un diagnostic d'exclusion des autres myélopathies cervicales.

- **Ante-mortem**
  - **Imagerie :** IRM la moelle épinière cervicale avec mise en évidence de lésions symétriques, bilatérales, hyper-intenses en coupe T2 au niveau de la substance blanche de la moelle épinière cervicale (dans une moindre mesure dans le tronc cérébral). Ces lésions sont iso-intenses en coupe T1. Evocateur.
  - **Analyse du LCS :** Pas d'anomalie.
  - **Test génétique : NON**

- **Post-mortem**
  - **Histologie :** Lésions assez spécifiques mises en évidence au niveau de la substance blanche de la moelle épinière cervicale (et dans une moindre mesure dans le tronc cérébral et le cervelet) : Lésions de démyélinisations majeure (parfois symétriques et bilatérales mais pas toujours), astrocytose importante, infiltration par des macrophages en région péri-vasculaire et mise en évidence de quelques axones sphéroïdes.

5. Leucoencéphalomyélopathie spongiforme canine

Synonyme (45, 210)

Leucodystrophie
Maladie de Canavan
Dégénérescence spongieuse de la substance blanche

Dénomination anglo-saxonne

White matter spongy degeneration
Canine spongiform leukoencephalomyelopathy

Etiologie et pathogénie

La leucoencéphalomyélopathie spongiforme canine fait partie d'un groupe de maladie appelé leucodystrophie : ce sont des maladies dues à une synthèse anormale et/ou une dégénérescence prématurée de la myéline dans le système nerveux central. Ce qui conduit à des lésions histologiques caractéristiques où on observe une dégénérescence spongieuse, c'est à dure une vacuolisation, de la substance blanche au niveau de l'encéphale et de la moelle épinière. (210)

En médecine humaine, une production excessive d'acides organiques, d'acides aminés ou la présence de certains toxiques sont reconnus comme responsables de l'apparition de cette maladie. Chez le chien, la pathogénie de cette maladie reste incertaine : chez certains individus on a mis en évidence une augmentation de la concentration en acides organiques dans le LCS (lactate, pyruvate, 3-OH butyrate et acide acéto-acétique) qui sont des marqueurs d'un dysfonctionnement mitochondrial. (210)

Epidémiologie (45, 112, 210)

- **Races concernées :** Labrador Retriever, Australian Silky Terrier, Samoyède, Berger des Shetland, Bouvier Australien et le Scottish Terrier.
- **Age d'apparition des symptômes :** Entre 1 et 4 semaines d'âge.
- **Sexe :** /

Déterminisme génétique (112)

- **Mode de transmission :** La transmission génétique est seulement supposée pour le Labrador Retriever, le Silky Terrier, le Samoyède et le Scottish Terrier. Pour le Berger des Shetland et le Bouvier Australien on a prouvé que le mode de transmission de la maladie est maternel, non lié au sexe, du fait de la transmission du génome mitochondrial.
- **Locus atteint :**
  - Berger des Shetland et Bouvier Australien : Gène CYTB codant pour le cytochrome b, porté par le génome mitochondrial.
  - Autres races : Non décrit.
- **Mutation :**
  - Berger des Shetland et Bouvier Australien : Mutation par substitution d'un G en A en position 14474 conduisant au remplacement de l'acide aminé 98 qui était la valine par de la méthionine.
  - Autres races : Non décrit.

Expression clinique

- **Symptômes :** Les chiots atteints sont en général plus chétifs que les chiots sains de la même portée. Au départ, les chiots présentent des symptômes non spécifiques tels que de la dysphagie, du ténesme, de la dyschésie et de la léthargie. Ils présentent aussi des troubles locomoteurs comme une ataxie avec une hypermétrie, des déficits proprioceptifs, une hyperesthésie et une spasticité des membres. Avec le temps les animaux deviennent incapables de se déplacer. Les animaux atteints présentent aussi des crises d'épilepsie dont la fréquence et la sévérité augmentent avec le temps ainsi que des tremblements intentionnels de la tête. Parfois, en début d'évolution, les symptômes se manifestent par crise et entre ces crises les chiots apparaissent normaux. (112, 210)
- **Evolution :** Vers l'aggravation sur plusieurs semaines. (112)
- **Pronostic :** Mauvais. La mort survient rapidement, de façon naturelle ou par euthanasie du fait de la gravité des symptômes, entre l'âge de 1 et 3 mois. (45, 112, 210)
- **Traitement :** Pas de traitement spécifique connu ce jour. (45)

Diagnostic (112, 210)

- **Ante-mortem**
  - **Imagerie :** Scanner de l'encéphale qui met en évidence des signes d'hypomyélinisation diffuse de la substance blanche et une possible dilatation des ventricules latéraux et du 4ème ventricule.
  - **Analyse du LCS :** Taux élevé en lactate, pyruvate et acide butyrique 3-OH avec un ratio acide butyrique 3-OH/acide acéto-acétique (augmenté) en faveur d'un dysfonctionnement mitochondrial.
  - **Autres :**

    - BAER (Potentiels Evoquées Auditifs) : anormaux avec retard de la conduction évoquant une démyélinisation niveau du système nerveux central. Non spécifique.
  - **Test génétique : NON** (Aucun test n'est encore commercialisé pour le Berger des Shetland et le Bouvier Australien. Possibilité de contacter les chercheurs ayant identifiés la mutation : Li FY (lif@svm.vetmed.wisc.edu) et Duncan ID (duncani@svm.vetmed.wisc.edu).

- **Post-mortem**
  - **Histologie :** Lésions spécifiques retrouvée au niveau de la substance blanche du système nerveux central : signes de dégénérescence spongieuse (vacuolisation) sévère et diffuse au sein de la myéline, souvent plus marquée au niveau du cervelet et de la moelle épinière.

6. Myélopathie héréditaire du Lévrier Afghan

Synonyme (38)

Myélomalacie
Myélopathie nécrosante

Dénomination anglo-saxonne

Afghan Hound hereditary leukodystrophy

Etiologie et pathogénie

La myélopathie héréditaire du Lévrier Afghan est classée dans le groupe des leucodystrophies du fait de la préservation apparente des axones au cours du processus pathologique. Bien que l'on ne connaisse pas avec précision le mécanisme pathogénique de cette maladie, on suppose qu'il est lié à une ou des anomalies lors de la formation de la myéline ou dans sa conservation (d'où le terme de leucodystrophie). (38, 45)

Epidémiologie (45)

- **Race concernée :** Lévrier Afghan.
- **Age d'apparition des symptômes :** Au cours de la première année de vie (entre 3 et 13 mois).
- **Sexe :** /

Déterminisme génétique (38, 45)

- **Mode de transmission :** Autosomique récessif.
- **Locus atteint :** /
- **Mutation :** /

Expression clinique

- **Symptômes :** Les symptômes dépendent de la localisation des lésions au sein de la moelle épinière : ils sont le plus souvent consistants avec une myélopathie en C6-T2 ou en T3-L3.

Initialement on met en évidence une parésie (uniquement des membres pelviens avec allure de « bunny-hopping » ou bien des quatre membres) et une ataxie. En 1 à 3 semaines ces symptômes s'aggravent et évoluent vers une paraplégie, une paralysie des membres postérieurs et/ou une tétraplégie. Les réflexes médullaires sont en général normaux ou diminués. On peut observer une absence de sensibilité douloureuse sur les membres pelviens et la partie caudale du thorax. De l'incontinence urinaire et fécale peut être observée. La mort survient souvent suite à un arrêt respiratoire. (38, 45)

- **Evolution :** Aggravation rapide des symptômes sur quelques semaines. (38, 45)
- **Pronostic :** Mauvais. Les animaux atteints étant rapidement euthanasiés du fait de la gravité des symptômes. (38, 45)
- **Traitement :** Il n'existe pas de traitement spécifique connu ce jour. (45)

Diagnostic (45)

Du vivant de l'animal on réalise surtout un diagnostique d'exclusion.

- **Ante-mortem**
  - **Imagerie :** Non décrit.
  - **Analyse du LCS :** Pas d'anomalie (quelques cas décrits avec une augmentation modérée du taux de protéine).
  - **Test génétique : NON**

- **Post-mortem**
  - **Histologie :** Lésions assez spécifiques retrouvées au niveau de la substance blanche de la moelle épinière. Elles sont particulièrement sévères en région thoracique moyenne et peuvent s'étendre jusqu'en région médullaire cervicale et/ou lombaire. Les lésions sont bilatérales et symétriques : démyélinisation importante avec signes de dégénérescence spongieuse (vacuoles intra-cytoplasmiques) de la substance blanche. Les zones dégénératives et nécrotiques sont infiltrées par des macrophages.

H. Myélopathie dégénérative

Synonyme (8, 29)

Radiculo-myélopathie chronique dégénérative

Dénomination anglo-saxonne

Degenerative myelopathy

Etiologie et pathogénie

La myélopathie dégénérative est une maladie conduisant à une dégénérescence axonale et une démyélinisation touchant les tractus sensitifs et moteurs de la moelle épinière thoracique (dans des cas très sévères on peut avoir une dégénérescence qui s'étend jusqu'à la moelle épinière lombaire).
La pathogénie de cette maladie n'est pas bien connue mais on suppose qu'une ou des anomalies au niveau des transports axonaux antérograde et rétrograde seraient responsables. (29, 45)

On rapproche cette maladie de la sclérose latérale amyotrophique retrouvée chez l'homme.

La superoxyde dismutase 1 est une des protéines les plus abondantes du système nerveux central et sa déficience a été reconnue comme étant un des facteurs de risques d'apparition de la maladie. En effet, la mutation du gène codant pour cette protéine conduit à une anomalie de conformation qui serait responsable (29) :

- D'une accumulation d'agrégats insolubles qui altèreraient les fonctions intracellulaires ;
- Ou de la création de substrats toxiques.

L'un ou l'autre de ces mécanismes conduisant alors à la dégénérescence des neurones et des cellules gliales.

Epidémiologie (8, 29, 45, 215)

- **Races concernées :** Le Berger Allemand, le Rhodesian Ridgeback, le Boxer, le Chesapeake Bay Retriever et le Pembroke Welsh Corgi sont les 5 races les plus fortement représentées. Mais on retrouve aussi cette maladie chez le Bouvier Bernois, le Caniche (nain), le Kerry Blue Terrier, Le Husky, le Cardigan Welsh Corgi, le Golden Retriever, le Fox Terrier à poils durs, l'American Eskimo dog, le Carlin et le Terrier Irlandais à poils doux.
- **Age d'apparition des symptômes :** En général pas avant l'âge de 5 ans mais la plupart des chiens ont en moyenne 9 ans lorsque les premiers signes cliniques apparaissent.
- **Sexe :** /

Déterminisme génétique (8, 29, 45, 208, 215)

- **Mode de transmission :** Autosomique récessif avec pénétrance incomplète.
- **Locus atteint :** Gène codant pour la superoxyde dismutase 1 (SOD1) porté par le chromosome 31.
- **Mutation :**
    - Retrouvée chez 124 races de chiens dont celles citées précédemment : Mutation faux sens par substitution (transversion) d'un G en A en position 118, au niveau de l'exon 2 du gène.
    - Bouvier Bernois : Substitution d'un A en T en position 52 du gène.

Remarque :

- L'existence de la 1ère mutation chez un chien est un facteur de risque de développer la maladie. En effet, les animaux homozygotes A/A sont beaucoup plus à risques de développer cette maladie que les animaux hétérozygotes (mais ces individus peuvent transmettre l'allèle A à leur descendance) ou homozygotes G/G. Cependant des chiens peuvent être homozygotes A/A et ne pas développer la maladie. Dans de rares cas, on a confirmé par histologie l'existence de cette maladie chez des chiens hétérozygotes.
- La 2ème mutation, mise en évidence uniquement chez le Bouvier Bernois est aussi un facteur de risque de développer la maladie mais elle est retrouvée moins fréquemment que la 1ère mutation. Les deux mutations n'ont jamais été retrouvées en même temps chez un individu.

Expression clinique

- **Symptômes :** Les premiers symptômes d'appels de la maladie sont une ataxie et une parésie spastique modérée des postérieurs (on observe à cette occasion une usure des griffes des membres postérieurs). Au début les réflexes médullaires au niveau des postérieurs sont normaux à augmentés ce qui est compatible avec une atteinte médullaire de type MNC localisée en T3-L3. Le réflexe de flexion peut être normal ou mettre en évidence une extension croisée. (8, 29, 45)

L'ataxie s'aggrave progressivement pour conduire à une paraparésie non ambulatoire. Si l'animal n'est pas euthanasié à ce stade de la maladie (ce qui arrive plus fréquemment chez les chiens de petites races), les signes cliniques vont évoluer vers une paraplégie de type MNP au niveau des postérieurs (absence de réflexes médullaires et amyotrophie). En fin d'évolution, il y a atteinte des membres antérieurs. (8, 29, 45)
Au stade terminal de la maladie on met en évidence une tétraplégie flasque, une faiblesse musculaire et une possible atteinte des nerfs crâniens qui se manifestent par une dysphagie, une impossibilité à aboyer ainsi qu'une incontinence urinaire et/ou fécale. (8, 29, 45)

- **Evolution :** Aggravation rapide des symptômes sur 6 à 12 mois pour atteindre le stade de la paraparésie non ambulatoire. (29, 45)
- **Pronostic :** Mauvais. Les animaux atteints sont en général euthanasiés dans l'année qui suit l'apparition des symptômes du fait de leur gravité. Les chiens de petites races sont en général euthanasiés à un stade plus tardif de la maladie car leur gestion par le propriétaire est plus aisé et on observe plus fréquemment chez eux l'atteinte des membres antérieurs, les signes de type MNP et des incontinences. (29, 45)
- **Traitement :** Il n'existe pas de traitement spécifique connu ce jour.

Diagnostic (8, 29, 45)

Le diagnostic ante-mortem de cette affection est un diagnostic d'exclusion. C'est le diagnostic histologique post-mortem qui permet la confirmation du diagnostic.

- **Ante-mortem**
  - **Imagerie :** IRM de la moelle épinière sans anomalie.
  - **Analyses du LCR :** Pas d'anomalie.
  - **Test génétique : OUI**

Tableau 26: Liste des laboratoires fournissant un test génétique pour la myélopathie dégénérative chez le chien

Races concernées	Laboratoires*
American Eskimo Dog / Berger Allemand / Berger des Shetland / Bouvier Bernois / Borzoi / Boxer / Caniche / Cardigan Welsh Corgi / Carlin / Chesapeake Bay Retriever / Fox Terrier à poils durs / Golden Retriever / Kerry Blue Terrier / Montagne des Pyrénées / Pembroke Welsh Corgi / Rhodesian Ridgeback / Terrier Irlandais à poils doux	Orthopedic Foundation for Animals http://www.offa.org/dnatesting/dm.html
	Genindexe http://www.genindexe.com/
	VetGenn http://www.vetgen.com/index.html
	Laboklin http://www.laboklin.de/pages/php/news.php?lang=en
	Animal Molecular Genetics Laboratory – University of Missouri http://www.caninegeneticdiseases.net/
	Animal Genetics http://www.animalgenetics.us/
	Vet DNA Center http://www.vetdnacenter.com/
	Genetic Technologies http://www.animalnetwork.com.au/dnatesting/
	Van Haeringen http://www.vhlgenetics.com/
	Progenus http://www.progenus.be/
	Vetnostic

	https://www.vetnostic.com/

* Certains des laboratoires mentionnés ci dessus n'ont validés leur test que pour certaines des races concernées. Il convient de bien vérifier sur le site internet de chaque laboratoire si le test est validé pour la race que vous souhaitez tester.

Encore une fois, la mise en évidence, chez un individu présentant des signes cliniques compatibles avec une myélopathie dégénérative, d'une homozygotie pour l'allèle défectueux est un élément en faveur et non pas un élément pathognomonique.

- **Post-mortem**
  - **Histologie :** Lésions assez spécifiques retrouvées au niveau de la moelle épinière cervicale et thoracique en priorité (parfois jusqu'en région lombaire) : signes de dégénérescence axonale et démyélinisation, astrocytose importante.

I. Spondylomyélopathie cervicale caudale

Synonyme (41, 45)

Instabilité vertébrale cervicale
Myélopathie spondylotique cervicale
Myélopathie sténotique cervicale
Spondylolisthésis cervicale
Spondylopathie cervicale
Sténose vertébrale cervicale
Subluxation cervicale
Syndrome de malformation/instabilité vertébrale cervicale
Syndrome de malformation/malarticulation cervicale
Syndrome Wobbler

Dénomination anglo-saxonne

Wobbler syndrome

Etiologie et pathogénie

La spondylomyélopathie cervicale caudale (SCC) est la plus fréquente des myélopathies cervicales chez les grands chiens. (41) Les animaux atteints par cette maladie présentent une compression de la moelle cervicale, le plus souvent entre C6-C7 et C5-C6. Chez les races géantes, en particulier le Dogue Allemand, on peut mettre en évidence des compressions médullaires plus crâniales entre C2 et C5. (45, 193)

La pathogénie est complexe : elle peut être uni ou multifactorielle. Ainsi en fonction des races et des individus il est possible de rencontrer une ou plusieurs des anomalies suivantes (193) :

- Malformation osseuse responsable d'une sténose canalaire (malformation de l'arc et du corps vertébral conférant au canal vertébral une forme de sablier, hypertrophie des apophyses articulaires …)
- Hernie discale de types 1 ou 2
- Hypertrophie de l'anneau fibreux dorsal
- Hypertrophies ligamentaires (ligament jaune, ligament longitudinal dorsal)
- Instabilité vertébrale secondaire à une malformation vertébrale ou à une mobilité anormale entre les facettes articulaires

On peut distinguer deux types de compressions de la moelle épinière cervicale (41) :

- ✓ Une compression dynamique : Lors de position du cou en hyperflexion ou en hyperextension le degré de compression médullaire augmente alors qu'il diminue ou disparaît en distraction.
- ✓ Une compression statique : Quelle que soit la position de la tête, le degré de compression de la moelle ne change pas ou peu.

Cette distinction est importante, car en fonction du type de compression de la moelle épinière la prise en charge chirurgicale n'est pas du tout la même.

Epidémiologie (41, 45, 193)

- **Races concernées :** Prédisposition des grands chiens et des races géantes avec en particulier une très forte incidence chez le Doberman et le Dogue Allemand. Malgré cette prédisposition des grands chiens on peut retrouver cette pathologie chez des chiens de petites races bien que cela soit peu fréquent. Le syndrome Wobbler est en particulier rencontré chez l'Airedale Terrier, le Basset Hound, le Beagle, le Berger Allemand, le Bouvier Bernois, le Braque de Weimar, le Bullmastiff, le Boerboel, le Rhodésien Ridgeback, le Montagne des Pyrénées, le Dalmatien, le Lévrier Irlandais (Irish Wolfhound), le Mastiff, le Rottweiler, le Saint Bernard, le Setter anglais, le Setter Irlandais et le Yorkshire.
- **Age d'apparition des symptômes :** Chez les chiens de taille moyenne à grande les symptômes apparaissent en général sur des animaux de plus de 3 ans, le plus souvent vers 7-8 ans. Chez les races géantes, au contraire, les animaux atteints sont souvent jeunes : la moyenne d'âge d'apparition des symptômes est plutôt de 3-4 ans et on peut même mettre en évidence la maladie chez des animaux de moins de 1 an.
- **Sexe :** Chez la plupart des races il n'y as pas de prédisposition, mais les études portant sur les races géantes rapportent, elles, une plus grand incidence de la maladie chez les mâles.

Déterminisme génétique (41, 193)

- **Mode de transmission :** Forte origine héréditaire suspectée chez le Doberman et le Dogue Allemand.
- **Locus atteint :** /
- **Mutation :** /

Expression clinique

- **Symptômes :** L'apparition des signes cliniques est le plus souvent progressive mais elle peut être aigue en particulier à la suite d'un traumatisme ou suite à la décompensation d'une lésion chronique. (41, 45)
  Les symptômes d'appels sont ceux d'une myélopathie cervicale avec notamment une ataxie, qui s'aggrave avec le temps et plus marquée sur les membres postérieurs. Quand l'animal se déplace il présente une démarche raides des antérieurs (il fait de petits pas) alors que l'allure des postérieurs est très ataxique avec une hypermétrie et un polygone de sustentation très augmenté. Il y a comme un asynchronisme entre l'avant et l'arrière du chien. Chez certains chiens on peut avoir un positionnement assez particulier des antérieurs avec abduction du coude et rotation interne des doigts. (45, 193)
  Dans la forme aigue, les animaux atteints peuvent manifester des signes de douleur cervicale plus ou moins important : Un port de tête bas, des gémissements et une résistance de l'animal aux manipulations de la tête sont souvent observés.
  Dans les cas de formes chroniques, on observe des déficits proprioceptifs sur les quatre membres, plus marqué sur les postérieurs. Parfois quand l'atteinte est très chronique, les

déficits proprioceptifs peuvent être difficiles à mettre en évidence. Les manifestations douloureuses sont en générales plus discrètes. (45)
On a une perte de la proprioception sur les quatre membres, bien plus marquée sur les postérieurs. Parfois lorsque la condition est chronique, les déficits de proprioception peuvent être difficiles à mettre en évidence. Les réflexes médullaires sont augmentés sur les quatre membres. (193)

- **Evolution :** Aggravation progressive des symptômes. (41, 193)
- **Pronostic :** Il dépend de la durée d'évolution et de l'importance de la compression médullaire. Plus la compression est chronique et plus il y a de risque d'atrophie médullaire irréversible. Après prise en charge chirurgicale, on a dans 20% des cas récurrence des symptômes. On connaît mal le mécanisme entraînant la persistance des symptômes mais on suppose que l'effet « domino » est prépondérant. (45, 193)
- **Traitement :** Il est chirurgical. On peut envisager la seule mise en place d'un traitement médical et d'une cageothérapie sous certaines conditions. (41, 45)

Diagnostic (41, 45, 193)

- **Ante-mortem**
  - **Imagerie :** Possibilité de réaliser une myélographie (qui permet de réaliser des prises de vue en contrainte), un scanner ou un IRM (gold standard) de la moelle épinière cervicale : mise en évidence de la compression médullaire et des lésions médullaires secondaires si elles sont présentes.
  - **Analyse du LCS :** Pas d'anomalie.
  - **Test génétique : NON**

- **Post-mortem** (Absent)

J. Vacuolisation neuronale et dégénérescence spino-cérébelleuse

Synonyme

/

Dénomination anglo-saxonne

Neuronal vacuolation and spinocerebellar degeneration in Rottweilers dogs

Etiologie et pathogénie

La vacuolisation neuronale associée à une dégénérescence spino-cérébelleuse est une maladie dégénérative du système nerveux central dont l'étiologie n'est pas encore connue. Certains auteurs suspectent une anomalie au niveau du métabolisme intracellulaire neuronal. (43, 45)

Les caractéristiques principales de cette maladie sont la découverte à l'histopathologie du système nerveux central de vacuoles intra-neuronales et d'une nécrose axonale. Etonnamment, on retrouve au niveau du système nerveux périphérique une atteinte dégénérative du nerf laryngé récurrent entraînant une paralysie laryngée. (43, 45)

Epidémiologie (43, 45)

- **Races concernées :** Rottweiler.

- **Age d'apparition des symptômes :** Chez le Rottweiler les signes apparaissent entre 6 et 16 semaines après la naissance (le plus souvent autour de 2 mois).
- **Sexe :** /

Déterminisme génétique

- **Mode de transmission :** Non connu ce jour.
- **Locus atteint :** /
- **Mutation :** /

Expression clinique

- **Symptômes :** Les symptômes d'appels sont ceux d'une atteinte cérébelleuse (voir vestibulaire) avec une ataxie généralisée (plus sévère sur les membres postérieurs), une hypermétrie, un strabisme positionnel, des tremblements intentionnels de la tête et un nystagmus. Un cornage inspiratoire est également observé du fait de l'existence d'une paralysie laryngée. (43, 45)
  Les placers proprioceptifs sont normaux tout comme les réflexes médullaires.
  Dans certains cas, un dysfonctionnement pharyngé avec dysphagie et régurgitation a été mis en évidence. (43, 45)
  Certains des chiots atteints par cette maladie ont développé en même temps des anomalies oculaires congénitales (cataracte bilatérale juvénile et/ou persistance de la membrane pupillaire). (43, 45)
- **Evolution :** Aggravation rapide des symptômes sur quelques semaines. (43, 45)
- **Pronostic :** Mauvais. Les chiens atteints sont le plus souvent euthanasiés dans les 4 mois qui suivent l'apparition des symptômes du fait de leur gravité. (43, 45)
- **Traitement :** Il n'existe pas de traitement spécifique connu ce jour. (45)

Diagnostic (43, 45)

- **Ante-mortem**
  - **Imagerie :** Non décrit.
  - **Analyse du LCS :** Pas d'anomalie.
  - **Autres :**
    - Examen ophtalmologique : Recherche d'anomalie congénitale oculaire telle qu'une cataracte bilatérale juvénile ou une persistance de la membrane pupillaire. Evocateur si associée à des signes d'atteinte cérébelleuse.
    - Endoscopie laryngée : Paralysie laryngée. Non spécifique.
    - EMG : Signes en faveur d'une paralysie laryngée. Non spécifique.
  - **Test génétique : NON**

- **Post-mortem**
  - **Histologie :**
    - Vacuoles intra-cytoplasmiques neuronales retrouvée dans l'ensemble du système nerveux central (majoritairement dans le cervelet). Nécrose axonale affectant en premier lieu les cordons dorso-latéraux et ventro-médiaux de la moelle épinière cervicale et thoracique puis dans un second temps la moelle épinière lombaire, le cervelet et le tronc cérébral. Dégénérescence axonale wallérienne dans l'ensemble du système nerveux central.
    - Dégénérescence axonale au sein du nerf laryngé récurrent.

VI. Maladies inflammatoires du système nerveux central

A. Leuco-encéphalite nécrosante

Synonyme (45)

Encéphalite nécrosante du Yorkshire

Dénomination anglo-saxonne

Necrotizing encephalitis
Necrotizing leukoencephalitis

Etiologie et pathogénie

La « leuco-encéphalite nécrosante » (LEN) est une encéphalite nécrosante appartenant au groupe des encéphalites non infectieuses. Il est supposé que ce soit une maladie à médiation immunitaire. (45, 111)

Epidémiologie (45, 71, 111, 185)

- **Races concernées :** Dans un cadre général, cette maladie est retrouvée plus fréquemment chez les chiens de petites tailles. C'est le Yorkshire qui est la race la plus prédisposée à cette pathologie.
- **Age d'apparition des symptômes :** Chez le jeune adulte, en général entre 4 mois et 10 ans. C'est en moyenne vers 4,5 ans.
- **Sexe :** /

Déterminisme génétique

- **Mode de transmission :** Non connu ce jour.
- **Locus atteint :** /
- **Mutation :** /

Expression clinique

- **Symptômes :** On a une prédominance de signes d'une atteinte du prosencéphale avec léthargie, stupeur, crises d'épilepsie, déficits proprioceptifs, tourner en rond et amaurose … Il peut aussi être mis évidence une douleur cervicale. On retrouve aussi des signes d'atteintes du tronc cérébral (syndrome vestibulaire central) : ataxie, déficits proprioceptifs, nystagmus … (45, 71)
- **Evolution :** Aggravation des symptômes sur plusieurs mois. (45)
- **Pronostic :** Mauvais à sévère du fait de l'aggravation de la maladie avec le temps et de la mauvaise réponse des animaux aux traitements. Les chiens atteints meurent de cette maladie, qu'ils soient ou non traités. (45, 185)
- **Traitement :** Il est essentiellement médical et fait appel à des molécules immunosuppressives. Il convient aussi de traiter les crises d'épilepsies si elles sont présentes.

Diagnostic (45, 185)

- **Ante-mortem**
  - **Imagerie :** L'IRM de l'encéphale est l'examen de choix. Les lésions sont en générales asymétriques, multifocales au niveau du prosencéphale et touchent à la fois la substance grise et la substance blanche. Le scanner de l'encéphale peut aussi révéler les lésions mais il est moins sensible.
  - **Analyse du LCS :** Dans la plupart des cas le LCS est anormal mais il peut se révéler normal, en particulier chez les animaux sous corticothérapie. Les anomalies les plus souvent mise en évidence sont une pléiocytose, exclusivement ou presque à base de cellules mononuclées, associée à une concentration en protéine élevée.
  - **Test génétique : NON**

- **Post-mortem**
  - **Histologie :** Diagnostic de certitude. Mise en évidence de signes de méningo-encéphalite non suppurative et de lésions de nécrose bilatérales, asymétriques. Le degré de nécrose mis en évidence est fonction de la durée d'évolution et de la sévérité de la maladie.
  - **Examen nécropsique :** L'examen de l'encéphale à l'autopsie peut mettre en évidence des lésions de nécroses, avec cavitation, multifocales et asymétriques. Non spécifique.

B. Méningo-encéphalite nécrosante

Synonyme (45)

Encéphalite du Carlin ou du Bichon Maltais

Dénomination anglo-saxonne

Necrotizing encephalitis
Necrotizing meningoencephalitis
Necrotizing leukoencephalitis

Etiologie et pathogénie

La « méningo-encéphalite nécrosante » (MEN) est une encéphalite nécrosante appartement au groupe des encéphalites non infectieuses. Il est supposé que ce soit une maladie à médiation immunitaire. Dans le cas de la MEN, il a été mis en évidence la présence d'auto-anticorps dirigés contre certains antigènes des astrocytes et contre la GFAP. (45, 111)

Epidémiologie (45, 71, 111, 185)

- **Races concernées :** Dans un cadre général, cette maladie est retrouvée plus fréquemment chez les chiens de petites tailles. Le Carlin et le Bichon Maltais semblent être les races les plus prédisposées. On a aussi retrouvé cette maladie chez le Chihuahua, le Shih Tzu, le Papillon, le Pékinois, le Bouledogue Français et le Yorkshire.
- **Age d'apparition des symptômes :** Chez le jeune adulte, en général entre 3 mois et 7 ans. En moyenne vers 27,5 mois (environ 2 ans).
- **Sexe :** Il semble y avoir une prédisposition des femelles de robe fauve par rapport aux mâles de robe noire chez le Carlin.

Déterminisme génétique

- **Mode de transmission :** Non connu ce jour.
- **Locus atteint :** /
- **Mutation :** /

Expression clinique

- **Symptômes :** On a une prédominance de signes d'une atteinte du prosencéphale avec léthargie, stupeur, crises d'épilepsie, déficits proprioceptifs, tourner en rond et amaurose … Il peut aussi être mis évidence une douleur cervicale. (45, 71)
- **Evolution :** Assez rapide vers l'aggravation, c'est-à-dire status épilepticus ou coma en quelques semaines (forme aigue) à quelques mois (forme chronique). (45, 71)
- **Pronostic :** Mauvais à sévère du fait de l'aggravation de la maladie avec le temps et de la mauvaise réponse des animaux aux traitements. Les chiens atteints meurent de cette maladie, qu'ils soient ou non traités. (45, 185)
- **Traitement :** Il est essentiellement médical et fait appel à des molécules immunosuppressives. Il convient aussi de traiter les crises d'épilepsies si elles sont présentes.

Diagnostic (45, 185)

- **Ante-mortem**
  - **Imagerie :** L'IRM de l'encéphale est l'examen de choix. Les lésions sont en générales asymétriques, multifocales au niveau du prosencéphale et touchent à la fois la substance grise et la substance blanche. Le scanner peut aussi révéler les lésions mais il est moins sensible.
  - **Analyse du LCS :** Dans la plupart des cas le LCS est anormal mais il peut se révéler normal, en particulier chez les animaux sous corticothérapie. Les anomalies les plus souvent mise en évidence sont une pléiocytose, exclusivement ou presque à base de cellules mononuclées, associée à une concentration en protéine élevée.
  - **Test génétique : NON**

- **Post-mortem**
  - **Histologie :** Diagnostic de certitude. Mise en évidence de signes de méningo-encéphalite non suppurative et de lésions de nécrose bilatérales, asymétriques.
  - **Examen nécropsique :** L'examen de l'encéphale à l'autopsie peut permettre de mettre en évidence des lésions de nécrosiques, avec des cavitations, asymétriques et multifocales. Non spécifique.

C. Syndrome méningite-artérite répondant à l'administration de corticoïde

Synonyme (188)

« Méningite suppurative aseptique »
« Méningite neutrophilique »

Dénomination anglo-saxonne

SRMA (steroid responsive meningitis-arteritis)

Etiologie et pathogénie

La méningite répondant à l'administration de corticoïde est un désordre immunitaire systémique caractérisé par des lésions inflammatoires des leptoméninges et de l'ensemble des petites et moyennes artères de l'organisme qui répond à l'administration de corticoïdes. L'artérite est principalement retrouvée au niveau des leptoméninges (d'où l'expression clinique) mais peut aussi impliquer les petites et moyennes artères du cœur, de la thyroïde et du médiastin. Dans de plus rares cas, une encéphalite peut également être observée. (188, 189)

La pathogénie de cette maladie n'est pas connue. La présence de lymphocytes T activés chez les individus malades laisse penser à une à réponse suite à un contact avec un stimulus antigénique bien qu'aucun élément infectieux, aussi bactérien que viral, n'est jamais été mis en évidence. (188, 189)

Il existe deux formes à cette maladie :

- Une forme aigue, qui est la plus fréquemment rencontrée et dans laquelle l'inflammation méningée sera à l'origine des symptômes cliniques ;
- Une forme chronique le plus souvent due fait de la mise en place d'un traitement inadapté ou bien faisant suite à une rechute de la forme aigue. L'inflammation chronique méningée va entraîner une fibrose des méninges à l'origine
    - D'un mauvais écoulement du LCS et donc une hydrocéphalie (rare)
    - D'une ischémie cérébrale.

Epidémiologie (188, 189)

- **Races concernées :** Cette maladie peut être retrouvée chez toutes les races de chiens mais on note une prédisposition chez le Beagle, le Boxer, le Bouvier Bernois, le Braque de Weimar et le Nova Scotia Duck Tolling Retriever. Des formes familiales ont été décrites chez le Bouvier Bernois, le Boxer et le Braque de Weimar.
- **Age d'apparition des symptômes :** En général entre 4 et 18 mois mais on a décrit des cas pour lesquels l'âge d'apparition pouvait aller jusqu'à 7 ans.
- **Sexe :** /

Déterminisme génétique

- **Mode de transmission :** Non connu ce jour.
- **Locus atteint :** /
- **Mutation :** /

Expression clinique

- **Symptômes :** Dans la forme aigue de la maladie c'est la douleur qui est le symptôme prédominant : les animaux atteints présentent une hyperesthésie le long de la colonne vertébrale, une rigidité cervicale avec une forte résistance et douleur à la manipulation à la manipulation du cou, une démarche raide et une réticence à se déplacer. Les chiens peuvent être si douloureux que toute manipulation entraîne des manifestations douloureuses. Une hyperthermie importante est aussi mise en évidence. Des polyarthrites se rajoutent parfois au tableau clinique de méningite. (188, 189)
  Dans la forme chronique de la maladie on peut observer une ataxie, une parésie et d'autres symptômes neurologiques comme une absence de clignement à la menace, anisocorie et strabisme. (188, 189)

- **Evolution :** En début d'évolution de la maladie les symptômes peuvent évoluer par crise (apparaître et disparaître) ou s'installer de manière aigue sans amélioration spontanée. On observe un passage à la forme chronique en cas de rechute d'une forme aigue et/ou s'il y a eu mise en place d'un traitement inadéquat. Sans traitement les symptômes vont s'aggraver. (188, 189)
- **Pronostic :** Bon chez les animaux en phase aigue qui sont traités de manière adéquate, précocement et pendant une période suffisante. Sans ou avec un traitement inadapté on observe des rechutes. (188)
- **Traitement :** Le traitement est médical est fait appel à des molécules immunosuppressives. (45)

<u>Diagnostic</u> (188, 189)

- **Ante-mortem**
  - **Imagerie :** IRM de l'encéphale et de la moelle épinière cervicale qui peut mettre en évidence des signes de méningites (prise de contraste marqué et épaississement des méninges).
  - **Analyse du LCS :** Que se soit dans le cas de la forme aigue ou chronique, l'analyse du LCS va mettre en évidence une inflammation méningée avec une augmentation du taux de protéine et des IgA
    - Forme aigue : C'est l'examen complémentaire de choix, il est diagnostic s'il est réalisé avant la mise en place d'un traitement. Mise en évidence d'une pléiocytose neutrophilique très marquée.
    - Forme chronique : Le LCS est moins modifié et les anomalies sont moins spécifiques avec une population cellulaire plus hétérogène.
  - **Autres :**
    - ✓ Numération-formule : Leucocytose neutrophilique et taux de sédimentation des érythrocytes augmenté. Non spécifique.
    - ✓ Analyse biochimique : Concentration élevée en protéine de l'inflammation aigue comme la CRP presque toujours retrouvée et parfois de l'α2 globulines. Bien que non spécifique ces anomalies sont fortement évocatrices. Augmentation associée de la concentration en IgA dans le sérum.
    - ✓ Dosage Troponine I sanguine : Possible augmentation qui signe des lésions de myocardites associées.
  - **Test génétique : NON**

- **Post-mortem**
  - **Histologie :** Lésions retrouvées principalement au niveau des leptoméninges de la moelle épinière cervicale et dans une moindre mesure au niveau de l'encéphale. Assez évocateur.
    - Forme aigue : Mise en évidence d'une artérite nécrosante au niveau des artérioles, infiltration par les cellules de l'inflammation avec prédominance des neutrophiles (inflammation dite suppurée). Possible thrombose des artérioles et signes d'hémorragie.
    - Forme chronique : Mise en évidence d'un épaississement au niveau de l'intima des vaisseaux entrainant une sténose, une fibrose de l'adventice des vaisseaux, signe d'inflammation suppurée moins prononcés et toujours possibilités de thrombose.

D. Syndrome de tremblements répondant à l'administration de corticoïdes

Synonyme (45, 212)

/

Dénomination anglo-saxonne

Corticosteroid responsive tremor syndrome
White shaker dog syndrome
Little white shakers
Shaker dog disease

Etiologie et pathogénie

Le syndrome de tremblements répondant à l'administration de corticoïdes et un syndrome de tremblements généralisés idiopathique. (212)
On suspecte l'existence d'un processus à médiation inflammatoire du fait de la réponse au traitement corticoïde et de l'existence d'une concentration élevée en protéine dans un certain nombre de ponction de LCS réalisées sur des chiens malades. (212)
Certains auteurs proposent que cette maladie soit en fait une forme de cérébellite, qui serait elle-même une forme bénigne et localisée de méningo-encéphalite granulomateuse.

Epidémiologie (45, 212)

- **Races concernées :** Prédispositions des petites races de chiens de moins de 15 kg avec en particulier des petits chiens à robes blanches tel que le Bichons maltais et le West Highland White Terrier (d'où certaines dénomination de la maladie) mais aussi des chiens à robes colorée tel que le Shih-Tzu, le Yorkshire, le Beagle, l'Australian Silky Terrier et le Pinscher miniature.
- **Age d'apparition des symptômes :** Le plus souvent entre 5 mois et 3 ans d'âge. Ce sont les jeunes animaux de moins de 5 ans qui sont atteints.
- **Sexe :** /

Déterminisme génétique

- **Mode de transmission :** Non connu ce jour.
- **Locus atteint :** /
- **Mutation :** /

Expression clinique

- **Symptômes :** Les symptômes d'appels principaux sont des tremblements généralisés à l'ensemble du corps. Les autres signes de dysfonctionnement neurologique qui peuvent être rapportés sont ceux d'une atteinte cérébelleuse avec un clignement à la menace diminué, des tremblements intentionnels, une tête penchée, un nystagmus, des troubles de l'équilibre et une incapacité de se tenir debout avec des chutes. Enfin, dans certains cas on observe des crises d'épilepsie. (45, 212)
- **Evolution :** Installation aigue et aggravation rapide des symptômes. (212)
- **Pronostic :** Bon si un traitement adapté et de durée suffisante est mis en place. (45)

- **Traitement :** Le traitement est médical et à base de molécules immunosuppressives. En cas de crises d'épilepsie il convient de les traiter. (45)

Diagnostic (45, 212)

- **Ante-mortem**
  - **Imagerie :** Pas d'anomalie mise en évidence à l'IRM de l'encéphale.
  - **Analyse du LCS :** Pléiocytose minime à modérée (surtout des lymphocytes) et augmentation modérée du taux de protéine.
  - **Autres :**
    - ✓ Numération-formule : Le nombre de leucocytes est le plus souvent normal mais peut être légèrement augmenté.
  - **Test génétique : NON**

- **Post-mortem**
  - **Histologie :** Très peu décrit. Infiltration en région périvasculaire de lymphocytes dans le système nerveux central, en particulier au niveau du cervelet. Non spécifique.

VII. Maladies métaboliques du système nerveux central

A. Acidurie L-2-HG

Synonyme

/

Dénomination anglo-saxonne

L-2-hydroxyglutaric aciduria

Etiologie et pathogénie

L'acidurie L-2-hydroxyglutarique (L-2-HGA) est une maladie neuro-métabolique progressive et rare, caractérisée par une concentration importante en acide L-2-hydroxyglutarique dans le liquide cérébro-spinal, le plasma et l'urine. Le mécanisme par lequel la concentration élevée en acide L-2-HGA est responsable des lésions cérébrales n'est pas encore connu. Les lésions sont retrouvées principalement au sein de la substance grise de l'encéphale. Il faut cependant noter que la concentration en acide L-2-HGA n'est pas corrélée à la sévérité des signes cliniques. (3, 54, 163)

Epidémiologie (3, 54, 163, 173)

- **Races concernées :** Cette maladie est rencontrée presque exclusivement chez le Staffordshire Bull Terrier. Elle a aussi été décrite chez plus rarement chez le Yorkshire et West Highland White Terrier.
- **Age d'apparition des symptômes :** Dans la très grande majorité des cas ils apparaissent au cours de la première année de vie.
- **Sexe :** /

Déterminisme génétique (54, 173)

- **Mode de transmission :** Autosomique récessif chez le Staffordshire Bull Terrier et le Yorkshire.
- **Locus atteint :** Gène L2HGDH porté par le chromosome 8 pour les deux races citées précédemment.
- **Mutation :**
  - Staffordshire Bull Terrier : Substitution de 2 nucléotides en position 1297 et 1299, séparés par un T invariant, au niveau de l'exon 10.
  - Yorkshire : Substitution d'un A par un G en position 1 de l'exon 1.

Expression clinique

- **Symptômes :** L'apparition des signes cliniques peut se faire de façon aigue ou bien être plus ou moins insidieuse. On observe des crises d'épilepsies, une ataxie cérébelleuse avec une hypermétrie, des tremblements de la tête, des modifications du comportement comme des difficultés d'apprentissage ou de l'agressivité, des raideurs musculaires et une intolérance à l'effort. (3, 54, 163)
- **Evolution :** Aggravation lente.
- **Pronostic :** Réservé. (3, 45)
- **Traitement :** Il n'existe pas de traitement spécifique pour cette maladie. Si l'animal présente des crises d'épilepsies, il faut les traiter. (3, 45)

Diagnostic (3, 54, 173)

- **Ante-mortem**
  - **Imagerie :** IRM de l'encéphale. Les images sont assez caractéristiques mais non spécifique : lésions bilatérales, symétriques et diffuse au sein de la substance grise en particulier au niveau du thalamus, de l'hypothalamus, du tronc cérébral et du cervelet. Elles ne peuvent à elles seules certifier le diagnostic.
  - **Analyse du LCS :** Concentration en acide L-2-hydroxyglutarique et en lysine élevées. Spécifique.
  - **Autres :** Mesure de la concentration en acide L-2-hydroxyglutarique et en lysine dans l'urine et le plasma (élevée). Spécifique.
  - **Test génétique : OUI**

Tableau 27 : Liste des laboratoires fournissant un test génétique pour l'acidurie L-2-HG chez le chien

Races concernées	Laboratoires
Staffordshire Bull Terrier	Animal Health Trust (UK) http://www.aht.org.uk/cms-display/genetics_l2hga.html
	Genetic Technologies (Australia) http://www.animalnetwork.com.au/tests/index.php?testid=12
	University of Missouri – Animal Molecular Gentics Laboratory http://www.caninegeneticdiseases.net/DNAtests/TESTSnow.htm
	VetGen LLC http://www.vetgen.com/canine-l2hga.html

- **Post-mortem**
  - **Histologie :** Non spécifique. Lésions vacuolaires, principalement dans la substance grise.

B. Encéphalopathie nécrosante subaigüe

Synonyme (45)

Encéphalite nécrosante de Leigh

Dénomination anglo-saxonne

Subacute necrotizing encephalopathy

Etiologie et pathogénie

C'est une encéphalopathie non infectieuse, nécrosante, progressive et mortelle similaire au syndrome de Leigh chez l'homme. Cette pathologie est actuellement classée parmi les encéphalopathies d'origine mitochondriale. (32, 45, 194)

Epidémiologie (32, 45, 197, 198)

- **Races concernées :** Le Bouvier Australien, l'Alaskan Husky, le Yorkshire et l'American Staffordshire Bull Terrier.
- **Age d'apparition des symptômes :** Chez l'Alaskan Husky, le Yorkshire et le Bouvier Australien, c'est en général au cours de la première année de vie, entre 6 et 12 mois, mais on peut avoir une apparition plus tardive chez le jeune adulte. Dans le cas de l'American Staffordshire Bull Terrier l'apparition est beaucoup plus précoce, entre 2 et 3 mois.
- **Sexe : /**

Déterminisme génétique (32, 194)

- **Mode de transmission :** Non connu ce jour pour le Yorkshire et le Bouvier Australien. On suppose que le mode de transmission est autosomique récessif chez l'American Staffordshire Bull Terrier mais cela a été prouvé chez l'Alaskan Husky.
- **Locus atteint :** Chez l'Alaskan Husky : Gène SLC19A3.1 porté par le Chromosome 25. Ce gène code pour une protéine de transport de la thiamine
- **Mutation :** Chez l'Alaskan Husky : insertion de 4 paires de bases en position 624 et un SNP en position 625.

Expression clinique

- **Symptômes :** L'apparition des symptômes est le plus souvent aigue. Les signes cliniques dépendent de la localisation des lésions dans l'encéphale mais on observe en général des signes d'atteinte vestibulaire centrale associés à des signes d'une atteinte diffuse du prosencéphale. On observe en particulier des crises d'épilepsies et de l'ataxie avec hypermétrie. On peut aussi mettre en évidence des déficits proprioceptifs sur les 4 membres, des déficits visuels, un nystagmus, un strabisme, de la stupeur, une dysphagie, des tremblements de la tête, une hypoalgésie faciale et une tétraparésie. (32, 45, 194, 197, 198)
- **Evolution :** Rapide vers l'aggravation. (32, 45)
- **Pronostic :** Mauvais à sombre car c'est une maladie fatale. Les animaux atteints survivent en général entre 3 et 18 mois après l'apparition des symptômes. (45, 194, 19**7**)
- **Traitement :** Il n'existe pas de traitement à cette maladie. Il convient cependant de traiter les crises d'épilepsies si elles existent. (45)

Diagnostic (32, 45, 197, 198)

- **Ante-mortem**
  - **Imagerie :** La réalisation d'un scanner ou d'un IRM de l'encéphale, permet la visualisation de lésions caractéristiques, bilatérales et symétriques. Assez spécifique.
  - **Analyse du LCS :** Le plus souvent aucune anomalie n'est mise en évidence, en particulier chez l'Alaskan Husky. Chez les autres races on peut parfois mettre en évidence une pléiocytose, une concentration élevée en protéine et une concentration élevée en lactate.
  - **Autres :** Analyses sanguines, le plus souvent normales, en particulier chez l'Alaskan Husky. Chez les autres races, en particulier l'American Staffordshire Bull Terrier on peut mettre en évidence un taux élevé en lactates et un ratio lactate/pyruvate élevé.
  - **Test génétique : OUI**

Tableau 28 : Liste des laboratoires fournissant un test génétique pour l'encéphalopathie nécrosante subaigue chez le chien

Races concernées	Laboratoires
Alaskan Husky	Veterinary Genetics Laboratory https://www.vgl.ucdavis.edu/services/AlaskanHuskyEncephalopathy.php

- **Post-mortem**
  - **Histologie :** Spécifique. Lésions de vacuolisation bilatérales et symétriques, dont les localisations préférentielles varient en fonction de l'espèce atteinte.

VIII. Affections du système nerveux périphérique

A. Amyotrophie spinale

Synonyme (136)

Amyotrophie spinale canine héréditaire de l'épagneul breton
Abiotrophie neuronale héréditaire du swedish lapland

Dénomination anglo-saxonne

Spinal muscular atrophy

Etiologie et pathogénie

Les amyotrophies spinales sont un groupe de maladies, dont on l'étiologie est encore inconnue. Elles affectent les neurones moteurs qui présentent une dégénérescence prématurée.

Ce sont principalement les neurones moteurs périphériques, dont les corps cellulaires se situent dans la substance grise de la corne ventrale de la moelle épinière, qui sont touchés. Parfois l'affection progresse jusqu'à atteindre les neurones moteurs centraux localisés dans le noyau moteur du tronc cérébral. (45, 136)

Epidémiologie (45, 110, 136)

- **Races concernées :** L'Epagneul Breton, le Pointer Anglais, le Berger Allemand, le Rottweiler, le Briquet Griffon Vendéen, le Saluki, le Swedish Lapland et le Cairn Terrier.
- **Age d'apparition des symptômes :**
  - Epagneul breton : En fonction du statut allélique de l'animal, l'âge d'apparition de symptômes est variable.
    Les animaux homozygotes pour la mutation vont développer la forme précoce et sévère de la maladie pour laquelle les symptômes apparaissent vers l'âge de 6-8 semaines.
    Les animaux hétérozygotes sont séparés en deux groupes :
    - Ceux qui vont développer la forme intermédiaire de la maladie présenteront les premiers symptômes entre 6 mois et 1 an
    - Ceux qui développeront la forme chronique de la maladie présenteront les premiers symptômes plutôt entre l'âge de 1 et 2 ans.
  - Pointer Anglais : 4,5-6 mois.
  - Berger Allemand : 4 semaines.
  - Rottweiler : 1 mois.
  - Swedish Lapland : 5-7 semaines.
  - Pour les autres races, apparition des symptômes en général entre l'âge de 1 et 6 mois.
- **Sexe :** /

Déterminisme génétique (110, 136)

- **Mode de transmission :** Le caractère génétique de cette maladie n'a été prouvé que pour les races suivantes :
  - Epagneul Breton : Autosomique dominant.
  - Pointer Anglais et Swedish Lapland : Autosomique récessif.
- **Locus atteint :** /
- **Mutation :** /

Expression clinique

- **Symptômes :** Chez toutes les espèces prédisposées à cette affection on met en évidence une faiblesse musculaire progressive associée à une amyotrophie (du fait de la préservation du système nerveux sensitif, on n'observera pas d'ataxie). L'amyotrophie s'accompagne de fibrose musculaire responsable d'ankyloses articulaires. En fin de progression de la maladie, les réflexes médullaires disparaissent. (45, 136)
  Certaines races peuvent exprimer des signes d'atteinte du tronc cérébral avec dysphonie et régurgitations dues à la présence d'un mégaoesophage (Epagneul Breton, Pointer Anglais et Rottweiler). (45, 136)
- **Evolution :** (45, 110, 136)

Tableau 29 : Vitesse d'évolution de l'amyotrophie spinale en fonction del a race atteinte

	Vitesse d'aggravation des symptômes
Berger Allemand	Rapide sur quelques mois
Epagneul Breton	Forme précoce (homozygotes) : Rapide et sévère sur quelques mois
	Formes chroniques (hétérozygotes) : Lente sur plusieurs années
Pointer Anglais	Rapide sur quelques mois
Rottweiler	Très rapide sur quelques semaines
Swedish Lapland	Très rapide sur quelques semaines

- **Pronostic :** (45, 110, 136)

Tableau 30 : Pronostic de l'amytrophie spinale en fonction de la race atteinte

		Age moyen du décès (euthanasie ou non)
Berger Allemand	**Mauvais**	< 1 an
Epagneul Breton		Forme précoce : 4-5 mois
Pointer Anglais		1 an
Rottweiler		2-4 mois
Swedish Lapland		/
Epagneul Breton	**Assez bon**	Formes chronique et intermédiaire : Vie plus ou moins normale d'animal de compagnie pendant en moyenne 6-7 ans après l'apparition des symptômes

- **Traitement :** Il n'existe pas de traitement spécifique connu ce jour. (45)

Diagnostic (45, 136)

- **Ante-mortem**
  - **Imagerie :** Pas d'anomalie.
  - **Analyse du LCS :** Pas d'anomalie.
  - **Histologie :** Biopsie musculaire : Signes de dénervation musculaire limitée aux fibres de type I en début d'évolution. Variation de calibres des fibres musculaires. Non spécifique.
  - **Autres :**
    - Electromyographie (EMG) : Signes de dénervation musculaire. Non spécifique.
      - Ondes positives lentes et potentiels de fibrillation.
      - Absence d'anomalie à l'électroneurographie.
  - **Test génétique : NON**

- **Post-mortem**
  - **Histologie :** Lésions évocatrices retrouvées uniquement au niveau des neurones moteurs de la corne ventrale de la moelle épinière et du tronc cérébral : chromatolyse des neurones moteurs avec accumulation de neurofilaments anormalement orientés dans les cytoplasmes, axones sphéroïdes.

B. Axonopathie progressive du Boxer

Synonyme

/

Dénomination anglo-saxonne

Boxer dog progressive axonopathy

Etiologie et pathogénie

L'axonopathie progressive du Boxer se caractérise par des lésions axonales diffuses non spécifiques (neurones moteurs et sensitifs) du système nerveux central et périphérique. (28, 45, 73, 74)
La pathogénie de cette maladie n'est pas connue mais on suspecte un trouble du transport axonal à l'origine de l'accumulation de substrats et d'organites le long des axones conduisant secondairement à leur dégradation. (28, 45, 73, 74)
On pense que cette maladie est une axonopathie primaire conduisant à une démyélinisation secondaire.

Epidémiologie (28, 85)

- **Race concernée :** Boxer.

- **Age d'apparition des symptômes :** Le plus souvent entre l'âge de 2 et 3 mois, bien que dans certains cas cela puisse aller jusqu'à 6 mois.
- **Sexe : /**

Déterminisme génétique (28, 73

- **Mode de transmission :** Autosomique récessif.
- **Locus atteint :** /
- **Mutation :** /

Expression clinique

- **Symptômes :** Le symptôme d'appel de la maladie est l'ataxie : elle touche d'abord les membres pelviens, s'aggrave et peut finir par atteindre les membres thoraciques. On observe des déficits proprioceptifs sur les quatre membres, les réflexes médullaires sont diminués, sauf le réflexe de flexion qui est conservé. Le tonus musculaire est diminué mais on ne met pas en évidence d'amyotrophie. (28, 45, 73, 74)
  En fin d'évolution de la maladie on peut éventuellement observer des signes modérés d'atteinte cérébelleuse. (28, 45, 73, 74)
- **Evolution :** Aggravation de la maladie jusqu'à l'âge de 1-1,5 ans puis l'état de l'animal peut rester à peu près stable pendant plusieurs mois voir plusieurs années. Après cette période, l'état de l'animal peut de nouveau se dégrader. (28, 73, 74)
- **Pronostic :** Réservé à mauvais. Il est fonction du stade de gravité atteint et de l'existence ou non d'une nouvelle phase de dégradation après la première période de stabilisation. (28)
- **Traitement :** Il n'existe pas de traitement spécifique pour cette maladie connu ce jour. (45)

Diagnostic (28, 45, 73, 74)

Le diagnostic de certitude nécessite un diagnostic histologique. Les lésions doivent être retrouvées dans le système nerveux central et périphérique.

- **Ante-mortem**
  - **Imagerie :** Pas d'anomalie.
  - **Analyse du LCS :** Pas d'anomalie.
  - **Histologie :** Biopsie de nerf périphérique : Signes de dégénérescence axonale avec axones sphéroïdes, diminution du nombre de fibres myélinisées et anomalies de la gaine de myéline (vacuolisations, diminution de l'épaisseur de la gaine de myéline associée à un nombre important de nœuds de Ranvier surnuméraire, de taille variable).
  - **Autres :**
    - Electromyographie (EMG) : Signes en faveur d'une diminution du diamètre des fibres et d'une démyélinisation. Non spécifique.
      - Pas d'activités spontanées.
      - Diminution des vitesses de conduction motrice et sensitives.
      - Diminution de l'amplitude des potentiels évoqués avec augmentation de la latence de l'onde F.
  - **Test génétique : NON**

- **Post-mortem**
  - **Histologie :** Lésions évocatrices retrouvées au niveau de la moelle épinière et du tronc cérébral : On observe principalement des axones avec un aspect ballonné dit "sphéroïdes" au sein de certain noyaux du tronc cérébral et au sein de la substance blanche de la moelle épinière ainsi qu'une vacuolisation importante de ces cellules.

C. Complexe polyneuropathie avec paralysie laryngée

Synonyme

/

Dénomination anglo-saxonne

Laryngeal paralysis – polyneuropathy complex

Etiologie et pathogénie

Le complexe polyneuropathie avec paralysie laryngée est une forme particulière d'axonopathie distale sensorielle et motrice. Le mécanisme pathogénique de cette affection n'est pas connu. (28, 63, 116)

Epidémiologie (28, 63, 116)

- **Races concernées :** Rottweiler, Dalmatien, Montagne des Pyrénées.
- **Age d'apparition des symptômes :** Entre 2 et 3 mois chez le Rottweiler et entre 2 et 6 mois chez le Dalmatien et le Montagne des Pyrénées.
- **Sexe :** /

Déterminisme génétique (28, 63, 116)

- **Mode de transmission :** On suppose chez le Dalmatien et chez le Montagne des Pyrénées un mode de transmission autosomique récessif. Chez le Rottweiler, bien que l'on suspecte une origine génétique de la maladie, le mode de transmission n'a pas encore été mis en évidence.
- **Locus atteint :** /
- **Mutation :** /

Expression clinique

- **Symptômes :** Les premiers symptômes d'appels sont ceux d'une atteinte laryngée avec paralysie laryngée, le plus souvent bilatérale d'où (28, 63, 116) :
  - Une intolérance à l'effort,
  - Des modifications de la voix,
  - Un cornage marqué à l'inspiration,
  - Une dyspnée plus ou moins sévère.

  Du fait de l'atteinte des nerfs du pharynx et de l'œsophage, on retrouve un mégaoesophage (plus souvent chez le Dalmatien et le Montagne des Pyrénées que chez le Rottweiler) d'où de fréquentes régurgitations. La complication la plus fréquente de cette pathologie est donc la pneumonie par fausse déglutition qui peut conduire à la mort de l'animal. (28, 63, 116)

  Du fait de l'atteinte des nerfs de l'appareil locomoteur on observe une faiblesse généralisée ou tétraparésie (souvent plus marquée sur les membres postérieurs), une dysmétrie, des déficits proprioceptifs, une diminution des réflexes médullaires et une amyotrophie appendiculaires. Parfois une paralysie des nerfs de la face et de la langue peut être mise en évidence. (28, 63, 116)

  Chez les Rottweilers atteints, une cataracte bilatérale a très souvent été mise en évidence et dans les cas décrits chez ces trois races certains étaient sourds : On ne sait pas si ces découvertes cliniques sont associés à la polyneuropathie ou bien si ce sont des découvertes fortuites n'ayant aucun lien avec la pathologie étudiée ici. (28, 63, 116)
- **Evolution :** Aggravation rapide des symptômes sur quelques mois. Chez le Montagne des Pyrénées ce sont en particulier les régurgitations qui s'aggravent alors que les anomalies de démarche et les troubles laryngés ne s'aggravent que de façon modérée. (116)
- **Pronostic :** Mauvais. La mort survient le plus souvent au bout de quelques mois du fait de pneumonies par fausses déglutition. (28)
- **Traitement :** Il n'existe pas de traitement spécifique connu ce jour. (45)

Diagnostic (28, 63, 116)

- **Ante-mortem**
  - **Imagerie :** Radiographie du thorax pour la mise en évidence d'un mégaoesophage et d'une pneumonie par fausse déglutition. Non spécifique.
  - **Analyse du LCS :** Pas d'anomalie.
  - **Histologie :**
    - Biopsie musculaire (muscles laryngés et appendiculaires) : Images plus ou moins sévère d'atrophie neurogène. Non spécifique.
    - Biopsie de nerf périphérique : Images de dégénérescence axonale importante avec nécrose axonale et perte focale de myéline. C'est dans le nerf laryngé récurrent que les lésions sont le plus marquée et en particulier dans sa partie distale. Evocateur.
  - **Autres :**

- Electromyographie (EMG) : Signes de dénervation, de démyélinisation et de pertes axonales. Non spécifique.
    - Quantité modérée de potentiels de fibrillation et d'ondes positives lentes au sein des muscles appendiculaires distaux et laryngés.
    - Vitesse de conduction motrice normale à légèrement diminuée.
    - Potentiel évoqué moteur (PEM) : Diminution de l'amplitude sans dispersion.
- Laryngoscopie pour la mise en évidence de la paralysie laryngée.

- **Test génétique : NON**

- **Post-mortem** (Absent)

D. Hypoplasie du nerf optique

Synonyme

/

Dénomination anglo-saxonne

Optic nerve hypoplasia

Etiologie et pathogénie

L'hypoplasie du Nerf Optique est un trouble du développement, non progressif, de la rétine et du nerf optique, caractérisée par des troubles visuels plus ou moins sévères. (42, 45, 66)
Le mécanisme pathogénique de cette affection n'est pas bien connu mais on suppose des anomalies lors de la guidance des axones et des cellules rétiniennes ganglionnaires ou bien un développement anormal de la rétine et/ou de la papille optique. (42, 45, 66)
L'atteinte est en générale bilatérale.

Epidémiologie (42, 45)

- **Races concernées :** Shih-Tzus et Caniches nains.
- **Age d'apparition des symptômes :** Entre 9 semaines et 7 ans (une moyenne vers l'âge de 16 mois).
- **Sexe :** /

Déterminisme génétique (42, 45)

- **Mode de transmission :** Non connu ce jour. Suspicion de maladie à caractère héréditaire uniquement chez le Caniche nain.
- **Locus atteint :** /
- **Mutation :** /

Expression clinique

- **Symptômes :** Les symptômes d'appels sont des déficits visuels permanent plus ou moins sévères, qui peuvent aller jusqu'à la cécité totale. On observe aussi une mydriase et un réflexe pupillaire direct absent du/des côtés atteints. (42, 45, 66)

- **Evolution :** Symptômes stables, non progressifs. (42)
- **Pronostic :** Bon à réservé. Malgré l'atteinte oculaire les animaux atteints peuvent faire de très bons animaux de compagnie. (45)
- **Traitement :** Il n'existe pas de traitement spécifique connu ce jour.

Diagnostic (45)

- **Ante-mortem**
  - **Imagerie :** Pas d'anomalie.
  - **Analyse du LCS :** Pas d'anomalie.
  - **Autres :**
    - Examen ophtalmologique.
      - Evaluation de l'animal en déplacement.
      - Mydriase uni ou bilatérale. Réflexe pupillaire direct et indirect absents. Possible cataracte. Non spécifique.
      - Fond d'œil : Vaisseaux rétiniens tortueux et en faible nombre (diminués de moitié). Disque optique de taille diminué avec fosse centrale. Evocateur.
    - Electrorétinogramme (ERG) : Anomalie en faveur d'une atteinte rétinienne. Non spécifique mais évocateur.
  - **Test génétique : NON**

- **Post-mortem**
  - **Histologie :** Lésions retrouvées au niveau de la rétine et du nerf optique : Diminution du nombre de cellules rétiniennes ganglionnaires, amincissement de la couche des fibres optiques, extension des vaisseaux sanguins rétiniens périphériques au sein du vitré. Les cellules du ganglion rétinien sont rares à absentes. Dégénérescence plus ou moins marquée du nerf optique. Evocateur.

E. Neuropathie à axones géants du Berger Allemand

Synonyme

/

Dénomination anglo-saxonne

Giant axonal neuropathy of German Shepherds

Etiologie et pathogénie

La neuropathie à axones géants du Berger Allemand est une neuropathie à la fois centrale et périphérique mais dont l'expression clinique est uniquement périphérique. (28, 45)
Elle se caractérise par un gonflement de l'extrémité distale des axones des neurones moteurs et sensitifs qui conduit à la perte des axones et de la myéline qui leur est associée. (45)
Le mécanisme pathogénique de cette maladie n'est pas connu mais on suspecte une anomalie au niveau des mécanismes du transport axonal. (28, 45)

Epidémiologie (28, 45)

- **Race concernée :** Berger Allemand.

- **Age d'apparition des symptômes :** Vers l'âge de 15 mois.
- **Sexe :** /

Déterminisme génétique (45)

- **Mode de transmission :** Autosomique récessif.
- **Locus atteint :** /
- **Mutation :** /

Expression clinique

- **Symptômes :** Les symptômes d'appels sont une ataxie et une parésie des membres postérieurs associées à une plantigradie. Après plusieurs semaines à mois d'évolution, l'ataxie s'aggrave, est observée sur les quatre membres et l'animal devient tétraparétique. On met en évidence des déficits proprioceptifs sur les membres postérieurs et une diminution des réflexes médullaires. Une amyotrophie appendiculaire des muscles distaux est aussi observée. (28, 45)
  Dans les stades terminaux de la maladie, des troubles laryngés (cornage, modification de la voix, dyspnée), un mégaoesophage (d'où possible régurgitations et symptômes de pneumonie par fausse déglutition) et/ou une incontinence fécale ont été mis en évidence.
  Certains des animaux atteints présentent une modification de leur pelage qui devient frisé. (28, 45)
- **Evolution :** Aggravation rapide des symptômes sur plusieurs mois. (28, 45)
- **Pronostic :** Mauvais. Le mort survient souvent suite à une pneumonie par fausse déglutition ou bien du fait de la gravité des symptômes locomoteurs par euthanasie vers l'âge de 20-22 mois. (28, 45)
- **Traitement :** Il n'existe pas de traitement spécifique connu ce jour. (45)

Diagnostic (28, 45)

- **Ante-mortem**
  - **Imagerie :** IRM de l'encéphale : non décrit.
  - **Analyse du LCS :** Pas d'anomalie.
  - **Histologie :**
    - Biopsie musculaire : Signes d'atrophie neurogène. Non spécifique
    - Biopsie de nerf périphérique (à leur extrémité distale) : Mise en évidence d'axones dits géants, myélinisés ou non. Spécifique.
  - **Autres :**
    - Electromyographie (EMG) : Signes de dénervation musculaire, de démyélinisation et de pertes axonales. Non spécifique.
      - Activité électrique spontanée au sein des muscles appendiculaires distaux.
      - Vitesse de conduction motrice normale à légèrement diminuée.
      - Potentiel évoqué moteur (PEM) : Diminution de l'amplitude avec dispersion.
  - **Test génétique : NON**

- **Post-mortem**
  - **Histologie :** Lésions retrouvées au niveau du système nerveux central (en particulier moelle épinière, tronc cérébral et cervelet): Axones géants et axones présentant des renflements contenant des neurofilaments en quantité excessives. Spécifique.

Le diagnostic est définitif si on observe des lésions caractéristiques à la fois au niveau du système nerveux central et périphérique.

F. Neuropathie sensitive du Golden Retriever

Synonyme (89)

Neuropathie ataxique sensorielle héréditaire mitochondriale

Dénomination anglo-saxonne

Sensory ataxic neuropathy in Golden Retriever

Etiologie et pathogénie

La neuropathie sensitive du Golden Retriever est une maladie mitochondriale. Cette maladie est une axonopathie sensitive et motrice du système nerveux central et périphérique, affectant principalement les voies de la proprioception. Les neurones moteurs périphériques ne sont que très faiblement atteints dans cette maladie. (89, 90)

Bien que la mutation responsable de la maladie ait été identifiée, le mécanisme pathogénique reste encore inconnu. Chez les animaux atteints, il a cependant été mis en évidence une diminution de la production d'ATP et une diminution de l'activité enzymatique des complexes I et IV de phosphorylation oxydative. (89, 90)

Epidémiologie (89, 90)

- **Race concernée :** Golden Retriever.
- **Age d'apparition des symptômes :** Entre l'âge de 2 et 8 mois.
- **Sexe :** /

Déterminisme génétique (10, 89)

- **Mode de transmission :** Maladie mitochondriale, à transmission maternelle.
- **Locus atteint :** ADN mitochondrial, au niveau du gène *t*ARN^{tyr}.
- **Mutation :** Délétion d'un T en position 5304.

Expression clinique

- **Symptômes :** Les symptômes d'appels sont des troubles de démarche. En début d'évolution, les anomalies sont discrètes et ne sont pas prises en compte par les propriétaires qui pensent que leur chiot est juste maladroit. Les symptômes s'aggravent progressivement et l'ataxie et la dysmétrie deviennent évidentes. Les membres pelviens sont plus touchés que les membres thoraciques, avec une usure marquée des griffes des membres postérieurs. L'animal a une démarche mal assuré en particulier sur les sols glissants et les escaliers (il refuse parfois de se déplacer sur ce type de surface). (89, 90)
  Les placers proprioceptifs sont anormaux et les réflexes médullaires sont en général diminués. Le réflexe patellaire est très diminué voir complètement absent chez tous les animaux atteints alors que le réflexe de flexion sur les membres thoraciques est préservé.

On n'a pas d'atteinte des nerfs crâniens. On ne met pas en évidence d'hyper- ou d'hypoesthésie, ni d'amyotrophie. Il est souvent rapporté une incontinence urinaire et une incapacité à nager. (89, 90)

- **Evolution :** Apparition des symptômes de manière insidieuse puis aggravation très lente des symptômes sur plusieurs mois à plusieurs années. (89, 90)
- **Pronostic :** Réservé. Il dépend des individus car la gravité des symptômes est très variable. On sait que 50% des chiens atteints sont euthanasiés avant l'âge de 4 ans. (89, 90)
- **Traitement :** Il n'existe pas de traitement spécifique connu ce jour. (89)

Diagnostic (89)

- **Ante-mortem**
  - **Imagerie :** Pas d'anomalie.
  - **Analyse du LCS :** Pas d'anomalie.
  - **Histologie :** Biopsie de nerf périphérique : Dégénérescence wallérienne affectant principalement les fibres myélinisées de gros diamètre. Non spécifique.
  - **Autres :**
    - Electromyographie (EMG). Absence d'anomalie excepté la diminution de la vitesse de conduction sensitive. Assez spécifique.
  - **Test génétique : OUI**

Tableau 31 : Liste des laboratoires fournissant un test génétique pour la neuropathie sensitive du golden retriever

Races concernées	Laboratoires
Golden Retriever	Swedish University of Agricultura Sciences http://www.slu.se/en/departments/animalgenetics/about-the-department/hgenlabeng/dog/disease-tests/
	Paw Print Genetics https://www.pawprintgenetics.com/

- **Post-mortem**
  - **Histologie :** Lésions retrouvées au niveau du système nerveux central (principalement au niveau du faisceau gracile, du cordon latéral de la moelle épinière, du tronc cérébral et du cervelet) : dégénérescence modérée de la substance blanche, renflements multifocaux des gaines de myélines, « boutons » pré-synaptique, axones sphéroïdes, macrophages intra-tubulaires, astrocytose. Evocateur.

G. Neuropathie hypertrophique

Synonyme

/

Dénomination anglo-saxonne

Hypertrophic neuropathy

Etiologie et pathogénie

La neuropathie hypertrophique est due à une démyélinisation extensive du système nerveux périphérique. Les accès de démyélinisation suivi de re-myélinisation aboutissent à une hypertrophie importante des nerfs périphériques d'où le nom donné à cette maladie. (28, 45)
Le mécanisme pathogénique de cette maladie n'est pas connu mais on suspecte une anomalie de fonctionnement des cellules de Schwann qui deviendraient alors incapable de produire et de conserver la myéline. (28, 45)

Epidémiologie (28, 39, 45)

- **Race concernée :** Dogue du Tibet.
- **Age d'apparition des symptômes :** Entre l'âge de 7 et 12 semaines.
- **Sexe :** /

Déterminisme génétique (28, 45)

- **Mode de transmission :** Autosomique récessif.
- **Locus atteint :** /
- **Mutation :** /

Expression clinique

- **Symptômes :** Les premiers symptômes d'appels sont une faiblesse des membres pelviens, une plantigradie et une démarche anormale des postérieurs du fait de leur mobilisation simultanée (bunny-hopping). Les symptômes locomoteurs s'aggravent avec le temps et s'étendent aux membres thoraciques. Les réflexes médullaires et les placers proprioceptifs sont diminués à absents. Une amyotrophie est mise en évidence mais sa gravité est variable d'un individu à l'autre. (28, 39)
  Certains animaux présentent une paralysie laryngée (modification de la voix de l'animal, cornage et dyspnée). (28, 39)
- **Evolution :** Aggravation très rapide des symptômes. En 1 à 2 semaines, les chiots sont incapables de se tenir debout et de se déplacer. (28, 39)
- **Pronostic :** Réservé. Après 4 à 6 semaines certains chiots récupèrent assez de force pour de nouveau pouvoir se déplacer : des signes de faiblesses persistent mais ces font alors d'acceptables animaux de compagnie. Si cela n'est pas le cas, les chiots atteints sont euthanasiés du fait de la gravité des symptômes. (28, 39)
- **Traitement :** Il n'existe pas de traitement spécifique connu ce jour. (45)

Diagnostic (28, 39)

- **Ante-mortem**
  - **Imagerie :** Pas d'anomalie.
  - **Analyse du LCS :** Pas d'anomalie.
  - **Histologie :**
    - Biopsie musculaire : Signes d'atrophie neurogène. Non spécifique.
    - Biopsie de nerf périphérique : Diminution du nombre de fibres myélinisées, augmentation de la quantité de collagène endoneural et augmentation du nombre de cellules de Schwann autour des axones possédant une très fine couche de myéline résiduelle.
  - **Autres :**

- Electromyographie (EMG) : Signes de dénervation musculaire et de démyélinisation. Non spécifique.
  - Activité spontanée avec potentiel de fibrillation, ondes positives lentes.
  - Diminution des vitesses de conduction motrice et sensitive, de plus en plus marquée au fur et à mesure de l'évolution de la maladie. Puis association de cette anomalie avec une diminution de l'amplitude.

- **Test génétique : NON**

- **Post-mortem** (Absent)

H. Neuropathie sensitive du Pointer

Synonyme (28, 139)

Mutilation acrale
Neuropathie sensitive héréditaire canine

Dénomination anglo-saxonne

Sensory neuropathy of Pointer dogs – Acral mutilation

Etiologie et pathogénie

La neuropathie sensitive du Pointer est une neuropathie affectant uniquement les voies sensitives, en particulier les voies de la nociception.
On met en évidence dans cette maladie une dégénérescence des neurones nociceptifs ainsi une diminution de la concentration en un neurotransmetteur nociceptif appelé la substance P. De ce fait, l'animal n'est pas capable de ressentir la douleur, notamment au niveau de ses extrémités ce qui conduit à une automutilation. (28, 45, 139)

Epidémiologie (28, 40, 45, 139)

- **Races concernées :** Pointer Anglais, Braque Allemand à poils courts, English Springer Spaniel et Pointer Tchécoslovaque à poils courts.
- **Age d'apparition des symptômes :** Avant l'âge de 1 an, avec un pic d'apparition des symptômes vers l'âge de 4 mois.
- **Sexe :** /

Déterminisme génétique (45, 139)

- **Mode de transmission :** Autosomique récessif chez le Pointer Anglais et le Pointer Tchécoslovaque à poils courts. Ce mode de transmission est seulement supposé chez le Braque Allemand à poils courts et le Springer Spaniel.
- **Locus atteint :** /
- **Mutation :** /

Expression clinique

- **Symptômes :** Les symptômes observés sont dus à une perte de la sensibilité douloureuse au niveau de l'extrémité distale des membres : principalement au niveau des doigts mais cela peut remonter jusqu'au carpe/tarse. Les chiens atteints commencent soudainement à lécher

et mordiller les doigts et les griffes ce qui conduit à des lésions comme un érythème, des ulcérations, un périonyxis, des pertes de griffes, des subluxations, des fractures indolores, des ostéomyélites et/ou des auto-amputations (en général de doigts). Toutes les pattes de l'animal ne sont pas forcément atteintes avec la même gravité. Malgré les mutilations auto-infligées, le chien peut se déplacer, courir, sans signes d'inconfort, de douleur, ni de boiteries. La proprioception consciente et les réflexes médullaires sont normaux. (28, 40, 45, 139)

Figure 33 : Lésion érythémateuse et ulcérative sur un doigt chez un Pointer atteint de neuropathie sensitive

- **Evolution :** Aggravation plus ou moins rapides des lésions secondaires auto-infligées. (28)
- **Pronostic :** Mauvais. La sévérité des lésions et l'absence de traitement conduit souvent à l'euthanasie des animaux à un jeune âge. (28, 45)
- **Traitement :** Il n'existe pas de traitement spécifique connu ce jour. Il convient de réaliser des soins de plaies et de traiter toutes les complications existantes (ex : réparation de fractures, traitement des ostéomyélites). (45)

Diagnostic (28, 40)

- **Ante-mortem**
  - **Imagerie :** Radiographie des membres pour la mise en évidence de fractures, de (sub)luxations et/ou d'ostéomyélites secondaires.
  - **Analyse du LCS :** Pas d'anomalie.
  - **Histologie :** Biopsie de nerf périphérique : Dégénérescence de fibres myélinisées ou non. Non spécifique.
  - **Autres :**
    - Electromyographie (EMG) : Sans anomalie.
  - **Test génétique : OUI**

Tableau 32 : Liste des laboratoires fournissant un test génétique pour la neuropathie sensitive du pointer

Races concernées	Laboratoires
Pointer Anglais / Braque Allemand / English Springer Spaniel	Antagène http://www.antagene.com/fr

***** Certains des laboratoires mentionnés ci dessus n'ont validés leur test que pour certaines des races concernées. Il convient de bien vérifier sur le site internet de chaque laboratoire si le test est validé pour la race que vous souhaitez tester.

Remarque : Le test proposé actuellement par Antagène© ne permet pas d'identifier une mutation mais de dire si l'animal est à risque ou non de développer la maladie. Une étude est en cours au

CNRS de Rennes (Equipe de Catherine André) pour identifier le ou les gènes responsables de la maladie.

- **Post-mortem**
  - **Histologie :** Lésions évocatrices retrouvées au niveau :
    - Des ganglions spinaux avec atteinte principale des neurones sensitifs primaires qui apparaissent moins épais avec un corps cellulaire désorganisé (vacuoles et chromatolyse). Ce sont surtout les fibres de gros calibres qui sont atteintes et meurent, entraînant une plus faible densité de fibres myélinisées. L'espace interstitiel entre ces dernières est rempli de fibres de collagène non structurées.
    - Du faisceau dorso-latéral de la moelle épinière avec diminution de la densité cellulaire (en particulier atteinte des fibres de gros diamètre myélinisées).
  - **Autres :**
    - Mesure de la concentration de la de substance P dans la moelle épinière au niveau du fascicule dorso-latéral : diminution à absence. Spécifique.

I. Neuropathie sensitive du Teckel à poils longs

Synonyme

/

Dénomination anglo-saxonne

Sensory neuropathy of long-haired Dachshunds

Etiologie et pathogénie

La neuropathie sensitive du Teckel est une axonopathie centrale et périphérique distale affectant les neurones sensitifs ainsi que ceux du système nerveux autonome. Cela conduit à la perte de la sensibilité douloureuse en particulier en région distale des membres. (45)

Epidémiologie (28, 45, 50)

- **Races concernées :** Teckel à poils longs (cas sporadiques chez le Jack Russell Terrier et le Border Collie).
- **Age d'apparition des symptômes :** Vers l'âge de 8 à 12 semaines.
- **Sexe :** /

Déterminisme génétique (28, 45, 50)

- **Mode de transmission :** Supposé autosomique récessif.
- **Locus atteint :** /
- **Mutation :** /

Expression clinique

- **Symptômes :** Les symptômes d'appels sont d'une part des troubles locomoteurs de type ataxie modérée et d'autre part des signes liés à la perte de la sensibilité douloureuse : lésions d'automutilations en particulier au niveau des pattes (mais possibilité de lésions dans

d'autres zones comme par exemple l'appareil génital) avec érythème, ulcérations, périonyxis, pertes de griffes, subluxations, fractures indolores, ostéomyélites et/ou auto-amputations.
On met en évidence chez les animaux atteints des déficits proprioceptifs (souvent plus sévères au niveau des membres pelviens), des réflexes médullaires diminués à absents et très souvent une incontinence urinaire. (28, 45, 50)

- **Evolution :** Aggravation assez rapide des symptômes. (28, 45)
- **Pronostic :** Mauvais. (28, 45)
- **Traitement :** Il n'existe pas de traitement spécifique connu ce jour. Il convient de réaliser des soins de plaies et de traiter toutes les complications existantes (exemples : réparation de fractures, traitement des ostéomyélites).

Diagnostic (28, 50)

- **Ante-mortem**
  - **Imagerie :** Pas d'anomalie.
  - **Analyse du LCS :** Pas d'anomalie.
  - **Histologie :** Biopsie de nerf sensitif : Images d'axonopathie périphérique distale avec diminution importante du diamètre des fibres myélinisées (plus sévère en région distale), diminution modérée du nombre de fibres myélinisées et images de démyélinisation et re-myélinisation para-nodale. Assez caractéristique.
    - **Autres :**
      - Electromyographie (EMG). Absence d'anomalie excepté la diminution de la vitesse de conduction sensitive. Assez spécifique.
    - **Test génétique : NON**

- **Post-mortem**
  - **Histologie :** Lésions retrouvées au niveau du système nerveux central (en particulier au niveau du faisceau gracile de la moelle épinière), similaires à celles retrouvées au niveau des nerfs périphériques mais moins sévères. Perte de fibres myélinisées puis au stade plus avancé de fibres non myélinisées, présence de quelques axones sphéroïdes.

J. Paralysie laryngée

Synonyme

/

Dénomination anglo-saxonne

Laryngeal paralysis

Etiologie et pathogénie

La paralysie laryngée chez le chien est due à une atteinte du ou des nerfs laryngés et peut donc être uni- ou bilatérale. Elle est connue sous trois formes (25) :

- Une forme héréditaire pour laquelle le mécanisme pathogénique n'est pas bien connu et pour laquelle on met en évidence dégénérescence axonale au sein du ou des nerfs laryngés.
- Une forme acquise idiopathique pour laquelle l'étiologie et le mécanisme pathogénique n'est pas connu.
- Et une forme acquise qui peut être due à un traumatisme, une tumeur … Nous n'étudierons pas cette forme ici.

Epidémiologie (25, 28, 45)

- **Races concernées :**
  - Dans le cas de la forme héréditaire = Bouviers des Flandres et Husky de Sibérie avec les croisés Husky qui ont les yeux bleus et une tête blanche tachetée. On suspecte cette forme de la maladie chez les Bulls Terriers et les Berger Blanc Suisse
  - Dans le cas de la forme acquise idiopathique = Prédisposition chez les chiens de grandes races comme le Labrador Retriever, le Saint Bernard, le Lévrier Afghan, le Setter Irlandais … Mais tout type de race peut-être atteinte.
- **Age d'apparition des symptômes :**
  - Dans le cas de la forme héréditaire = Avant l'âge d'un an, entre 4 et 6 mois le plus souvent dans le cas du Bouvier des Flandres.
  - Dans le cas de la forme acquise idiopathique = le plus souvent apparition chez les animaux de plus de 7 ans.
- **Sexe :** Les mâles sont trois fois plus atteints que les femelles, aussi bien dans le cas de la forme héréditaire que de la forme acquise.

Déterminisme génétique (25, 28)

- **Mode de transmission :** Chez le Bouvier des Flandres atteint de la forme héréditaire on a démontré un mode de transmission autosomique dominant. Le mode de transmission n'a pas été mis en évidence chez les Husky de Sibérie et leurs croisements atteints par la forme héréditaire. Pour toutes les autres races citées précédemment le mode de transmission n'est pas connu.
- **Locus atteint :** /
- **Mutation :** /

Expression clinique

- **Symptômes :** En début d'évolution de la maladie les symptômes d'appels sont une modification de la voix, de la toux et des vomissements. Avec le temps il y a aggravation des symptômes et apparition d'une détresse respiratoire caractérisée par une tachypnée, une intolérance à l'effort, du cornage à l'inspiration et une dyspnée inspiratoire. Lorsque l'animal est stressé on peut même observer une cyanose des muqueuses et un animal qui chute. (25, 28, 45)
- **Evolution :** Aggravation des symptômes plus ou moins rapide. Dans la forme acquise idiopathique de la maladie l'aggravation des symptômes est plus lente que dans la forme héréditaire. (25, 45)
- **Pronostic :** Mauvais à réservé en l'absence de prise en charge chirurgicale. Il va dépendre de la bilatéralité ou non de l'affection, du degré d'exercice auquel est soumis l'animal et des complications présentes, en particulier les pneumonies par fausses déglutitions. (28)
- **Traitement :** Il est chirurgical. (45)

Diagnostic (25, 45)

Lors du diagnostic d'une paralysie laryngée héréditaire/idiopathique, on doit chercher à exclure les autres causes de paralysies laryngées acquises.

Le diagnostic de routine de la paralysie laryngée passe par la laryngoscopie et l'EMG et non pas par les biopsies.

- **Ante-mortem**
  - **Imagerie :** Radiographies thoraciques pour la mise en évidence des pneumonies par fausses déglutitions.
  - **Analyse du LCS :** Pas d'anomalie.
  - **Histologie :**
    - Biopsie de muscle crico-aryténoïdien : Signes d'atrophie neurogène avec atrophie angulaire des fibres musculaire avec quelques hypertrophies. Evocateur.
    - Biopsie de nerf laryngé : Fragmentation axonale, chambres de digestions au sein des gaines de myéline, fibrose endoneurale et prolifération des cellules de Schwann le long des nerfs. Signes de dégénérescence wallérienne. Evocateur.
  - **Autres :**
    - Laryngoscopie pour la mise en évidence de la paralysie laryngée. Gold standard. Spécifique.
    - Electromyographie (EMG): Signes de dénervation des muscles crico-aryténoïdiens. Spécifiques.
      - Potentiels de fibrillation, ondes positives lentes et décharges complexes répétitives.
      - Possible diminution de la vitesse de conduction des nerfs laryngés.
  - **Test génétique: NON**

- **Post-mortem** (Absent)

K. Polyneuropathie distale sensorielle et motrice du Rottweiler

Synonyme

/

Dénomination anglo-saxonne

Rottweiler distal sensorimotor polyneuropathy

Etiologie et pathogénie

La polyneuropathie distale sensorielle et motrice du Rottweiler est due à une atteinte des neurones périphériques à la fois sensitifs et moteurs mais pour laquelle les symptômes sont uniquement le reflet de l'atteinte des neurones moteurs. (18, 28, 43, 45)
Le mécanisme pathogénique de cette affection n'est pas connu. Certains auteurs ont supposé un mécanisme auto-immun du fait de la réponse de certains individus aux corticoïdes. (18, 28, 43, 45)

Cette polyneuropathie est caractérisée par des lésions de nécrose des axones des neurones périphérique à la fois sensitifs et moteurs et de démyélinisation sans signes d'inflammation, qui sont plus sévères dans les parties distales des axones. Il semblerait que les lésions soient aussi plus sévères au niveau des neurones moteurs par rapport aux neurones sensitifs. (18, 28, 43, 45)

Epidémiologie (28, 43, 45)

- **Race concernée :** Rottweiler.
- **Age d'apparition des symptômes :** Chez le jeune adulte entre 1,5 et 4 ans.

- **Sexe :** /

Déterminisme génétique (28)

- **Mode de transmission :** Suspicion d'un support génétique, non déterminé ce jour.
- **Locus atteint :** /
- **Mutation :** /

Expression clinique

- **Symptômes :** Les symptômes d'appels sont une paraparésie évoluant vers une tétraparésie, une plantigradie (entraînant un dandinement), une amyotrophie de la partie distale des membres associée à une hypotonie ainsi qu'une diminution des réflexes médullaires. (18, 28, 43)
- **Evolution :** Aggravation lente des symptômes, sur un an voir plus. Dans de très rares cas on a observé une apparition aigue des symptômes. (18, 28, 43)
- **Pronostic :** Mauvais. Les animaux sont en général euthanasiés lorsque les symptômes deviennent trop graves et empêchent l'animal de vivre une vie correcte d'animal de compagnie. (28, 45)
- **Traitement :** Il n'existe pas de traitement spécifique. Certains animaux répondent bien, mais transitoirement, à un traitement immunosuppresseur.

Diagnostic (28, 43)

- **Ante-mortem**
  - **Imagerie :** Pas d'anomalie.
  - **Analyse du LCS :** Pas d'anomalie.
  - **Histologie :**
    - Biopsie musculaire (préférer les muscles distaux des membres): Variation de calibre des fibres musculaires (hypertrophie de certaines fibres et atrophie pour d'autres). Les fibres atrophiées sont initialement des fibres de type II. Non spécifique.
    - Biopsie de nerf périphérique (préférer l'extrémité distale des nerfs) : Nécrose axonale, diminution du nombre de fibres de gros diamètres myélinisées, amincissement de la gaine de myéline des autres fibres, légère infiltration par des macrophages. Non spécifique.
  - **Autres :**
    - Electromyographie (EMG) : Non spécifique.
      - Potentiel de fibrillation et ondes positives lentes retrouvées en particulier au niveau des muscles distaux des membres (en dessous du coude/genou).
      - Mesure de la vitesse de conduction motrice : normale à diminuée.
  - **Test génétique : NON**

- **Post-mortem** (Absent)

L. Polyneuropathie héréditaire du Greyhound

Synonyme

/

Dénomination anglo-saxonne

Inherited polyneuropathy in Greyhound

Etiologie et pathogénie

La polyneuropathie héréditaire du Greyhound est une polyneuropathie mixte c'est-à-dire qui touche à la fois les neurones sensitifs et les motoneurones. (49)

Cette maladie fait suite à une mutation sur le gène NDRG1 qui code pour une protéine cytoplasmique impliquée dans la réponse au stress cellulaire, la croissance cellulaire, la différentiation et les réponses hormonales. Cela fait de cette maladie un modèle canin de la maladie de Charcot-Marie-Tooth de type 4D. (49)

Epidémiologie (49)

- **Races concernées :** Greyhound.
- **Age d'apparition des symptômes :** Entre l'âge de 3 et 9 mois.
- **Sexe :** /

Déterminisme génétique (49)

- **Mode de transmission :** Autosomique récessif.
- **Locus atteint :** Gène NDRG1 porté par le Chromosome 13.
- **Mutation :** Délétion de 10 paires de bases (de la 1080 à 1089) au niveau de l'exon 15 du gène.

Expression clinique

- **Symptômes :** Au départ, les symptômes d'appels sont une intolérance à l'effort et des difficultés locomotrices modérées. Une amyotrophie sévère (en particulier des muscles appendiculaires distaux), une ataxie des quatre membres, une tétraparésie et une dysphonie associée à un cornage inspiratoire vont s'installer progressivement. Après la réalisation d'un effort, l'animal peut trembler puis s'effondrer (collapsus). En fin d'évolution on met en évidence des déficits proprioceptifs et une diminution des réflexes médullaires. Les nerfs crâniens ne semblent affectés qu'aux stades terminaux de la maladie. Il a parfois été observé une parésie des muscles intercostaux et du diaphragme conduisant à une détresse respiratoire. (49)
- **Evolution :** Aggravation rapide des symptômes sur plusieurs mois. (49)
- **Pronostic :** Mauvais. Les chiens atteints ne vivent en général pas plus de 10 mois après l'apparition des signes cliniques : Ils sont soit euthanasiés du fait de la gravité de symptômes soit ils meurent d'une insuffisance respiratoire du fait de l'atteinte du nerf phrénique et/ou du nerf laryngé. (49)
- **Traitement :** Il n'existe pas de traitement spécifique connu ce jour.

Diagnostic (49)

- **Ante-mortem**
  - **Imagerie :** Pas d'anomalie.
  - **Analyse du LCS :** Pas d'anomalie.
  - **Histologie :**
    - Biopsie de nerf périphérique : Diminution du nombre de fibres myélinisées, fibrose endoneurale, œdème sous périneural. Non spécifique.
    - Biopsie de muscle appendiculaire : Signes d'atrophie neurogène avec atrophie des fibres musculaires, signes occasionnels de nécrose, noyaux pycnotique avec image de phagocytose, accumulation de lipides au sein du pérymysium. Non spécifique.
  - **Autres :**
    - Electromyographie (EMG) : Non spécifique.
      - Potentiels de fibrillation, ondes positives lentes.
      - Diminution des vitesses de conduction motrice et sensitive.
  - **Test génétique : OUI**

Tableau 33 : Liste des laboratoires fournissant un test génétique pour la polyneuropathie hérédiraire du greyhound

Races concernées	Laboratoires
Greyhound	Laboklin http://www.laboklin.de/pages/php/news.php?lang=en
	Paw Print Genetics https://www.pawprintgenetics.com/
	Van Haeringen http://www.vhlgenetics.com/
	Vetnostic http://www.vetnostic.com/
	MyDogDNA http://www.mydogdna.com/
	Optigen http://www.optigen.com/
	VetGenn http://www.vetgen.com/

- **Post-mortem** (Absent)

M. Polyneuropathie héréditaire du Léonberg

Synonyme

/

Dénomination anglo-saxonne

Inherited polyneuropathy of Leonberger dogs

Etiologie et pathogénie

La polyneuropathie héréditaire du Léonberg est une maladie dégénérative du système nerveux périphérique. Son mécanisme pathogénique n'est pas connu mais elle ressemble à la maladie de Charcot-Marie-Tooth décrite chez l'homme. (91)

Epidémiologie (28, 91, 172)

- **Race concernée :** Léonberg, Saint Bernard et Italian Spinone.
- **Age d'apparition des symptômes :** Principalement entre l'âge de 1 et 3 ans pour le Léonberg et le Saint Bernard. Il existe quelques cas décrits avec un âge d'apparition de la maladie plus tardif (cela peut aller jusqu'à l'âge de 9 ans). Dans le cas de l'Italian Spinone, les symptômes apparaissent chez l'adulte entre 8 et 10 ans.
- **Sexe :** Les mâles semblent être plus atteints, plus précocement et plus sévèrement que les femelles.

Déterminisme génétique (28, 91, 172)

- **Mode de transmission :** Encore aujourd'hui il n'y a pas de consensus. Une étude américaine suppose fortement un mode de transmission récessif lié au chromosome X (avec des ambigüités quand à la pénétrance de ce caractère) alors que des études européennes sont plutôt en faveur d'un mode de transmission autosomique récessif. Des études récentes posent l'hypothèse que le phénotype de cette maladie puisse être modifié par des gènes portés par les autosomes.
- **Locus atteint :** Gène LPN1 chez le Léonberg et le Saint Bernard (pas pour l'Italian Spinone).
- **Mutation :** Non rapportée dans la littérature.

Remarque : La mutation portée par le gène LPN1 n'explique que 1/3 des cas de polyneuropathies chez le Léonberg et le Saint Bernard. Les 2/3 de cas restants sont probablement dus à d'autres mutations qui n'ont pas encore été mises en évidence.

Remarque : Dans les cas où la mutation sur le gène LPN1 à été mise en évidence :
- Les individus homozygotes développeront la maladie avant l'âge de 3 ans ;
- Alors que les individus hétérozygotes développeront une forme de la maladie moins sévère, en général à un âge plus tardif.

Expression clinique

- **Symptômes :** Les symptômes se manifestent tout d'abord par une atteinte locomotrice avec une faiblesse musculaire, une intolérance à l'effort, une amyotrophie des muscles distaux des membres, une démarche anormale des postérieurs avec une hypermétrie et parfois des tremblements. Les réflexes médullaires sont diminués. En fin d'évolution, dans les cas les plus sévères, les animaux peuvent devenir tétraplégiques. (28, 172)
  On met aussi en évidence des signes d'atteinte du pharynx/larynx avec des mouvements pharyngés (dysphagie possible) et laryngés (cornage, dyspnée, intolérance à l'effort et modification de la voix) qui sont diminués à absents. Ce sont parfois ces symptômes qui sont le motif de consultation. (28, 172)
  Dans de plus rare cas on met en évidence une atteinte de certains nerfs crâniens (en particulier paralysie du nerf facial). (28, 172)
- **Evolution :** Les symptômes s'aggravent avec le temps mais la vitesse d'évolution est variable en fonction des individus. (28, 45)

- **Pronostic :** Mauvais. Les animaux atteints meurent en général des conséquences de pneumonies par fausses déglutitions. (28, 45)
- **Traitement :** Il n'existe pas de traitement spécifique connu ce jour. Il peut être nécessaire chez certain individu, de traiter chirurgicalement une paralysie laryngée et de gérer médicalement un mégaoesophage. (45)

Diagnostic (28, 172)

- **Ante-mortem**
  - **Imagerie :** Radiographie du thorax pour la mise en évidence d'un mégaoesophage et d'une pneumonie par fausse déglutition. Non spécifique.
  - **Analyse du LCS :** Pas d'anomalie.
  - **Histologie :**
    - Biopsie musculaire : Signes d'atrophie neurogène. Non spécifique.
    - Biopsie de nerf périphérique (en particulier nerf fibulaire) : Diminution du nombre de fibres myélinisées, diminution du diamètre axonal, fibrose de l'endonèvre et œdème sous périneural. Non spécifique.
  - **Autres :**
    - Electromyographie (EMG) : Signes en faveur d'une dénervation. Non spécifique.
      - Potentiels de fibrillation.
      - Diminution des vitesses de conductions motrices pouvant aller jusqu'à un bloc de conduction complet.
      - Diminution des potentiels évoqués moteurs (PEM)
  - **Test génétique : OUI**

Tableau 34 : Liste des laboratoires fournissant un test génétique pour la polyneuropathie héréditaire du léonberg

Races concernées	Laboratoires
Léonberg / Saint Bernard	University of Minnesota – Veterinary Diagnostics Laboratory http://www.vdl.umn.edu/

- **Post-mortem** (Absent)

N. Polyneuropathie hypomyélinisante du Golden Retriever

Synonyme

/

Dénomination anglo-saxonne

Golden Retriever hypomyelinating polyneuropathy

Etiologie et pathogénie

La polyneuropathie hypomyélinisante du Golden Retriever est une maladie dans laquelle on met en évidence une hypomyélinisation sévère et localisée du système nerveux périphérique. Le mécanisme pathogénique de cette maladie n'est pas connu avec certitude mais on suppose une anomalie de fonctionnement des cellules de Schwann ou bien à une anomalie de l'interaction entre les cellules de Schwann et les axones. (17, 28)

Epidémiologie (17, 28, 45)

- **Race concernée :** Golden Retriever.
- **Age d'apparition des symptômes :** Vers l'âge de 5-7 semaines.
- **Sexe :** /

Déterminisme génétique (17)

- **Mode de transmission :** Suspicion de maladie héréditaire.
- **Locus atteint :** /
- **Mutation :** /

Expression clinique

- **Symptômes :** Les symptômes se manifestent par une ataxie et une parésie des membres pelviens. Les chiots atteints présentent une atrophie des muscles pelviens et une posture accroupie. Lors de la marche on met en évidence un mouvement de circumduction des membres pelviens et lors de la course, une démarche de « buuny-hopping » avec la mobilisation simultanée des deux postérieurs. (17, 28)
  Les réflexes médullaires sont diminués à absents au niveau des membres pelviens (ils le sont parfois aussi au niveau des membres thoraciques). (17, 28)
- **Evolution :** Pas d'aggravation, ni de rémission des symptômes observées deux ans après leur apparition. (28, 45)
- **Pronostic :** Favorable. Malgré les symptômes, les animaux atteints font en général de bons animaux de compagnie. (45)
- **Traitement :** Il n'existe pas de traitement spécifique connu ce jour. (28, 45)

Diagnostic (17, 28)

- **Ante-mortem**
  - **Imagerie :** Pas d'anomalie.
  - **Analyse du LCS :** Pas d'anomalie.
  - **Histologie :**
    - Biopsie de nerf périphérique : Faible nombre d'axones myélinisés. Si la gaine de myéline est présente elle est anormalement fine. Assez caractéristique.
    - Biopsie musculaire : Variation du calibre des fibres musculaires. Non spécifique.
  - **Autres :**
    - Electromyographie (EMG) *:* Non spécifique.
      - Rares activités spontanées au niveau des membres pelviens.
      - Mesure de la vitesse de conduction motrice diminuée à absente.
  - **Test génétique : NON**

- **Post-mortem** (Absent)

O. Polyneuropathie motrice du Dogue Allemand

Synonyme (16, 81)

Polyneuropathie périphérique distale chez le Dogue Allemand
Polyneuropathie symétrique distale chez le Dogue Allemand

Dénomination anglo-saxonne

Great Dane distal sensorimotor polyneuropathy

Etiologie et pathogénie
La polyneuropathie motrice du Dogue Allemand est une polyneuropathie généralisée et symétrique qui atteint préférentiellement l'extrémité distale des nerfs moteurs. On observe aussi une atteinte des neurones sensitifs et du système nerveux autonome. La cause de cette maladie n'est pas connue. (16, 28, 45, 81)

Epidémiologie (16, 28, 45, 81)

- **Race concernée :** Dogue Allemand.
- **Age d'apparition des symptômes :** Entre l'âge de 1 et 5 ans.
- **Sexe :** /

Déterminisme génétique (28)

- **Mode de transmission :** Suspicion d'une origine génétique.
- **Locus atteint :** /
- **Mutation :** /

Expression clinique

- **Symptômes :** Les symptômes d'appels sont une paraparésie, avec une absence de flexion du jarret et hyperflexion compensatrice de la hanche, d'où une démarche sautillante de l'animal. Les symptômes s'aggravent avec le temps et évoluent vers une tétraparésie puis une tétraplégie. On met en évidence des déficits proprioceptifs, une disparition progressive des réflexes médullaires et une amyotrophie bilatérale et symétrique des muscles de la tête et des muscles distaux (situés distalement à l'articulation du grasset et du coude). (16, 28, 81)
- **Evolution :** Aggravation rapide des symptômes. En 1 mois l'animal est en décubitus permanent et n'est plus capable de se déplacer. (28)
- **Pronostic :** Mauvais. Les animaux sont en général euthanasiés très rapidement après l'apparition des symptômes du fait de leur gravité.
- **Traitement :** Il n'existe pas de traitement spécifique connu ce jour. (45)

Diagnostic (16, 28, 81)

- **Ante-mortem**
  - **Imagerie :** Pas d'anomalie.
  - **Analyse du LCS :** Pas d'anomalie.
  - **Histologie :**
    - Biopsie musculaire : Inégalité de calibre (atrophie angulaire et hypertrophie) des fibres musculaires de types I et II. Lésions plus sévères au niveau des muscles distaux des membres. Non spécifique.
    - Biopsie de nerf périphérique (en particulier dans leur partie distale) : Lésions retrouvées surtout au niveau des fibres motrices avec diminution du nombre de fibres de gros diamètre myélinisées, prolifération des cellules de Schwanns.
  - **Autres :**

- Electromyographie (EMG) : Non spécifique.
    - Potentiels de fibrillation et ondes positives lentes au sein des muscles distaux des membres.
    - Diminution de la vitesse de conduction nerveuse motrice.
    - Potentiel évoqué moteur (PEM) absent au sein des muscles distaux des membres.

- **Test génétique : NON**

- **Post-mortem** (Absent)

P. Polyneuropathies héréditaire et idiopathique des Malamutes d'Alaska

Synonyme

/

Dénomination anglo-saxonne

Hereditary or Idiopathic polyneuropathy of Alaskan Malamutes

Etiologie et pathogénie

La polyneuropathie héréditaire (PNH) et la polyneuropathie idiopathique (PNI) des Malamutes d'Alaska sont deux polyneuropathies sensitivo-motrices généralisées. Dans les deux cas on met en évidence une dégénérescence des neurones moteurs et sensitifs périphériques (le système nerveux central n'est jamais atteint). (19, 28)

Dans le cas de la polyneuropathie idiopathique les lésions atteignent principalement la partie distale des axones alors que dans le cas de la polyneuropathie héréditaire les lésions sont retrouvées à tous les niveaux des fibres nerveuses. (19, 28)

Ces deux pathologies sont abordées ensemble car leur clinique est très proche.

Epidémiologie (19, 28, 151)

- **Races concernées :** Malamutes d'Alaska d'origine Norvégienne dans le cas de la PNH et d'origine américaine dans le cas de la PNI.
- **Age d'apparition des symptômes :** Entre l'âge de 10 et 18 mois environ.
- **Sexe :** /

Déterminisme génétique (19, 23, 28, 151)

- **Mode de transmission :** Dans le cas de la PNH on a un mode de transmission autosomique récessif a été déterminé. Dans le cas de la PNI des études avaient proposé un mode de transmission autosomique récessif mais celui-ci à été remis en question récemment. A présent des études sont en faveur d'un mode de transmission de type polygénique, sans avoir pu déterminer le nombre de gènes qui seraient impliqués.
- **Locus atteint :** Gène NDRG1, porté par le chromosome 13, pour la PNH.
- **Mutation :** Dans le cadre de la PNH il y a une substitution d'un G par T au niveau de l'exon 4 du gène.

Expression clinique

- **Symptômes :** Aussi bien dans la PNH que dans la PNI, les symptômes d'appels sont une paraparésie, une intolérance à l'effort (avec possibilité de syncopes) et une démarche de « bunny hopping » lorsqu'ils courent du fait de la mobilisation simultanée des deux postérieurs. Les symptômes s'aggravent progressivement conduisant à une tétraparésie. Les animaux atteints sont alors incapables de rester debout. (19, 23, 28, 151)
  On met aussi en évidence une amyotrophie (en particulier au niveau distal des membres lors de PNI), une diminution des réflexes médullaires et de déficits proprioceptifs. (19, 23, 28, 151)
  Lors de PNI on observe une hyperesthésie para-spinale ou appendiculaire alors que lors de PNH, l'hyperesthésie est plus rarement observée et se situe le plus souvent au niveau des pattes. (19, 23, 28, 151)
  Lors de PNH on observe très fréquemment de la toux, une modification de la voix, une dyspnée, des régurgitations associées à un mégaoesophage. Les signes de paralysie laryngée sont possibles lors de PNI. (19, 23, 28, 151)
- **Evolution :**
  - PNH : Aggravation des symptômes puis si l'animal n'est pas euthanasié on peut observer une amélioration plus ou moins importante des signes cliniques, après plusieurs semaines, et ce en l'absence de traitement.
  - PNI : Aggravation des symptômes. (19, 28, 151)
- **Pronostic :** Il est réservé à favorable dans le cas de la PNH et mauvais dans le cas de la PNI. (19, 28, 151)
- **Traitement :** Il n'existe pas de traitement spécifique connu ce jour. (45)

Diagnostic (19, 45, 151)

- **Ante-mortem**
  - **Imagerie :** Pas d'anomalie.
  - **Analyse du LCS :** Pas d'anomalie.
  - **Histologie :**
    - Biopsie musculaire : Nécrose des fibres musculaires avec atrophie angulaire préférentielle des fibres de type II et hypertrophie des fibres de type I, infiltration par du tissus fibreux. Non spécifique.
    - Biopsie de nerf périphérique : Dégénérescence et/ou démyélinisation neuronale, nécrose axonale, prolifération des cellules de Schwann, infiltration macrophagiques et fibrose endoneurale modérée. Signes de re-myélinisation avec gaine de myéline trop fine comparée au diamètre axonal. Dans le cas de la PNI les lésions sont plus marquées en région distale des nerfs.
  - **Autres :**
    - Electromyographie (EMG) : Non spécifique.
      - Activités spontanées, potentiels de fibrillations, ondes positives lentes.
      - Vitesse de conduction nerveuse motrice légèrement diminuée.
      - Potentiel évoqué moteur (PEM) : Diminution de l'amplitude.
  - **Test génétique : OUI**

Tableau 35 : Liste des laboratoires fournissant un test génétique pour les polyneuropathies héréditaire et idiopathique des malamutes d'alaska

Races concernées	Laboratoires
Malamute d'Alaska	MyDogDNA http://www.mydogdna.com/
	University of Copenhagen, Animal Genetics Laboratory minnaj@sund.ku.dk
	Laboklin http://www.laboklin.de/pages/php/news.php?lang=en
	University of Minnesota – Veterinary Diagnostics Laboratory http://www.vdl.umn.edu/

- **Post-mortem** (Absent)

Q. Surdité congénitale

Synonyme

/

Dénomination anglo-saxonne

Congenital sensorineural deafness

Etiologie et pathogénie

La surdité neurosensorielle apparait lorsqu'il y a des dommages au niveau des cellules ciliées, de la strie vasculaire (ou absence de mélanocytes fonctionnels au sein de la strie vasculaire), des neurones afférents de la cochlée ou des voies auditives au sein du système nerveux central. (182)

La présentation clinique la plus fréquence de surdité neurosensorielle est la surdité congénitale héréditaire. Cependant il existe des formes de surdité neurosensorielle congénitale qui ne sont pas héréditaire. (182)

La surdité neurosensorielle peut être de trois types en fonction des lésions (179, 182) :

- ✓ Morphogénétique : lorsqu'il existe des anomalies structurales résultant de mutations intervenant précocement lors du développement des structures de l'oreille interne. Ce type est rare ;
- ✓ Neuro-épithéliale : ce type de surdité apparait à la fin du développement de la cochlée (vers 3-4 semaines d'âge) et est du à une dégénérescence des cellules ciliées. Dans ce cas là, la strie vasculaire et la membrane de Reissner sont normales jusqu'aux stades terminaux de la maladie. On met souvent en évidence un syndrome vestibulaire associé. La surdité est totale et bilatérale dans la très grande majorité des cas. Le mécanisme d'apparition n'est pas connu mais il est à caractère héréditaire chez certaines races ;
- ✓ Cochléo-sacculaire : ce type de surdité apparait aussi à la fin du développement de la cochlée mais résulte de la dégénérescence de la strie vasculaire. Cela aboutit à une concentration élevée en potassium dans l'endolymphe ce qui conduit par la suite à la destruction des cellules ciliées de la cochlée et de la membrane de Reissner. Cette dégénérescence de la strie vasculaire est le plus souvent associée à une absence des mélanocytes au sein de la strie vasculaire. Les mélanocytes sont indispensables au maintient de la strie vasculaire. C'est

cette connexion entre les mélanocytes et la fonction cochléaire qui pourrait expliquer le lien entre surdité et absence de pigmentation chez certaines races. Les types de pigmentation qui semblent liées à la surdité chez le chien sont les yeux bleus, la robe Merle et la robe Blanche (allèles récessifs du gène Piebald). La surdité peut dans ce cas être unilatérale ou bilatérale mais est toujours totale dans la ou les oreilles atteintes.

Epidémiologie (44, 148, 179, 182)

- **Races concernées :** La surdité neurosensorielle congénitale (héréditaire mais aussi acquise) est retrouvée chez environ 80 races de chiens. Dans cet article on se contentera d'expliciter les prédispositions raciales de la surdité neurosensorielle congénitale ET héréditaire.
  - Surdité neurosensorielle congénitale de type neuro-épithéliale : prédisposition du Doberman et de certaines lignées de Pointer Anglais.
  - Surdité neurosensorielle congénitale de type cochléo-sacculaire : prédisposition du Chien Léopard Catahoula (prévalence de 63%), du Dalmatien (prévalence de 16 à 30%), du Australian Stumpy Tail Cattle Dog (prévalence de 17,8%), du Jack Russell (prévalence de 16%), du Bouvier Australien (prévalence de 14,5%), du Bull Terrier (prévalence de 11%), du Setter Anglais (prévalence de 8%), du Cocker Anglais (prévalence de 7%), du Border Collie (prévalence de 2,4%) mais aussi du Berger Australien, du Dogue Argentin … Ce sont les animaux à robe Merle ou blanche qui sont prédisposés. Ces animaux ont très souvent en plus les yeux bleus, du fait de leur pigmentation particulière.

Tableau 36 : Races de chiens pour lesquelles des cas de surdité congénitale ont été rapportés

Races de chiens pour lesquelles on a rapporté des cas de surdité neurosensorielle congénitale		
Akita Inu	Chihuahua	Pinscher
American Staffordshire Terrier	Chow-chow	Pit Bull
Australian Cattle dog	Cocker	Pointer Anglais
Beagle	Colley	Presa Canario
Berger des Shetland	Coton de Tuléar	Puli
Berger Allemand	Dalmatien	Rhodesian Ridgeback
Berger Australien	Dogue Allemand	Rat Terrier
Berger Belge	Dogue Argentin	Rottweiler
Bichon Frisé	Epagneul Breton	Saint Bernard
Bichon Havanais	Epagneul Japonais	Samoyède
Bichon Maltais	Epagneul Tibétain	Schnauzer
Bobtail	Esquimau Américain	Scottish Terrier
Border Collie	Foxhound	Sealyham Terrier
Borzoï	Fox Terrier	Setter Anglais
Boston Terrier	Greyhound	Shih Tzu
Bouledogue Américain	Husky	Shropshire Terrier
Bouledogue Anglais	Ibizan Hound	Springer Spaniel
Bouledogue Français	Italian Greyhound	Sussex Spaniel
Bouvier Australien	Jack Russell Terrier	Teckel tricolore
Boxer	Kuvasz	Terrier Irlandais à poil doux
Braque Allemand à Poils courts	Labrador Retriever	Terrier Tibétain
Bull Terrier	Landseer	Toy Fox Terrier
Caniche nain et toy	Löwchen	Walker American Foxhound
Cardigan Welsh Corgi	Mongrel	West Highland White Terrier

Catalan Sheperd	Montagne des Pyrénées	Whippet
Cavalier King Charles	Norwegian Dunkerhound	Yorkshire
Chien Chinois à crête	Nova Scotia Duck Tolling Retriever	
Chien de Berger Islandais	Papillon	
Chien de Canaan	Parson Russell Terrier	
Chien Léopard de Catahoula	Perro de carea Leonés	

- **Age d'apparition des symptômes :** Vers 3-4 semaines d'âge dans le cas de la surdité neurosensorielle congénitale héréditaire.
- **Sexe :** /

Déterminisme génétique (148, 179, 182)

- **Mode de transmission :**
  - Doberman et Pointer : Autosomique récessif.
  - Australian Stumpy Tail Cattle Dog : Suspicion d'un mode de transmission autosomique récessif.
  - Dalmatien : de nombreuses études ont été menées sans pouvoir mettre en évidence avec certitude un mode de transmission. Dans la plupart des cas, la surdité est associée à un gène récessif majeur, non lié à la couleur de la robe ou à la pigmentation.
- **Locus atteint :** Dans le cas de l'Australian Stumpy Tail Cattle Dog, on suppose que le où les gènes responsables de la surdité sont localisés sur le chromosome 10 (gène candidat : Sox10).
- **Mutation :** /

Expression clinique

- **Symptômes :** Les symptômes d'appels chez les chiots sourds sont des troubles du comportement, plus ou moins apparents. Les sourds bilatéraux ne sont souvent pas détectés par les propriétaires parce qu'ils imitent le comportement des autres chiots de la portée. Ce sont souvent des chiots très attentifs à leur environnement. Ils sont cependant plus difficiles à éduquer. Les sourds unilatéraux présentent des difficultés à localiser l'origine d'un son mais ils finissent souvent par s'adapter. (182)
  Dans le cas de la surdité congénitale chez le Doberman et le Pointer on peut mettre en évidence des signes d'atteintes vestibulaires : tête penchée, ataxie dissymétrique, nystagmus … (182)
- **Evolution :** Nulle. Pas de possibilité d'aggravation ou de rémission. (182)
- **Pronostic :** Il est bon, les animaux atteints pouvant faire de très bons animaux de compagnie. (182)
- **Traitement :** Il n'existe pas de traitement spécifique connu ce jour. (182)

Diagnostic (44, 179, 182)

- **Ante-mortem**
  - **Imagerie :** Pas d'anomalie.
  - **Analyse du LCS :** Pas d'anomalie.
  - **Histologie :** Pas d'anomalie.
  - **Autres :**
    - PEA ou Potentiels évoqués auditifs. Réalisable dès 5 semaines mais idéalement à partir de 8 semaines. Spécifique.

- **Test génétique : NON**

- **Post-mortem** (Absent)

IX. Myopathies

A. Collapsus induit par l'exercice

Synonyme

/

Dénomination anglo-saxonne

Exercise induced collapse (EIC)

Etiologie et pathogénie

La mutation responsable de cette maladie affecte le gène DNM1 codant pour la dynamine 1, une enzyme, nécessaire au recyclage des vésicules synaptiques en particulier lors de stimulation neuronale à haute fréquence. La mutation affecte cette enzyme et lui empêche de remplir complètement son rôle. Lorsque la mutation est présente à l'état homozygote, la protéine mutée ne permet pas un recyclage suffisant des vésicules synaptiques lorsqu'un effort est intense ce qui conduit à de l'incoordination puis au collapsus. Lorsque la mutation est présente à l'état hétérozygote, on suppose cette fois ci que la protéine mutée conserve une activité suffisante pour permettre à l'animal d'avoir une activité physique modérée. (127)

Epidémiologie (127, 144, 169)

- **Races concernées :** Labrador Retriever (aussi bien noir, fauve que chocolat), Chesapeake Bay Retriever, Curly-coated retriever et Boykin Spaniel (il semblerait que l'on ait retrouvé cette maladie chez le Pembroke Welsh Corgi).
- **Age d'apparition des symptômes :** Dès que l'animal atteint est soumis à un exercice trop important. Cela peut donc arriver tout au long de la vie de l'animal. Plus de 95% des chiens atteints présentent leur première « crise » avant 4 ans.
- **Sexe :** /

Déterminisme génétique (127, 169, 184)

- **Mode de transmission :** Autosomique récessif.
- **Locus atteint :** Gène DNM1 porté par le chromosome 9.
- **Mutation :** Mutation faux sens, par transversion d'un G en T en position 767 de l'exon 6 du gène.

Expression clinique

- **Symptômes :** Les animaux atteints sont en général bien conformés, athlétiques, très dynamique et joueur. Ils sont tout à faire normaux lorsqu'ils sont au repos. Ils peuvent supporter un exercice léger à modéré mais après 5-20 minutes d'exercice intense ils développent une ataxie assez sévère (en général plus prononcée sur les postérieurs), une

paraparésie flasque non douloureuse suivie d'un collapsus. La perte du réflexe patellaire est caractéristique et si les signes cliniques touchent les antérieurs ont pourra aussi mettre en évidence la perte des réflexes médullaires sur les antérieurs. Après 15 à 30 minutes de repos le chien atteint est à nouveau capable de se déplacer normalement. Pendant la crise on peut mettre en évidence une augmentation drastique de la température de l'animal, pouvant aller jusqu'à 41,5°C. (127, 144, 169)

- **Evolution :** Maladie non progressive. (144)
- **Pronostic :** C'est une maladie pour laquelle le pronostic est assez bon si des mesures hygiéniques sont mises en place : il convient d'arrêter toutes formes d'activités trop intenses (entrainement ou compétition) et d'arrêter le jeu lorsque des signes d'ataxie sont mis en évidence. Il convient d'être prudent car plusieurs chiens sont morts pendant l'exercice intense auquel ils étaient soumis du fait d'une hyperthermie trop importante. (127, 144, 169)
- **Traitement :** Il n'existe pas de traitement spécifique connu ce jour. Il convient d'éviter d'imposer à l'animal un exercice trop important. (169)

Diagnostic (127, 184)

Le diagnostic de collapsus induit par l'exercice était un diagnostique d'exclusion des autres causes d'intolérance à l'effort et de collapsus. Actuellement il est possible de réaliser un diagnostic définitif du fait de l'existence d'un test génétique.

- **Ante-mortem**
  - **Imagerie :** Absence d'anomalie.
  - **Analyse du LCS :** Absence d'anomalie
  - **Histologie :** Absence d'anomalie mise en évidence sur les biopsies musculaires.
  - **Test génétique : OUI**

Tableau 37 : Liste des laboratoires fournissant un test génétique pour le collapasus induit par l'exercice chez le chien

Races concernées	Laboratoires*
Labrador Retriever / Chesapeake Bay Retriever / Curly-Coated Retriever / Boykin Spaniel	Laboklin http://www.laboklin.de/pages/php/news.php?lang=fr
	Genindexe http://www.genindexe.com/html/canins.php
	University of Minnesota - Veterinary Diagnostic Laboratory http://www.vdl.umn.edu/ourservices/canineneuromuscular/eic/home.html
	Van Haeringen http://www.vhlgenetics.com/en-us/home.aspx

* Certains des laboratoires mentionnés ci dessus n'ont validés leur test que pour certaines des races concernées. Il convient de bien vérifier sur le site internet de chaque laboratoire si le test est validé pour la race que vous souhaitez tester.

- **Post-mortem** (Absent)

B. Dermatomyosite

Synonyme

/

Dénomination anglo-saxonne

Dermatomyositis

Etiologie et pathogénie

C'est une maladie de la peau et des muscles. On suppose que c'est une maladie auto-immune médiée par des lymphocytes T mais pour laquelle l'allergène en cause est inconnu. Le mécanisme d'apparition des lésions est encore incertain mais on suppose un mécanisme d'hypersensibilité de type III affectant les artérioles. On observe des lésions de vascularites chez les individus atteints, une augmentation de la concentration en complexes immuns circulants, une atrophie folliculaire ainsi qu'une dégénérescence épithéliale, folliculaire et épidermique. La vascularite observée, probablement due à des complexes immuns, serait vraisemblablement responsable d'une ischémie tissulaire. (27, 45)

Epidémiologie (14, 27, 45, 75)

- **Races concernées :** Colley (et les races apparentées), Berger des Shetland et Beauceron dans le cas de la forme génétique. Des formes sporadiques ont été observées dans d'autres races telles que: Pembroke Welsh Corgi, Bouvier Australien, Chow-chow, Berger Allemand et Labrador.
- **Age d'apparition des symptômes :** Entre 1 et 4 mois pour les symptômes cutanés. Les signes d'atteintes musculaires, quand ils sont présents, apparaissent après les symptômes cutanés, plutôt vers 4-5 mois.
- **Sexe :** /

Déterminisme génétique (27, 45)

- **Mode de transmission :** Suspicion de mode autosomique dominant avec une pénétrance incomplète chez le Colley. Non déterminé chez le Berger des Shetland et le Beauceron.
- **Locus atteint :** Des études ont suggérées que le locus responsable de la dermatomyosite chez le Berger des Shetland serait localisé sur le chromosome 35.
- **Mutation :** /

Expression clinique

- **Symptômes :** Les symptômes sont variables d'un individu à l'autre : certains animaux ne présentant que des signes cutanés, d'autres que des signes musculaires, et d'autre encore une association de signes musculaires et de signes cutanés. (14, 27, 45)
  Les lésions cutanés sont non prurigineuses et sont un érythème, une alopécie, des éruptions vésiculeuses et des ulcérations. Elles prédominent au niveau de la tête, notamment au niveau du museau, des lèvres et de l'extrémité des pavillons auriculaires. Parfois, des lésions peuvent être retrouvées au niveau des saillies osseuses comme le bout de la queue, les coudes, les carpes, les jarrets, les doigts et le sternum. Elles n'ont pas tendance à se généraliser. (14, 27, 45)
  Les signes musculaires consistent en une faiblesse, une raideur de la démarche, une amyotrophie en particulier des muscles masticateurs, une intolérance à l'effort, une dysphagie et un mégaoesophage (pouvant être à l'origine de bronchopneumonie par fausse déglutition). Ils sont d'intensité variable. Ils sont, assez souvent, peu prononcés voir inapparents chez le Berger des Shetland. (14, 27, 45)

Figure 34 : Lésions périoculaires et de l'extrémité des pavillons auriculaires chez un beauceron atteint de dermatomyosite

Figure 35 : Lésions cutanées au niveau des extrémités osseuses des membres postérieurs chez un chien atteint de Dermatomyosite

- **Evolution :** En général, les symptômes oscillent entre des phases de poussées avec aggravation et des phases de rémission mais on n'observe jamais de disparition totale. Il semblerait que les lésions cutanées s'aggraveraient lors de période de stress pour l'animal comme par exemple l'œstrus. (27, 45, 75)
- **Pronostic :** Bon dans la plupart des cas, parfois même sans traitement. Lorsque ce sont les symptômes cutanés qui prédominent, même s'ils sont sévères, une prise en charge adéquate rend le pronostic plutôt bon. Si ce sont les symptômes musculaires qui prédominent, qu'ils sont sévères et lorsqu'ils se compliquent de fausses déglutitions, le pronostic est alors plus réservé. (27, 45, 75)
- **Traitement :** Possibilité de traitement médical. L'utilisation de soins topiques sur les lésions s'avère bénéfique. (45, 75)

Diagnostic (27, 45, 75)

- **Ante-mortem**
  - **Imagerie :** Pas d'anomalie.
  - **Analyse du LCS :** Pas d'anomalie.

- **Histologie :**
  - ✓ Biopsie cutanée avec en particulier une dermatite d'interface lymphocytaire, une atrophie folliculaire, une vasculopathie, une fibrose dermique modérée à sévère.
  - ✓ Biopsie musculaire compatible avec l'évolution d'une myosite : avec signe de nécrose musculaire multifocale et infiltrat lymphocytaire. Spécifique.
- **Autres :**
  - ✓ EMG : Chez les animaux présentant des signes de myosites, l'EMG est compatible avec l'évolution d'une myopathie (potentiels fibrillations, décharges complexes répétitives ...). Non spécifique.
  - ✓ Analyse biochimique : Possible élévation des CK lors de phase aigue de myosite. Non spécifique.
- **Test génétique : NON**

- **Post-mortem** (Absent)

C. Dystrophie musculaire liée au chromosome X

Synonyme (14)

Homologue de la myopathie de Duchenne chez l'homme

Dénomination anglo-saxonne

X-linked muscular dystrophy

Etiologie et pathogénie

Les myopathies dystrophiques sont un groupe de myopathies héréditaires dont la plus fréquente chez le chien est la dystrophie musculaire liée au chromosome X. Ces maladies se caractérisent sur le plan histologique par des images de dégénérescence chroniques accompagnées d'une fibrose progressive des muscles striés squelettiques. (14, 110)

La dystrophie musculaire liée à l'X est due à une mutation au niveau du gène codant pour la dystrophine, conduisant à son absence au sein de l'organisme. La dystrophine est une protéine qui relie les myofibrilles du cytosquelette à la matrice extracellulaire. L'absence de cette protéine conduit à la dégénérescence des fibres musculaires. (14, 110, 170).

Epidémiologie (14, 45, 110, 170)

- **Races concernées :** Golden Retriever, Rottweiler, Pointer Allemand à poils courts, Labrador Retriever, Cavalier King Charles, Setter Irlandais, Samoyède, Epagneul Breton, Schnauzer Miniature, Pembroke Welsh Corgi, Groenendael et Rat Terrier.
- **Age d'apparition des symptômes :** Dès 6-8 semaines d'âge.
- **Sexe :** Comme c'est une maladie liée au chromosome X ce sont les mâles qui sont atteints. Les femelles sont porteuses du gène défectueux et donc le plus souvent asymptomatiques. Elles ne manifestent que dans de très rares cas des symptômes de faiblesse musculaire.

Déterminisme génétique (14, 20, 45, 170)

- **Mode de transmission :** Récessif, lié au chromosome X.
- **Locus atteint :** Gène codant pour la dystrophine, localisée sur le chromosome X.
- **Mutation :**

- Golden Retriever : Mutation d'un acide aminé au niveau du site d'épissage de l'extrémité 3' de l'intron 6 du gène résultant en l'élimination de l'exon et de l'apparition prématurée d'un codon stop au niveau de l'exon 8.
- Cavalier King Charles : Mutation non sens conduisant à l'apparition d'un condon stop au sein de l'exon 50.
- Labrador Retriever : Insertion de 187 nucléotides (responsable de la création d'un pseudo-exon) au sein de l'intron 19.
- Pembroke Welsh Corgi : Insertion d'une LINE-1 dans l'exon 13 conduisant à l'apparition prématurée d'un codon stop.
- Pointer Allemand à poils cours : Délétion de la totalité du gène de la dystrophine.
- Cocker : Délétion de 4 nucléotides au niveau de l'exon 65.
- Terrier Tibétain : Délétion de l'exon 8 à 9 du gène.
- Rottweiler : Mutation non sens entrainant l'apparition d'un codon stop au sein de l'exon 58.
- Pour les autres races citées : *Non trouvée.*

Expression clinique

- **Symptômes :** Les cas de mortalités néonatales sont très fréquents et sont dus en particulier à des formes fulminantes touchant les muscles respiratoires (nécrose du diaphragme) ou bien à des fausses déglutitions. (14, 45, 110, 170)
  Si l'animal survit on met en évidence des retards de croissance puis des symptômes locomoteurs qui sont les symptômes prédominant chez le chien. La clinique se traduit par une faiblesse musculaire généralisée avec une démarche raide et une mobilisation simultanée des deux postérieurs (bunny-hopping) et une ouverture buccale réduite. (14, 45, 110, 170)
  Avec le temps les troubles locomoteurs deviennent plus marqués et on observe une intolérance à l'effort, une amyotrophie, une ouverture buccale de plus en plus réduite, une abduction des coudes et des genoux, une adduction des jarrets, une hyperextension des carpes et une hyperflexion des tarses. Une dysphagie orale ou œsophagienne, liée à l'hypertrophie des muscles linguaux (macroglossie) pharyngiens et œsophagiens peut survenir, ainsi que des difficultés à la préhension et à la mastication des aliments. Tous ces troubles peuvent s'accompagner de régurgitations et de dyspnée suite à une fausse déglutition. (14, 45, 110, 170)
  Avec le temps, on peut mettre en évidence une cyphose ou une lordose, un degré d'amplitude des articulations qui diminue à mesure que la fibrose musculaire s'installe et des difficultés locomotrices encore plus important. Plus l'animal vieillit et plus il est possible d'observer des signes d'insuffisance cardiaque qui peuvent entraîner la mort de l'animal. Il n'y a aucun déficit neurologique mis en évidence au cours de la vie de l'animal. (14, 45, 110, 170)
- **Evolution :** Les symptômes semblent se stabiliser vers l'âge de 6 mois puis il y a de nouveau aggravation progressive. (14, 45, 110)
- **Pronostic :** Réservé à sombre. L'espérance de vie dépend de la gravité de l'atteinte musculaire et des conséquences digestives, respiratoires et/ou cardiaques. Il y a mort des animaux atteints en général vers l'âge de 2-3 ans du fait des complications digestives, respiratoires et cardiaques. (14, 45, 170)
- **Traitement :** Il n'existe pas de traitement spécifique connu ce jour. Certains animaux peuvent présenter une amélioration clinique suite à une corticothérapie. La thérapie génique est depuis plusieurs années à l'étude pour cette pathologie et son homologue humain. (45, 170)

Diagnostic (14, 45, 110, 170)

- **Ante-mortem**
  - **Imagerie :** Pas d'anomalie.
  - **Analyse du LCS :** Pas d'anomalie.
  - **Histologie :**
    - L'examen histologique standard de biopsie musculaire est assez évocateur (sartorius, extenseur radial du carpe et tibial crânial atteints plus précocement). Mise en évidence de nécroses des fibres musculaires avec afflux de macrophages et phagocytose, de figures de régénérescence musculaire, un développement du tissu fibreux dans l'endomysium et des foyers de calcification intracellulaire.
    - Immuno-histochimie montrant l'absence de dystrophine au niveau de biopsie musculaire : diagnostique de certitude.
  - **Autres :**
    - Prise de sang et mesure de la concentration en CK : très élevée (en général supérieure à 10 000 U/L) mais non spécifique.
    - EMG : Signes non spécifiques en faveur d'une myopathie : activités spontanées anormales, décharges à haute fréquence et des décharges pseudomyotoniques …
  - **Test génétique : OUI**

Tableau 38 : Liste des laboratoires fournissant un test génétique pour la dystrophie musculaire liée au chromosome X chez le chien

Races concernées	Laboratoires
Golden Retriever / Cavalier King Charles	Genindexe http://www.genindexe.com/html/canins.php
	Healthgene http://www.healthgene.com/canine-dna-testing/test/
	Laboklin http://www.laboklin.de/pages/php/news.php?lang=fr
	Vetnostic Laboratories http://www.vetnostic.com/index.php?route=common/home
	Van Haeringen http://www.vhlgenetics.com

***** Certains des laboratoires mentionnés ci dessus n'ont validés leur test que pour certaines des races concernées. Il convient de bien vérifier sur le site internet de chaque laboratoire si le test est validé pour la race que vous souhaitez tester.

- **Post-mortem** (Absent)

D. Hypertonicité musculaire épisodique (Scotty cramp)

Synonyme

/

Dénomination anglo-saxonne

Scotty cramp

Etiologie et pathogénie

L'étiologie et la pathogénie de cette maladie n'ont pas encore été élucidées. On aurait un déficit en sérotonine, qui est un neurotransmetteur inhibiteur, lors des périodes d'excitation ou d'exercice. (45, 168)

Epidémiologie (45, 168)

- **Races concernées :** Scottish Terriers et il semblerait aussi chez le Dalmatien, le Fox Terrier à poil dur et le Norwich Terrier.
- **Age d'apparition des symptômes :** Le plus souvent dans la première année de vie, entre 2 et 6 mois d'âge. Mais il y a des cas où les symptômes apparaissent plus précocement (dès 6 semaines) ou bien plus tardivement (jusqu'à 3 ans) en particulier chez le Scottish terrier.
- **Sexe :** /

Déterminisme génétique (45, 168)

- **Mode de transmission :** Autosomique récessif, prouvé uniquement chez le Scottish Terrier.
- **Locus atteint :** /
- **Mutation :** /

Expression clinique

- **Symptômes :** Lors d'une crise, les signes cliniques peuvent aller de la simple hypertonicité des muscles pelviens à une hyperflexion sévère des quatre membres conduisant à la chute de l'animal. La cambrure du dos, la raideur et l'hyperflexion des postérieurs peut donner à l'animal une démarche très caractéristique, de type « pas d'oie ». Les crises ne sotn responsable que de troubles de la démarche et en aucun cas de modification du comportement. Une crise peut durer moins d'une minute jusqu'à plusieurs heures mais en général elle dure approximativement une dizaine de minutes. La récupération est souvent accélérée grâce à repos ou au retrait du stimulus qui a initié la crise. (45, 168)
- **Evolution :** Maladie non progressive au cours de la vie de l'individu, c'est-à-dire sans augmentation de la fréquence et de l'intensité des crises avec le temps. (45, 168)
- **Pronostic :** Favorable. (45, 168)
- **Traitement :** Il s'agit dans un premier temps d'éviter les stimuli responsables des crises. Un traitement médical est possible et peu nettement améliorer la condition de l'animal. (168)

Diagnostic (45, 168)

Le diagnostic de cette maladie se fait grâce à la présentation clinique très caractéristique et à l'exclusion des autres causes d'ataxie des postérieurs (recherche d'une myélopathie).

- **Ante-mortem**
  - **Imagerie :** Absence d'anomalie.
  - **Analyse du LCS :** Absence d'anomalie.
  - **Histologie :** Absence d'anomalie mise en évidence sur les biopsies musculaires.
  - **Autres :** Tests fonctionnels :

- ⇨ Injection d'un antagoniste de la sérotonine (le méthylsergide). Apparition 2h après des symptômes suite à un exercice normal, qui ne déclenche normalement pas de crise.
- ⇨ Arrêt des crises en administrant à l'animal du diazépam, de l'acépromazine ou de la chlorpromazine.

- **Test génétique : NON**

- **Post-mortem** (Absence)

E. Hypertrophie musculaire du Whippet

Synonyme

/

Dénomination anglo-saxonne

Muscular hypertrophy

Etiologie et pathogénie

Une mutation du gène codant pour la myostatine est responsable d'une augmentation de la masse musculaire chez le Whippet. Ce phénotype particulier est retrouvé majoritairement chez les Whippets qui sont utilisés pour la course, car ils sont plus rapides, et très rarement chez les animaux faisaient des concours car ils ne correspondent alors plus aux standards de la race. (130, 171)

Epidémiologie (130, 171)

- **Race concernée :** Whippet.
- **Age d'apparition des symptômes :** L'hypertrophie musculaire peut être mise en évidence dès les premières semaines de vie.
- **Sexe :** /

Déterminisme génétique (130, 171)

- **Mode de transmission :** Autosomique partiellement récessif.
- **Locus atteint :** Gène de la myostatine (MSTN) portée par le chromosome37.
- **Mutation :** Délétion de 2 paires de bases au niveau de l'exon 3 qui conduit à l'apparition prématurée d'un codon stop et donc d'une protéine tronquée.

Expression clinique

- **Symptômes :** La principale conséquence de cette mutation est le doublement de la masse musculaire chez les homozygotes, très impressionnante, en particulier au niveau de la tête, du cou, des membres et de la poitrine. Ces whippets sont appelés des « bullies ». Chez les hétérozygotes la masse musculaire est aussi augmentée mais beaucoup moins que chez les homozygotes porteurs de la mutation. (130, 171)
  De temps en temps ces animaux souffrent de contraction musculaire et de raideur. De plus, cette maladie est source de malocclusion, la moitié des animaux atteints présentant un brachygnathisme supérieur. (130, 171)

- **Evolution :** Augmentation de la masse musculaire avec la croissance puis stabilisation. (130)
- **Pronostic :** Bon. (130)
- **Traitement :** Il n'y a pas de traitement à cette condition puisqu'elle n'est pas considérée comme une pathologie par les éleveurs.

Diagnostic (130)

- **Ante-mortem**
  - **Imagerie :** Pas d'anomalie.
  - **Analyse du LCR :** Pas d'anomalie.
  - **Histologie :** Biopsie musculaire sans anomalie.
  - **Test génétique : OUI**

Tableau 39 : Liste des laboratoires fournissant un test génétique pour l'hypertrophie musculaire du Whippet

Races concernées	Laboratoires
Whippet	Van haeringen http://www.vhlgenetics.com/

- **Post-mortem** (Absent)

F. Maladie du Doberman dansant

Synonyme

/

Dénomination anglo-saxonne

Dancing Doberman disease

Etiologie et pathogénie

C'est une maladie dont on connaît peu les mécanismes et qui affecte principalement les muscles gastrocnémiens. Il semble y avoir à la fin une atteinte musculaire et nerveuse mais on ne sait pas encore si cette maladie est principalement une myopathie, une neuropathie ou bien une combinaison des deux. (45)

Epidémiologie (28, 45)

- **Race concernée :** Doberman.
- **Age d'apparition des symptômes :** Très large, entre 6 mois et 7 ans.
- **Sexe :** /

Déterminisme génétique (28)

- **Mode de transmission :** Il est très probable que cette maladie soit une maladie génétique à transmission autosomique récessive.
- **Locus atteint :** /
- **Mutation :** /

Expression clinique

- **Symptômes :** Cela commence par des flexions répétées d'un des membres pelviens alors que l'animal est debout, à l'arrêt. Puis cela évolue avec l'apparition de flexion du même type sur le deuxième membre pelvien dans les 3 à 6 mois qui suivent le début de l'apparition des premiers signes cliniques. C'est cette alternance de flexion et d'extension des membres pelviens qui donne l'impression que le chien dance, d'où le nom de la maladie. Les animaux atteints préfèrent être assis plutôt que debout mais ne boitent pas et ne semblent pas être inconfortables. Avec le temps ces animaux peuvent présenter des déficits proprioceptifs, une paraparésie ainsi qu'une amyotrophie des muscles gastrocnémiens. (28, 45)
- **Evolution :** Elle évolue très lentement, sur plusieurs années. (45)
- **Pronostic :** Il est bon en général, les chiens atteints faisant de bons animaux de compagnie. (11, 84)
- **Traitement :** Il n'existe pas de traitement spécifique connu ce jour. (45)

Diagnostic (28, 45)

Le diagnostic de cette maladie est surtout un diagnostic clinique et d'exclusion.

- **Ante-mortem**
  - **Imagerie :** Pas d'anomalie.
  - **Analyse du LCR :** Pas d'anomalie.
  - **Histologie :** Biopsie musculaire (au niveau des gastrocnémiens). Signes en faveur d'une atteinte neuromusculaire, non spécifique : atrophie et multifocale des myofibrilles, fibrose, image de démyélinisation et re-myélinisation et nécrose axonale.
  - **Autres :**
    - Electromyographie (EMG). Signes en faveur d'une myopathie principalement mis en évidence au niveau des muscles gastrocnémiens : potentiels de fibrillation, activité électrique spontanée, ondes positives lentes.
  - **Test génétique : NON**

- **Post-mortem** (Absent)

G. Myopathie centronucléaire

Synonyme (14, 169)

Myopathie héréditaire du Labrador Retriever

Dénomination anglo-saxonne

Hereditary myopathy of Labrador Retrievers
Centronuclear myopathy

Etiologie et pathogénie

A ce jour, il a été estimé que cette maladie est la myopathie héréditaire la plus fréquente chez le Labrador. (170)

La pathogénie de cette maladie n'a pas encore été clairement élucidée et après 30 ans d'études il n'a toujours pas été possible de classer cette myopathie. On observe cependant très souvent une

atrophie prédominante des fibres musculaires de type II lors de biopsie musculaire et après différentes études immuno-histochimiques on n'a pas mis en évidence de déficits en dystrophine ou laminine au sein des muscles de chiens atteints. (45)

Epidémiologie (14, 45, 53, 169)

- **Race concernée :** Labrador Retriever aussi bien de couleur sable que noire.
- **Age d'apparition des symptômes :** Les signes cliniques apparaissent entre l'âge de 1,5-2 mois jusqu'à 11 mois, avec un pic autour de 3-4 mois.
- **Sexe :** /

Déterminisme génétique (14, 45, 53, 169, 170)

- **Mode de transmission :** Autosomique récessif.
- **Locus atteint :** Le gène défaillant se situe sur le chromosome 2 et s'appelle PTPLA pour « protéine tyrosine phosphate-like A » mais on ignore encore avec précision sa fonction.
- **Mutation :** Insertion d'une séquence appelée SINE dans l'exon 2 du gène PTPLA qui à un effet important sur la maturation de l'ARNm de ce gène : la quantité d'ARNm transcrits passe de 100 à 1% dans les muscles lorsque la mutation est présente.

Expression clinique

- **Symptômes :** On observe une faiblesse musculaire qui peut-être accentuée par le froid, l'exercice, le stress et l'excitation, et une amyotrophie généralisée (profil élancé des animaux atteints) avec cependant une atteinte préférentielle des muscles masticateurs. Une ventro-flexion de la nuque et du « bunny-hopping » (mobilisation simultanée des deux postérieurs) sont également des signes d'appels. Chez quelques individus atteints on peut observer une cyphose et/ou un mégaoesophage. (14, 45, 53, 169)
- **Evolution :** Les symptômes s'aggravent jusqu'à l'âge de 1 an puis se stabilisent. (14, 45, 53)
- **Pronostic :** Bon à réservé. (14, 45)
- **Traitement :** Il n'existe pas de traitement spécifique connu ce jour. (45)

Diagnostic (14, 45, 169)

- **Ante-mortem**
  - **Imagerie :** Des radiographies peuvent être réalisées en vu de mettre en évidence un mégaoesophage.
  - **Analyse du LCS :** Pas d'anomalie.
  - **Histologie :** Assez spécifique. Biopsie musculaire mettant en évidence des images de fibres de type I et II atrophiées, nécrosées avec des hypertrophies compensatrices des autres fibres musculaires d'où une inégalité importante du diamètre des fibres musculaires. Les fibres hypertrophiées présentent des noyaux qui vont progressivement se centraliser (cela peut ne pas être bien visible chez les animaux très jeunes).
  - **Autres :**
    - ✓ Mesure des CK : En général normaux où seulement légèrement augmentés.
    - ✓ Electromyographie (EMG) : potentiels de fibrillation, ondes positives lentes et décharges complexes répétitives. Signes en faveur d'une atteinte musculaire mais non spécifique.
  - **Test génétique : OUI**

Tableau 40 : Liste des laboratoires fournissant un test génétique pour myopathie centronucléaire chez le chien

Races concernées	Laboratoires
Labrador Retriever	Alfort School of Veterinary Medicine http://www.labradorcnm.com/
	Animal genetics http://www.animalgenetics.us/
	Animal Health Trust http://www.aht.org.uk/
	Genomia http://www.genomia.cz/en/
	Laboklin http://www.laboklin.com/pages/php/news.php?lang=fr
	VetGen http://www.vetgen.com/
	DNA Diagnostics Center http://www.vetdnacenter.com/
	Genindexe http://www.genindexe.com/
	Antagène http://www.antagene.com/fr
	Paw Print Genetics https://www.pawprintgenetics.com/
	Vetnostic http://www.vetnostic.com/

- **Post-mortem** (Absent)

H. Myopathie distale juvénile du Rottweiler

Synonyme

/

Dénomination anglo-saxonne

Distal myopathy of Rottweilers

Etiologie et pathogénie

Les myopathies dystrophiques sont un groupe de myopathie héréditaire primaire caractérisée par une dégénérescence progressive des muscles. En l'absence de cause sous jacente identifiable, la myopathie distale juvénile du Rottweiler peut être considérée comme un type de myopathie dystrophique bien que l'héritabilité n'ait pas été prouvée et que l'on n'ait pas d'atteinte de la dystrophine (protéine qui relie les myofibrilles du cytosquelette à la matrice extracellulaire). Cette myopathie atteint plus particulièrement les muscles des extrémités distales des membres. (77)

Epidémiologie (45, 77)

- **Race concernée :** Rottweilers.

- **Age d'apparition des symptômes :** Dans les premières semaines de vie (les chiots sont en général présentés chez le vétérinaire vers 4-7 mois du fait de l'exacerbation des symptômes).
- **Sexe :** /

Déterminisme génétique (45, 77)

- **Mode de transmission :** Seulement suspicion de maladie à transmission génétique.
- **Locus atteint :** /
- **Mutation :** /

Expression clinique

- **Symptômes :** On observe une faiblesse des muscles distaux des membres, une intolérance à l'effort. On a aussi des anomalies de postures qui peuvent aller d'un simple écartement des doigts les uns des autres avec une hyperflexion des jarrets à de la plantigradie ou de la palmigradie. (45, 77)
- **Evolution :** Semble aller vers l'aggravation. (45)
- **Pronostic :** Réservé à sombre. (45)
- **Traitement :** Il n'existe pas de traitement spécifique connu ce jour. (45)

Diagnostic (45, 77)

- **Ante-mortem**
  - **Imagerie :** Pas d'anomalie.
  - **Analyse du LCS :** Pas d'anomalie.
  - **Histologie :** Réalisation de biopsie musculaire. Mise en évidence de signes d'atrophie, de nécrose des myofibrilles et de remplacement des cellules musculaires par du tissus fibreux et adipeux. Assez spécifique.
  - **Autres :**
    - ✓ Electromyographie (EMG) : Rare potentiels de fibrillation, ondes positives lentes. Evocateur d'une myopathie mais non spécifique.
    - ✓ Mesure du taux de CK : normal à légèrement augmenté.
  - **Test génétique : NON**

- **Post-mortem** (Absent)

I. Myopathie héréditaire du Dogue Allemand

Synonyme (45)

Myopathie à axes centraux

Dénomination anglo-saxonne

Inherited myopathy of Great Dane
Central core myopathy

Etiologie et pathogénie

Cette maladie a dans un premier temps été appelée myopathie à axes centraux du fait que l'on retrouvait à l'histologie, comme dans le cas de la myopathie centronucléaire décrite chez l'homme,

des noyaux centralisés au sein des fibres musculaires. Cependant la mutation responsable de cette maladie ayant été identifiée et ne touchant pas les gènes responsables de myopathie centronucléaire chez l'homme une nouvelle dénomination a été proposée, la myopathie héréditaire du Dogue Allemand. (114, 121)

Epidémiologie (45, 114)

- **Race concernée :** Dogue Allemand (fauve et bringé).
- **Age d'apparition des symptômes :** En général avant 1 an mais cela peut aller de 6 mois à 3 ans d'âge (moyenne d'âge de 7 mois).
- **Sexe :** /

Déterminisme génétique (45, 114)

- **Mode de transmission :** Autosomique récessif.
- **Locus atteint :** Gène BIN1 porté par le chromosome 19, codant pour la protéine appelée amphiphysine 2.
- **Mutation :** Substitution d'un AG vers un GG au niveau de l'exon 11.

Expression clinique

- **Symptômes :** Les animaux atteints sont en général plus chétifs que les autres chiots de la portée. On met en évidence une intolérance à l'effort, une faiblesse musculaire généralisée associée une amyotrophie progressive et généralisée, des tremblements musculaires induits ou aggravés par l'effort. On observe une posture anormale avec un animal qui a une démarche raide, qui fait de petites foulées pour avancer et qui présente le plus souvent une démarche de "bunny-hopping" lorsqu'il court (c'est-à-dire en mobilisant simultanément les deux postérieurs). Après un exercice plus ou moins intense, en fonction de l'individu, celui-ci peut s'effondrer et avoir besoin d'un certain temps pour récupérer. En fin d'évolution de la maladie on peut observer une diminution des réflexes spinaux et de la proprioception consciente du fait d'une incapacité de l'animal à utiliser ses muscles. (45, 114, 121)
- **Evolution :** Aggravation progressive. (45)
- **Pronostic :** Réservé à sévère. En général l'atteinte est grave et requière une euthanasie dans les mois qui suivent le diagnostique. Des chiens présentant une forme clinique peu sévère peuvent vivre un plus longtemps, atteindre l'âge adulte avec un confort de vie acceptable. (45, 114)
- **Traitement :** Il n'existe pas de traitement spécifique connu ce jour. (45)

Diagnostic (45, 114, 121)

- **Ante-mortem**
  - **Imagerie :** Pas d'anomalie.
  - **Analyse du LCS :** Pas d'anomalie.
  - **Histologie :** Biopsie musculaire. Spécifique. Anomalies de l'architecture cellulaire localisées au centre des fibres musculaires striées squelettiques de type I et II. Ces inclusions centrales sont basophiles à la coloration hémalun éosine et consistent en l'accumulation d'enzymes oxydatives, de glycogène et de mitochondries.
  - **Autres :**
    - ✓ Mesure du taux de CK : en général supérieur aux valeurs usuelles mais non spécifique.

- ✓ A la prise de sang on a très souvent des ALAT et ASAT augmentés. Non spécifique.
- ✓ Electromyographie (EMG) : potentiels de fibrillation, ondes positives lentes. Signes en faveur d'une atteinte musculaire, non spécifique.

- **Test génétique : OUI**

Tableau 41: Liste des laboratoires fournissant un test génétique pour la myopathie héréditaire du Dogue Allemand

Races concernées	Laboratoires
Dogue Allemand	Paw Print Genetics https://www.pawprintgenetics.com/

- **Post-mortem** (Absent)

J. Myosite des muscles masticateurs

Synonyme

/

Dénomination anglo-saxonne

Masticatory myositis

Etiologie et pathogénie

C'est une maladie auto-immune dans laquelle des anticorps sont dirigés contre les muscles masticateurs que sont les muscles temporaux, masséters et ptérygoïdiens. Les fibres musculaires qui composent ces muscles sont d'un type particulier appelé 2M. Ils possèdent donc une myosine spécifique, qui a une origine embryologique différente par rapport à celles des muscles appendiculaire. C'est ce qui explique que les muscles masticateurs soient les seuls atteints. (14, 45, 150)

Epidémiologie (14, 45, 143)

- **Races concernées :** Le Berger Allemand semble être la race la plus prédisposée à cette maladie. Cependant on peut la retrouver chez de nombreuses autres races de chiens, en particulier de grande taille. Chez le Cavalier King Charles il a été décrit une forme particulière juvénile au sein de plusieurs portées.
- **Age d'apparition des symptômes :** Chez le jeune adulte, excepté chez le Cavalier King Charles pour lequel il existe une forme juvénile où les symptômes apparaissent vers 10-12 semaines.
- **Sexe :** /

Déterminisme génétique

- **Mode de transmission :** Non connu ce jour.
- **Locus atteint :** /
- **Mutation :** /

Expression clinique (14, 45, 143, 150)

- **Symptômes :** L'atteinte musculaire est en général bilatérale. Les premiers symptômes observés peuvent être non spécifique : léthargie, anorexie, ptyalisme, adénopathie locorégionale (nœuds lymphatiques rétro-pharyngiens). Puis dans le cas de la forme aigue, on a apparition de symptômes plus caractéristiques qui consistent en une hypertrophie des muscles masticateurs et une myalgie. Du fait de l'hypertrophie de la masse musculaire on peut observer une exophtalmie entrainant une difficulté à cligner des yeux, un épiphora, une conjonctivite et/ou une kératite. Le signe le plus caractéristique est la douleur musculaire avec refus d'ouverture de la gueule. Dans le cas de la forme chronique, les chiens atteints ne sont plus douloureux mais présentent une amyotrophie sévère des muscles masticateurs, associée à de la fibrose qui entraine une diminution de l'angle d'ouverture de la gueule. L'atrophie musculaire peut cette foi ci entrainer une énophtalmie. (14, 45, 143, 150)
- **Evolution :** Vers l'aggravation si aucun traitement n'est mis en place ou si celui-ci est mal conduit, avec des chiens qui ne peuvent plus du tout ouvrir la gueule et ne peuvent plus s'alimenter. Des rechutes sont possibles après l'arrêt du traitement. (14, 45)
- **Pronostic :** Il est en général favorable si le traitement médical est mis en place précocement et est bien mené, bien qu'une amyotrophie et un défaut d'ouverture de la gueule puisse persister. (14, 45)
- **Traitement :** Le traitement est médical est à visée immunosuppressive. Il doit être mis en place précocement et sur une longue durée pour éviter les rechutes à l'arrêt du traitement. Le traitement sera inefficace si une fibrose trop importante s'est mise en place. (14, 45)

Diagnostic (14, 45, 150)

- **Ante-mortem**
  - **Imagerie :** Possibilité de réaliser un IRM ou un Scanner de la tête pour mettre en évidence des images anormales au niveau des muscles masticateurs. Ce n'est pas l'examen le plus spécifique.
  - **Analyse du LCS :** Pas d'anomalie.
  - **Histologie :** Biopsie des muscles masticateurs. Les images sont spécifiques : foyers de nécrose et de phagocytose des fibres 2M avec une infiltration endomysiale de cellules mononucléées.
  - **Autres :**
    - ✓ Mise en évidence de la présence des anticorps anti-myofibrilles de type II (anticorps anti-2M) dans le sérum. Examen de choix, très spécifique. A faire avant la mise en place du traitement !
    - ✓ Analyse biochimique : Possible élévation des CK, non spécifique.
    - ✓ EMG au niveau des muscles masticateurs : Activité électrique spontanée anormale limitée aux muscles masticateurs. Assez spécifique.
  - **Test génétique : NON**

- **Post-mortem** (Absent)

K. Myotonie congénitale

Synonyme

/

Dénomination anglo-saxonne

Myotonia congenita

Etiologie et pathogénie

La myotonie correspond à une relaxation retardée des muscles squelettiques après une contraction volontaire. Chez les chiens atteints, les canaux chlores voltage dépendant spécifiques aux muscles squelettiques sont incapables de s'ouvrir complètement aux voltages proches du potentiel de repos membranaire. S'en suit un retard à la relaxation musculaire après terminaison d'un potentiel d'action puisque la dépolarisation est maintenue plus longtemps que la normale. Des potentiels d'actions à déclenchements spontanés, indépendamment d'un signal neuromusculaire, induisent de fréquentes contractions musculaires associées à une hypertrophie musculaire**.** (45, 56, 152, 195)

Epidémiologie (45, 56, 152, 195)

- **Races concernées :** Le Schnauzer miniature, le Chow-chow, le Bouvier Australien, le Staffordshire Terrier, le Rhodesian Ridgeback, le Grand Danois, le West Highland White Terrier, le Samoyède et le Labrador Retrier, le Caniche.
- **Age d'apparition des symptômes :** Dès les premières semaines de vie, lorsque l'animal commence à déambuler.
- **Sexe :** /

Déterminisme génétique (45, 56, 152)

- **Mode de transmission :** Autosomique récessif chez le Schnauzer miniature, le Chow Chow et le Bouvier Australien. Pour les autres races, le mode de transmission est seulement supposé.
- **Locus atteint :** Gène CLCN1 (chromosome 16) codant pour le canal chlore voltage dépendant spécifique aux muscles squelettiques appelé ClC-1 pour les trois races chez lesquelles le mode de transmission a été démontré.
- **Mutation :**
    - Schnauzer miniature : mutation faux sens par transition d'une base C à T (au sein de la région amino-terminale du segment transmembranaire D5 de la protéine).
    - Bouvier Australien : mutation non sens par insertion d'un A en position 2665.
    - Chow-chow (et autres races prédisposées) : Inconnue.

Expression clinique

- **Symptômes :** Les signes cliniques sont exacerbés après une période de repos et par les températures froides. La démarche est raide mais tend à s'améliorer voir à se normaliser avec l'exercice. Les membres pelviens sont souvent plus sévèrement touchés que les thoraciques avec présence d'une démarche en saut de lapin lorsque l'animal court. Les animaux atteints ont des difficultés à se lever en particulier lorsqu'ils se reposent en position sternale. L'hypertrophie musculaire est généralisée mais plus prononcée au niveau du cou et de la partie proximale des membres. Après percussion des muscles on peut observer une marque qui va rester pendant plusieurs secondes voir minutes, appelée la « fossette myotonique » (« dimple » en anglais). Chez certains animaux on peut observer de la dysphagie, du ptyalisme, une mobilité de la langue diminuée ainsi que des difficultés respiratoires dus aux contractions prolongées des muscles pharyngés et laryngés. (45, 56, 152, 195)
- **Evolution :** Maladie non progressive qui se stabilise vers l'âge de 6 mois/1 ans. (45)

- **Pronostic :** Pour la survie à long terme le pronostic est en général favorable car le plus souvent les animaux atteints ne sont pas sévèrement handicapés. (45)
- **Traitement :** Il est médical à base d'agents stabilisateurs des membres cellulaires. (45)

Diagnostic (45, 56)

- **Ante-mortem**
  - **Imagerie :** Pas d'anomalie.
  - **Analyse du LCS :** Pas d'anomalie.
  - **Histologie :** Biopsie musculaire, assez spécifique. (Attention, risque important lors de l'anesthésie générale nécessaire à la réalisation des prélèvements car cette maladie entraine une sténose laryngée et des difficultés respiratoire).
  - **Autres :**
    - ✓ Mesure de la concentration en CK : Normale à élevée.
    - ✓ Electromyographie (EMG). Décharge myotonique. Spécifique.
    - ✓ Examen neurologique : Mise en évidence de la « fossette myotonique » ou « dimple ».
  - **Test génétique : OUI**

Tableau 42 : Liste des laboratoires fournissant un test génétique pour la myotonie congénitale chez le chien

Races concernées	Laboratoires*
Schnauzer miniature / Bouvier Australien	HealthGene http://www.healthgene.com/canine-dna-testing/test/
	PennGen Laboratories http://research.vet.upenn.edu/Default.aspx?alias=research.vet.upenn.edu/penngen
	Paw Print Genetics https://www.pawprintgenetics.com/
	Genomia http://www.genomia.cz/en/test/mc/
	Laboklin http://www.laboklin.de/pages/php/news.php?lang=fr

***** Certains des laboratoires mentionnés ci dessus n'ont validés leur test que pour certaines des races concernées. Il convient de bien vérifier sur le site internet de chaque laboratoire si le test est validé pour la race que vous souhaitez tester.

- **Post-mortem** (Absent)

L. Syndrome de chute épisodique

Synonyme (60, 168, 169)

Hypertonicité musculaire
Syndrome d'hypertonicité

Dénomination anglo-saxonne

Episodic falling syndrome/Sudden collapse

Etiologie et pathogénie

Le syndrome de chute épisodique chez le Cavalier King Charles est un syndrome d'hypertonicité musculaire, ou dyskinésie paroxystique, silencieux électriquement, c'est-à-dire sans manifestation à l'EMG. (60, 69, 169)

Le mécanisme pathogénique de cette pathologie n'est pas clairement élucidé. La mutation responsable de la maladie touche le gène BCAN codant pour la Brevicane (protéoglycanes spécifique du système nerveux central). Cette protéine est en particulier présente au niveau des nœuds de Ranvier. La présence de la protéine mutée au niveau des nœuds de Ranvier est responsable d'un retard de la conduction axonale. (60, 69)

Epidémiologie (60, 168, 169)

- **Race concernée :** Cavalier King Charles.
- **Age d'apparition des symptômes :** Entre 3 et 7 mois d'âge.
- **Sexe :** /

Déterminisme génétique (60, 69)

- **Mode de transmission :** Autosomique récessif.
- **Locus atteint :** Gène BCAN porté par le chromosome 7.
- **Mutation :** Délétion d'environ 16 Kpb englobant les 3 premiers exons du gène BCAN.

Expression clinique

- **Symptômes :** Les crises d'hypertonicité musculaires sont induites par l'exercice, le stress ou l'excitation. Elles sont en général brèves (moins de 5 minutes) mais leur durée peut varier de quelques secondes à plusieurs minutes. (60, 168, 169) Les crises débutent par une augmentation du tonus musculaire avec une allure de « bunny-hopping », de « deer-stalker » ou position de prière. (60, 69, 169) Les membres sont maintenus en extension, rigides, ce qui conduit le plus souvent à la chute de l'animal. Dans les cas les plus sévères, les membres antérieurs peuvent se retrouver croisés au dessus de la tête de l'animal. (60) Pendant toute la durée des crises il n'y a pas de pertes de conscience et entre les crises l'animal est neurologiquement normal. (60, 69)
- **Evolution :** C'est une maladie non évolutive qui semble se stabiliser voir s'améliorer cliniquement avec le temps. On suppose que cette amélioration clinique pourrait être due à une compensation de la déficience en Brevicane dans le système nerveux central par une autre protéine ou bien à une adaptation comportemental de l'animal et/ou du propriétaire (par exemple : exercice de moindre intensité). (60, 169)
- **Pronostic :** Favorable. C'est vers l'âge de 2 ans que l'on rapporte le plus souvent une disparition de la clinique avec des chiens qui deviennent asymptomatiques et qui n'ont plus besoin d'être gardés sous traitement. (60, 168, 169)
- **Traitement :** Des traitements médicaux sont possibles quand les crises sont fréquentes et gênent la vie de l'animal. (168, 169)

Diagnostic (168, 169)

- **Ante-mortem**
  - **Imagerie :** Absence d'anomalie.
  - **Analyse du LCS :** Absence d'anomalie.
  - **Histologie :** Absence d'anomalie observée sur les biopsies musculaires.

- **Test génétique : OUI**

Tableau 43 : Liste des laboratoires fournissant un test génétique pour le syndrome de chute épisodique chez le chien

Races concernées	Laboratoires
Cavalier King Charles	Animal Healt Trust http://www.aht.org.uk/
	Antagène http://www.antagene.com/fr
	Laboklin (Uk) http://www.laboklin.de/pages/php/news.php?lang=en
	VetGenn http://www.vetgen.com/
	Van Haeringen http://vhlgenetics.com/

- **Post-mortem**
  - **Histologie :** Absence d'anomalie à l'examen histologique standard du système nerveux central.

X. Affection de la jonction neuromusculaire

A. Myasthénie grave

Synonyme

/

Dénomination anglo-saxonne

Myasthenia gravis

Etiologie et pathogénie

Il existe deux formes de myasthénie : une forme congénitale, assez peu fréquente, et une forme acquise relativement commune chez le chien.
La forme congénitale est due à une diminution du nombre de récepteurs à Acétylcholine sur la membrane post-synaptique. Dans de très rare cas cette forme est due à une anomalie, non connue, qui interfère avec la libération d'Acétylcholine par la membrane pré-synaptique. (45, 167)
La forme acquise peut être une forme dysimmunitaire due à la production d'auto-anticorps contre les récepteurs nicotinique à l'Acétylcholine au niveau de la jonction neuromusculaire où bien elle peut être une forme paranéoplasique liée à un processus tumoral comme le thymome.(45, 167)

Epidémiologie (45, 48, 167)

- **Races concernées :**
  - Les races qui semblent être à haut risques de développer une forme acquise de Myasthénie Grave sont : l'Akita Inu, plusieurs races de terriers, le Braque Allemand à poil

court, le Chihuahua, le Terre-Neuve, le Mastiff et le Dogue Allemand. Mais toute race peut-être atteinte.
  - Les races reconnues comme prédisposées pour développer une forme congénitale de Myasthénie Grave sont : le Jack Russell terrier, le Springer Spaniel, le Fox terrier à « poil lisse », le Gammel Dansk Hønsehund (ou Chien d'arrêt danois ancestral), le Teckel et le Samoyède.
- **Age d'apparition des symptômes :**
  - Dans le cas de la forme acquise, on a une répartition bimodale de l'âge d'apparition des symptômes qui reflète les deux origines possibles de la maladie : chez les jeunes chiens autour de trois ans (forme dysimmunitaire) et chez les vieux chiens autour de 10 ans (forme paranéoplasique).
  - Les symptômes apparaissent en général entre 6 et 9 semaines d'âge pour la forme congénitale.
- **Sexe :** /

<u>Déterminisme génétique</u> (45, 103, 146, 167)

- **Mode de transmission :**
  - Concernant la forme acquise de myasthénie gravis chez le chien des formes familiales ont été décrites chez le Terre-Neuve, le Mastiffs et le Dogue Allemand.
  - Concernant la forme congénitale de myasthénie gravis chez le chien :
    - ✓ On a une forme à transmission autosomique récessive chez le Jack Russell terrier, le Springer Spaniel et le Fox terrier à « poil lisse » (diminution du nombre de récepteurs à Acétylcholine sur la membrane post-synaptique).
    - ✓ On a une forme à transmission autosomique récessive chez le Gammel Dansk Hønsehund (ou Chien d'arrêt danois ancestral) (anomalie au niveau pré-synaptique).
    - ✓ Races qui semblent prédisposées mais pour lesquels le mode de transmission n'est pas connu : le Teckel et le Samoyède.
- **Locus atteint :** Déterminé uniquement dans le cas du Gammel Dansk Hønsehund (ou Chien d'arrêt danois ancestral) : Gène CHAT codant pour la choline O-acetyltransferase qui est l'enzyme principale de la synthèse de l'acétylcholine, porté par le chromosome 28.
- Mutation : Substitution d'un A en G au sein de l'exon 6 du gène.

<u>Expression clinique</u>

- **Symptômes :** Dans le cas des formes généralisées de myasthénie on met en évidence chez l'animal atteint des troubles locomoteurs tel que de la faiblesse musculaire. Plus l'activité à laquelle l'animal est soumis est prolongé, plus il lui devient difficile de se déplacer. En général, l'animal finit par chuter. Après un moment de repos, l'animal récupère sa force musculaire et peut de nouveau se déplacer pendant un moment avant de présenter de nouveau des troubles locomoteurs. (45, 48, 167)

  Outre les symptômes locomoteurs on peut observer des symptômes liés au dysfonctionnement neuromusculaire d'autres structures (45, 167) :
    - o Des régurgitations liées à l'apparition d'un mégaoesophage.
    - o De la dysphagie
    - o Un changement de voix
    - o Des anomalies des nerfs crâniens …

  Dans la forme acquise, l'apparition d'un mégaoesophage et donc de régurgitation est quasi-systématique alors que dans le cas de la forme congénitale cela est rarement observé excepté chez le Fox Terrier à poil lisse. (45, 167)

Enfin, dans les formes acquises de myasthénie on peut avoir des formes purement focalisée (sans troubles locomoteurs) qui se manifestent le plus souvent uniquement par l'apparition d'un mégaoesophage. (45, 167)

- **Evolution :** Aggravation pour la forme congénitale sauf chez le Teckel pour lequel on a décrit des résolutions spontanées vers l'âge de mois. La forme acquise de la myasthénie évolue vers la résolution en 4-6 mois le plus souvent.
- **Pronostic :** Mauvais pour la forme congénitale du fait de l'aggravation des symptômes, le décès survenant souvent avant l'âge de 1 an, sauf dans le cas du Teckel où on peut observer des résolutions spontanées en quelques mois. Le pronostic de la forme acquise dépend de la cause (tumorale ou non) et de la mise en place d'un traitement adéquat. (45, 48, 167)
- **Traitement :** Il peut être médical ou chirurgical et dépend de la cause de la myasthénie ainsi que des complications existantes. (45)

Diagnostic (45, 167)

- **Ante-mortem**
  - **Imagerie :** Des radiographies peuvent être réalisées en vu de mettre en évidence un mégaoesophage et/ou une masse médiastinale crâniale qui pourrait évoquer un thymome.
  - **Analyse du LCS :** Pas d'anomalie.
  - **Histologie :** Possibilité de mettre en évidence une diminution du nombre de récepteurs post-synaptiques à l'acétylcholine sur une biopsie musculaire dans le cas d'une forme congénitale.
  - **Autres :**
    - ✓ Test d'épreuve à l'aide de chlorure d'édrophonium (non disponible en France) ou de prostigmine. Ce sont deux inhibiteurs de l'acétylcholine estérase qui vont donc prolonger la durée de vie de l'acétylcholine au sein de la synapse et donc améliorer la condition de l'animal pendant quelques minutes. Ce test ne permet pas de faire la différence entre une forme congénitale ou acquise. Ce test n'est ni très sensible, ni très spécifique. On peut donc avoir des faux positifs et des faux négatifs.
    - ✓ Dosage des anticorps anti-récepteurs à l'acétylcholine : le taux sera élevé lors d'une forme acquise alors qu'on n'en détectera pas lors de forme congénitale. Test spécifique.
  - **Test génétique : OUI**

Tableau 44 : Liste des laboratoires fournissant un test génétique pour la myasthénie grave chez le chien

Races concernées	Laboratoires
Chien d'arrêt Danois ancestral	Paw Print Genetic https://www.pawprintgenetics.com/
	University of Copenhagen, Animal Genetics Lab minnaj@sund.ku.dk

- **Post-mortem** (Absent)

B. Hyperkplexie

Synonyme

Maladie du sursaut

Dénomination anglo-saxonne (68)

Startle disease

Etiologie et pathogénie

L'hyperkplexie retrouvée dans l'espèce canine est semblable à une maladie orpheline que l'on peut rencontrer chez l'homme. Elle résulte de la perte de fonction d'un transporteur pré-synaptique de la glycine, appelé GlyT2. Le rôle de ce transporteur GlyT2 est de maintenir à un pool de glycine pré-synaptique suffisant, la glycine étant un neurotransmetteur inhibiteur. La perte de fonction de GlyT2 conduit donc à une diminution de la concentration synaptique en glycine : il n'y a plus d'inhibition possible et en cas de stimulation et il y a hyperréactivité de l'individu. (68)

Epidémiologie (68)

- **Races concernées :** Irish Wolfhound (lignée en provenance des USA uniquement).
- **Age d'apparition des symptômes :** Dès la première semaine de vie de l'animal.
- **Sexe :** /

Déterminisme génétique (68)

- **Mode de transmission :** Autosomique récessif.
- **Locus atteint :** Gène SLC6A5 codant pour le transporteur pré-synaptique de la glycine appelé GlyT2.
- **Mutation :** Délétion d'environ 4,2 kb englobant l'exon 2 et 3 du gène.

Expression clinique

- **Symptômes :** Les chiots atteints sont plus chétifs que les autres chiots de la portée. C'est une maladie qui se manifeste par crise. Les crises sont déclenchées par la manipulation (par exemple lorsqu'on cherche à les nourrir) des chiots puis elles s'interrompent lorsque le chiot dort où qu'on ne le manipule plus. Pendant une crise on met en évidence des tremblements, une posture typique avec hyperextension des quatre membres (les chiots sont incapables de tenir debout) et des difficultés respiratoires. De plus on observe que les chiots atteints sont cyanosés lors des crises car celles ci provoquent une congestion et des hémorragies pulmonaires. (68)
- **Evolution :** Aggravation des symptômes.
- **Pronostic :** Sombre du fait de l'aggravation des symptômes, de la difficulté à nourrir le chiot et de la congestion pulmonaire qui s'installe. Cette maladie est responsable de mortalité néonatale. (68)
- **Traitement :** On peut essayer de mettre en place un traitement médical, ce qui améliore les symptômes au cours de la première année de vie. (38)

Diagnostic (68)

- **Ante-mortem**
  - **Imagerie :** Pas d'anomalie.
  - **Analyse du LCS :** Pas d'anomalie.
  - **Histologie :** Pas d'anomalie.
  - **Test génétique : OUI**

Tableau 45 : Liste des laboratoires fournissant un test génétique pour l'hyperkplexie chez le chien

Races concernées	Laboratoires
Irish Wolfhound	Laboklin http://www.laboklin.de/pages/php/news.php?lang=en
	Paw Print Genetics https://www.pawprintgenetics.com/

- **Post-mortem** (Absent)

XI. Autres affections du système nerveux

A. Epilepsie essentielle

Synonyme (45)

Epilepsie idiopathique
Epilepsie primaire

Dénomination anglo-saxonne

Idiopathic epilepsy

Etiologie et pathogénie (45, 141, 187)

L'épilepsie est une affection nerveuse chronique se caractérisant par une récurrence de crises convulsives similaires.

On parle d'épilepsie essentielle lorsqu'aucune cause n'est mise en évidence : c'est-à-dire lorsqu'il n'existe pas de lésions cérébrales.

Lors d'épilepsie primaire, un chien peut manifester des crises d'épilepsie généralisées (le plus souvent) ou bien des crises partielles ou focales, qui peuvent évoluer en crises d'épilepsie généralisées.

L'épilepsie essentielle est la cause la plus fréquente d'épilepsie chez le chien.

Epidémiologie (11, 26, 45, 82, 86, 92, 93, 99, 140, 141, 164, 165, 187)

- **Races concernées :** Prédispositions des races suivantes (avec pour certaines une suspicion de support génétique): Beagle, Berger Allemand, Berger Belge (type Tervueren, Groenendael), Berger des Shetland, Border Collie, Bouvier Bernois, Boxer, Bull Terrier, Cane Corso, Caniche, Cavalier King Charles, Cocker Américain, Colley, Dogue Argentin, Dogue de Bordeaux, Dogue du Tibet, English Springer Spaniel, Fox terrier à poils lisses, Golden Retriever, Grand Bouvier Suisse, Husky, Keeshond, Labrador Retriever, Lagotto Romagnolo, Lévrier Irlandais (Irish Wolfhound), Mastiff, Saint Bernard, Schnauzer miniature, Setter Irlandais, Spitz Finlandais, Spitz Loup, Teckel, Vizsla.
  Mais cette maladie peut se développer chez un chien de n'importe quelle race, pure ou croisée.
- **Age d'apparition des symptômes :** Les premières crises lors d'épilepsie essentielle apparaissent le plus souvent entre l'âge de 6 mois et 5 ans mais les premières crises peuvent

passer inaperçues et les animaux peuvent être présentés à leur vétérinaire après l'âge de 6 ans. Chez le Lagotto Romagnolo il existe aussi une forme d'épilepsie juvénile familiale bénigne où les symptômes apparaissent vers l'âge de 5 à 9 semaines.

Tableau 46 : Précision de l'âge moyen d'apparition des premières crises d'épilepsie lors d'épilepsie essentielle chez certaines races

Races	Age moyen d'apparition des symptômes
Berger Belge (Tervueren et Groenendael)	Vers 39 mois
Border Collie	Vers 27 mois
Bouvier Bernois	Vers 26,5 mois
Caniche	Vers 45 mois
English Springer Spaniel	Vers 36 mois
Labrador Retriever	Vers 30 mois
Lagotto Romagnolo (Forme d'épilepsie juvénile familiale bénigne)	Vers 1,5 mois
Lévrier Irlandais (Irish Wolfhound)	Mâles = 33 mois, Femelles = 28 mois
Spitz Finlandais	Vers 36 mois
Vizsla	Vers 36 mois

- **Sexe :**
  - Berger Belge (Tervueren et Groenendael) : Suspicion de surreprésentation des femelles.
  - Bouvier Bernois, Spitz Finlandais et Irish Wolfhound : Prédisposition des mâles.

Déterminisme génétique (11, 26, 86, 93, 92, 99, 140, 141, 164, 165, 187)

Tableau 47 : Données actuelles sur le déterminisme génétique de l'épilepsie essentielle chez le chien

Races	Mode de Transmission proposé	Locus	Mutation
Berger Allemand	Autosomique récessif ou polygénique	/	/
Berger Belge (Tervueren et Groenendael)	Gène unique avec un fort impact (?)	Chromosome 37, région de 1 Mb	/
Border Collie	Autosomique récessif ou plus complexe	/	/
Bouvier Bernois	Autosomique récessif mais contrôlé par plus d'un gène	/	/
Caniche	Autosomique récessif avec pénétrance presque complète (?)	/	/
English Springer Spaniel	Autosomique récessif à pénétrance incomplète ou Polygénique	/	/
Golden Retriever	Autosomique récessif mais contrôlé par plus d'un gène	/	/
Grand Bouvier Suisse	Monogénique récessif		

Labrador Retriever	Polygénique et multifactoriel	/	/
Lagotto Romagnolo (forme juvénile familiale bénigne)	Autosomique récessif avec parfois pénétrance incomplète	Chromosome 3, gène LGI2	Mutation non sens d'un A vers un T en position 1552
Lévrier Irlandais	Récessif à pénétrance incomplète	/	/
Keeshond (162)	Autosomique récessif (?)		
Spitz Finlandais	Polygénique (?)		
Vizsla	Autosomique récessif ou polygénique	/	/

Pour les autres races mentionnées, on suspecte plus ou moins fortement un support héréditaire sans avoir pu le prouver.

Expression clinique

- **Symptômes :** Une crise d'épilepsie se décompose en plusieurs étapes (45, 141, 87) :
  - Les prodromes : Ils ont lieu pendant une période plus ou moins longues (allant de quelques heures à quelques jours) avant une crise et peuvent se manifester par de l'anxiété ou de l'agitation. Il arrive souvent que cette étape ne soit pas identifiée par les propriétaires et passe inaperçue.
  - L'aura : C'est la sensation, assez subjective, que l'animal ressent quelques secondes à quelques minutes avant qu'il n'y ait des symptômes visibles. Cette phase est causée par l'apparition d'une activité électrique anormale dans le cerveau. Chez un animal, la phase d'aura se manifeste assez souvent par un isolement ou bien l'animal reste collé à son propriétaire, de l'agitation et des vomissements juste avant la crise convulsive.
  - L'Ictus : C'est la crise d'épilepsie en elle-même.
  - La phase post-ictale : Elle est due à des anomalies transitoires de la fonction cérébrale causée par les convulsions. Elle dure le plus souvent de quelques minutes à quelques heures et peut se manifester par de la désorientation, une cécité, de l'ataxie et un sommeil très profond.

  Les crises se manifestent souvent lorsque l'animal dort ou se repose. Elles peuvent apparaitre de façon tout à fait spontanée ou bien être déclenchée par certains stimuli comme un son. (45, 187)

  Caractéristiques de la phase ictale chez différentes races prédisposées à l'épilepsie primaire (11, 82, 86, 92, 93, 99, 140,165) :

Tableau 48 : Les différents types de crises lors d'épilepsie essentielle chez le chien

Races	Types de crises	Phase d'Ictus	Durée moyenne Ictus
Berger Belge (Tervueren et Groenendael)	78% de crises focales avec dans deux tiers des cas généralisation secondaire.	Ataxie, pédalage, salivation excessive, désorientation, comportement de peur et ou d'attention exacerbée	De 30 secondes à 2,5 minutes
Border Collie	80% de crises focales avec généralisations secondaires	Crise focale : regard perdu dans le vague, opisthotonos Crise généralisée : signes moteurs de type tonico-clonique, mouvements répétitifs de la mâchoire, salivation et émission d'urine	
Bouvier Bernois	98% de crises généralisées	Signes moteurs du type tonico-clonique, salivation, émission d'urine et plus rarement défécation	De 20 secondes à 5 minutes
English Springer Spaniel	Autant de crises généralisées que partielles	NR	NR
Labrador Retriever	90% de crises généralisées	Signes moteurs de type tonico-clonique (avec souvent des membres postérieurs qui deviennent cloniques et des antérieurs qui continuent à pédaler), salivation, émission d'urine et plus rarement défécation et mydriase	De 30 secondes à 5 minutes
Lagotto Romagnolo	Crises focales le plus souvent, mais parfois crises focales complexes ou à généralisation secondaire.	Tremblements, ataxie, raideur	De 10 secondes à quelques minutes
Lévrier Irlandais	NR	NR	NR
Spitz Finlandais	85% crises initialement partielles	NR	10 minutes en moyenne
Vizsla	79% de crises focales avec dans plus de 50% des cas absence de généralisation secondaire	Tremblements membres, regard fixe, dilatation pupillaire, salivation Les crises généralisées sont du type tonico-clonique	NR

- **Evolution :** La fréquence des crises est très variable d'un individu à l'autre mais il n'y a pas de guérison excepté dans le cas de la forme juvénile familiale bénigne du Lagotto Romagnolo pour lequel on observe une rémission complète vers 4 mois d'âge. (45, 93, 164)
- **Pronostic :** Variable en fonction de la fréquence, de la gravité des crises et de la réponse au traitement. Dans le cas de la forme juvénile familiale bénigne chez le Lagotto Romagnolo le pronostic est très bon alors que chez le Lévrier Irlandais le pronostic est très mauvais avec une espérance de vie réduite de plus de 2 ans par rapport aux animaux non épileptiques et une mauvaise réponse aux traitements. (26, 93)

Tableau 49 : Réponse au traitement lors d'épilepsie essentielle en fonctionde la race atteinte

Races	Réponse au traitement
Berger Belge	85% de répondant
Caniche	Bonne réponse
Cavalier King Charles	Très mauvaise réponse
English Springer Spaniel	Réponse très variable
Golden Retriever	2/3 de répondant mais échappement
Irish Wolfhound	66% de non répondant
Labrador Retriever	30-40% de répondant
Lagotto Romagnolo	Bonne réponse
Spitz Filandais	79% de répondant au traitement
Vizla	79% de répondant au traitement

- **Traitement :** Voir site pour le traitement de l'épilepsie.

Diagnostic

Le diagnostic de l'épilepsie primaire est un diagnostic d'exclusion des autres causes de crises d'épilepsie *(*d'où réalisation d'un bilan sanguin complet, d'imagerie de l'encéphale et de ponction de LCS)

- **Ante-mortem**
  - **Imagerie :** Pas d'anomalie.
  - **Analyse du LCS :** Pas d'anomalie.
  - **Test génétique : OUI**

Tableau 50 : Liste des laboratoires fournissant un test génétique pour l'épilepsie essentielle chez le chien

Races concernées	Où trouver un test ADN
Lagotto Romagnolo (Forme juvenile)	Genoscoper http://www.genoscoper.com/en/

- **Post-mortem** (Absent)

B. Narcolepsie

Synonyme

/

Dénomination anglo-saxonne

Narcolepsy

Etiologie et pathogénie

La narcolepsie est un trouble chronique du sommeil pour lequel il existe des formes sporadiques (acquises) et familiales (génétiques) chez le chien. La narcolepsie est du à un déficit de la transmission d'un groupe de neurotransmetteurs appelé les orexines (ou hypocrétines). Les orexines sont un groupe de neurotransmetteurs polypeptidiques retrouvés dans l'hypothalamus et qui seraient impliqués dans plusieurs fonctions hypothalamiques tel que la prise de nourriture et l'alternance entre état d'éveil et de sommeil. (45, 190)

Epidémiologie (45, 53, 190)

- **Races concernées :** Doberman, Labrador Retriever et Teckel. La forme sporadique peut être retrouvée chez n'importe quelle race.
- **Age d'apparition des symptômes :** Entre 1 et 6 mois d'âge.
- **Sexe :** /

Déterminisme génétique (45, 87, 190)

- **Mode de transmission :** Autosomique récessif, prouvé chez le Doberman, le Labrador et le Teckel.
- **Locus atteint :** Gène Hcrtr2 codant pour un récepteur couplé à une protéine G ayant une forte affinité pour les orexines, porté par le chromosome 12.
- **Mutation :**
  - Teckel : Substitution d'un A par un G en position 461 de l'exon 1 du gène Hcrtr2.
  - Doberman : Insertion d'une séquence SINE en amont du 4ème exon du gène.
  - Labrador Retriever : Insertion d'une séquence SINE en aval du 5ème exon du gène.

Expression clinique

- **Symptômes :** Le signe le plus caractéristique de la narcolepsie chez le chien est la catalepsie c'est-à-dire la perte soudaine du tonus musculaire en réponse à une stimulation émotionnelle comme la présentation de nourriture ou le jeu. La catalepsie peut être invalidante pour l'animal et peut nécessiter un traitement maintenu toute la vie de l'animal. Les crises de catalepsie commencent le plus souvent par le train postérieur et le cou qui s'affaissent. Le chien finit par s'effondrer sur le sol et peut rester immobile de plusieurs secondes à plusieurs minutes. Si la crise dure assez longtemps (plus de 1-2 minutes) le chien peut finir par s'endormir avec des mouvements lents et répétés des membres, de rapide mouvement des yeux et des tremblements musculaires. Pendant la crise, surtout au début, l'animal reste en général conscient, avec les yeux ouverts. Une crise peut être interrompue par différents stimuli comme appeler le chien par son nom ou en le manipulant. (45, 87, 190)

On peut aussi observer chez les chiens narcoleptiques une torpeur et une envie de dormir plus importante que la normale qui, elles, sont moins handicapantes pour le chien. Les animaux atteints peuvent être moins actifs durant la journée que des chiens sains. Mais cela peut être difficile à mettre en évidence car même des chiens sains vont aller dormir plusieurs fois dans une même journée. (45, 87, 190)

- **Evolution :** Maladie non évolutive, non progressive mais les symptômes persistent toute la vie de l'animal. (190)
- **Pronostic :** Bon. (45, 190)
- **Traitement :** Le traitement de la narcolepsie est médical. (45, 190)

Diagnostic (45, 190)

- **Ante-mortem**
  - **Imagerie :** Pas d'anomalie.
  - **Analyse du LCS :** Pas d'anomalie.
  - **Autres :**
    - Test, par présentation de nourriture, pour voir si cela déclenche une crise. Assez spécifique.
    - Test par injection de physostigmine : augmentation de la fréquence des crises de cataplexie pendant les 30 minutes qui suivent l'injection IV. Spécifique. Bien toléré par l'animal.
  - **Test génétique : OUI**

Tableau 51 : Liste des laboratoires fournissant un test génétique pour la narcolepsie chez le chien

Races concernées	Laboratoires
Teckel / Doberman / Labrador Retriever	Optigen http://www.optigen.com/
	Genindexe http://www.genindexe.com/html/canins.php
	Paw Print Genetic https://www.pawprintgenetics.com/
	HealthGene http://www.healthgene.com/canine-dna-testing/test/
	Laboklin http://www.laboklin.de/pages/html/fr/genetique_animale/main.html
	HealthGene http://www.healthgene.com/canine-dna-testing/test/
	Genetic technologies http://www.animalnetwork.com.au/dnatesting/
	Van Haeringen http://www.vhlgenetics.com/

***** Certains des laboratoires mentionnés ci dessus n'ont validés leur test que pour certaines des races concernées. Il convient de bien vérifier sur le site internet de chaque laboratoire si le test est validé pour la race que vous souhaitez tester.

- **Post-mortem** (Absent)

CONCLUSION

Les maladies génétiques et à prédispositions raciales, du fait des modalités de sélection et d'élevage dans l'espèce canine, sont devenues incontournables dans la démarche diagnostique. Certaines de ces maladies sont rares mais d'autres ont une forte prévalence chez certaines races de chiens. De plus, dans le domaine de la neurologie, certaines maladies peuvent paraître spectaculaires mais avoir un bon pronostic pour peu qu'un traitement adéquat soit mis en place. Néanmoins, de nombreux vétérinaires praticiens, éleveurs et propriétaires n'ont pas connaissance de ces maladies et des modalités de leur prise en charge.

Plusieurs sites internet présentant les maladies génétiques et à prédispositions raciales du chien existent à ce jour. Cependant, les informations qu'ils contiennent sont parcellaires (ils ne contiennent pas toutes les maladies et/ou seuls certains aspects de la maladie sont énoncés) et toujours en langue anglaise.

Il nous a paru indispensable de créer un outil informatique de type site internet, qui se veut être un site de référence francophone validé par les enseignants de neurologie des quatre Ecoles Vétérinaires Françaises. Ce site internet a pour but d'être un outil utilisable par les vétérinaires praticiens, les étudiants vétérinaires, les éleveurs et les propriétaires.

Le format retenu pour le site internet est proche de celui de Wikipédia : c'est-à-dire mise à disposition des internautes de fiches de maladies, toutes sur le même modèle, actualisables et gratuites.

synthèse des connaissances scientifiques pour chacune des maladies (épidémiologie, pathogénie, présentation clinique, évolution, outils diagnostique, pronostic et possibilité thérapeutique), associées à de l'iconographie sous forme de vidéo et/ou d'images, ainsi que la mention de l'existence ou non de test génétique utilisable et où les trouver.

Nous espérons que ce site internet permette :

- Aux vétérinaires, qu'ils soient étudiants ou praticiens, de les aider dans leur démarche diagnostique face à ces affections neurologiques souvent particulières dans leur présentation. Mais également de leur donner les informations indispensables à la prise en charge de ces cas (existence d'un test génétique, pronostic et possibilité thérapeutique).

- Aux éleveurs canins de prendre conscience de l'importance des maladies génétiques et à prédispositions raciales et leur donner les outils (mode de transmission et tests génétiques existants) nécessaires à leur éradication. En effet, en donnant à l'éleveur les moyens de reconnaître la maladie, son mode de transmission et l'existence de test génétique pour celle-ci, nous espérons pouvoir l'inciter, en association avec le vétérinaire, à tenir compte de ces informations pour choisir ses reproducteurs et ses saillies.

- Aux propriétaires d'avoir des informations sur la maladie présentée par leur animal et l'aider dans le choix de son compagnon (demande de test génétique à l'éleveur, choix d'une race). On sait aussi que les propriétaires d'animaux font de plus en plus de recherche sur internet quand leur animal est malade avant d'aller consulter leur vétérinaire. Ils arrivent donc en consultation avec des idées bien arrêtées. En permettant aux particuliers d'accéder aux informations de ce site internet, nous espérons éviter qu'ils n'aillent rechercher des informations sur des sources non scientifiques et souvent inexactes contre lesquelles le vétérinaire à bien du mal à s'imposer.

Enfin, nous espérons également que par l'intermédiaire de ce site internet, les vétérinaires, les éleveurs et les propriétaires signalent les animaux atteints afin que nous puissions avoir des informations sur la prévalence d'une maladie au sein d'une race voir même améliorer les connaissances sur son évolution et/ou son pronostic.

Ce site internet traite aujourd'hui uniquement des maladies héréditaires et à prédispositions raciales du chien dans le domaine de la neurologie mais il est envisagé, si les enseignants d'autres disciplines (dermatologie, ophtalmologie, ...) s'y intéressent, de couvrir tous les champs disciplinaires de la médecine vétérinaire. Cela permettra de créer une base de données francophone de référence sur les maladies héréditaires et à prédispositions raciales du chien.

Thèse de Mme PRADEL Tatiana

Le Professeur responsable
VetAgro Sup campus vétérinaire

D'ESCRIVAN Catherine

Le Directeur général
VetAgro Sup

Par délégation
Pr F. Grain - DEVE
VetAgro Sup
Campus Vétérinaire

Le Président de la thèse

Pr François Mauricic

Vu et permis d'imprimer

Lyon, le 08 OCT. 2014

Le Président de l'Université,
Professeur F.N GILLY

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD LYON 1

Bibliographie

(1) Abitbol M, Thibaud JL, Olby NJ, Hitte C, Puech JP, Maure M, Pilot-Storck F, Hédan B, Dréano S, Brahimi S, Delattre D, André C, Gray F, Delisle F, Caillaud C, Bernex F, Panthier JJ, Aubin-Houzelstein G, Blot S and Tiret L, (2010). *A canine Arylsulfatase G (ARSG) mutation leading to a sulfatase deficiency is associated with neuronal ceroid lipofuscinosis*. Proceedings of the National Academy of Sciences, Volume 107, Numéro 33, pages 14775–14780

(2) Abitbol M, André C, Queney G and Chaudieu G, (2010). *Les tests génétiques chez le chien*. Revue Francophone des Laboratoire, Volume 420, Pages 69-82

(3) Abramson CJ, Platt SR, Jakobs C, Verhoeven NM, Dennis R, Garosi L and Shelton GD, (2003). *L-2-Hydroxyglutaric Aciduria in Staffordshire Bull Terriers*. Journal of Veterinary Internal Medicine, Volume 17, Pages 551-556

(4) Agler C, Nielsen DM, urkasemsin G, Singleton A, Tonomura N, Sigurdsson S, Tang R, Linder K, Arepalli S, Hernandez D, Lindblad-Toh K, Van De Leemput J, Motsinger-Reif A, O'Brien DP, Bell J, Harris T, Steinberg S and Olby NJ, (2014). *Canine Hereditary Ataxia in Old English Sheepdogs and Gordon Setters Is Associated with a Defect in the Autophagy Gene Encoding RAB24*. PLOS Genetics, Volume 10, Numéro 2, 13 Pages

(5) André C and Galibert F, (2005). *La génétique canine : intérêt en médecine vétérinaire et humaine*. Bulletin de l'Académie Vétérinaire de France, Volume 158, Pages 467-477

(6) André C and Plassais J, (2012). *Le chien dans la pathologie et la génétique comparée : Exemples de maladies et de gènes partagés entre l'homme et le chien.* Bulletin de l'Académie Vétérinaire de France, Volume 165, Pages 215-224

(7) Awano T, Katz ML, O'Brien DP, Taylor JF, Evans J, Khan S, Sohar I, Lobel P and GS Johnson, (2006). *A mutation in the cathepsin D gene (CTSD) in American Bulldogs with neuronal ceroid lipofuscinosis*. Molecular Genetics and Metabolism, Volume 87, pages 341–348

(8) Awano T, Johnson GS, Wade CM, Katz ML, Johnson GC, Taylor JF, Perloski M, Biagi T, Baranowska I, Long S, March PA, Olby NJ, Shelton GD, Khan S, O'Brien DP, Lindblad-Toh K and Coates JR, (2009). *Genome-wide association analysis reveals a SOD1 mutation in canine degenerative myelopathy that resembles amyotrophic lateral sclerosis*. Proceedings of the National Academy of Sciences, Volume 1106, Numéro 8, 2794-2799

(9) Ballabio A and Gieselmann V (2009). *Lysosomal disorders: From storage to cellular damage.* Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Cell Research, Volume 1793, Issue 4, pages 684–696

(10) Baranowska I, Jaderlund KH, Nennesmo I, Holmqvist E, Heidrich N, Larsson NG, Andersson G, Gerhart E, Wagner H, Hedhammar A, Wibom R and Andersson L, (2009). *Sensory Ataxic Neuropathy in Golden Retriever Dogs Is Caused by a Deletion in the Mitochondrial tRNATyr Gene*. Plos Genetics, Volume 5, Numéro 5, 9 Pages

(11) Berendt M, Gulløv CH, Christensen SLK, Gudmundsdottir H, Gredal H, Fredholm M and Alban L, (2008). *Prevalence and characteristics of epilepsy in the Belgian shepherd variants Groenendael and Tervueren born in Denmark 1995–2004*. Acta Veterinaria Scandinavica, Volume 50, Numéro 51, 7 Pages

(12) Bielicki J, Muller V, Fuller M, Hopwood JJ and Anson DS, (1999). *Recombinant Canine a-L-Fucosidase: Expression, Purification, and Characterization.* Molecular Genetics and Metabolism, volume 69, pages 24–32

(13) Bjerkâs I, (1977). *Hereditary "Cavitating" Leucodystrophy in Dalmatian Dogs*. Acta Neuropathologica, Volume 40, Pages 163-169

(14) Blot S, (2005). *Myopathies des carnivores domestiques*. EMC-Vétérinaire, Volume 2, pages 96 - 117

(15) Bornard N, Pin D and Carozzo C (2007). *Bilateral parieto-occipital dermoid sinuses in a Rottweiler*. Journal of Small Animal Practice, Volume 48, pages 107–110

(16) Braund KG, Luttgen PJ, Redding RW and Rumph PF, (1980). *Distal Symmetrical Polyneuropathy in a Do*g. Veterinary Pathology, Volume 17, Pages 422-435

(17) Braund KG, Mehta JR, Toivio-Kinnucan M, Amling KA, Shell LG and Matz ME, (1989). *Congenital Hypomyelinating Polyneuropathy in Two Golden Retriever Littermates*. Veterinary Pathology, Volume 26, Pages 202-208

(18) Braund KG, Toivio-Kinnucan M, Vallat M, Metha JR and Levesque DC, (1994). *Distal Sensorimotor Polyneuropathy in Mature Rottweiler Dogs*. Veterinary Pathology, Volume 31, Pages 316-326

(19) Braund KG, Shores A, Lowrie CT, Steinberg HS, Moore MP, Bagley RS and Steiss JE, (1997). *Idiopathic Polyneuropahty in Alaskan Malamutes*. Journal of Veterinary Internal Medicine, Volume 11, Pages 243-249

(20) Brinkmeyer-Langford C and Kornegay JN, (2013). *Comparative Genomics of X-linked Muscular Dystrophies : The Golden Retriever Model.* Current Genomics, Volume 14, Pages 330-342

(21) Brisson BA, (2010). *Intervertebral disc disease in dogs*. *Veterinary* Clinics of North America: *Small Animal* Practice, Volume 40, Pages 829–858

(22) Brix AE, Howerth EW, McConkie-Rosell A, Peterson D, Egnor D, Wells MR and Chen AT, (1995). *Glycogen Storage Disease Type Ia in Two Littermate Maltese Puppies*. Veterinary Pathology, Volume 32, pages 460-465

(23) Bruun CS, Jäderlun KH, Berendt M, Jensen KB, Spodsberg EH, Gredal H, Shelton GD, Mickelson JR, Minor KM, Lohi H, Bjerka I, Stigen Ø, Espenes A, Rohdin C, Edlund R, Ohlsson J, Cizinauskass S, Leifsson PS, Drögemüller C, Moe L, Cirera S and Fredholm M, (2013). *A Gly98Val Mutation in the N-*

Myc Downstream Regulated Gene 1 (NDRG1) in Alaskan Malamutes with Polyneuropathy. PLoS One, Volume 8, Numéro 2, 7 Pages

(24) Bundza A, Lowden JA and Charlt KM, (1979). *Niemann-Pick Disease in a Poodle Dog*. Veterinary Pathology, Volume 16, pages 530-538

(25) Burbidge H, Goulden BE and & Jones BR, (1991). *Neurogenic laryngeal paralysis in the dog*. New Zealand Veterinary Journal, Volume 39, Numéro 3, Pages 83-87

(26) Casal ML, Munuye RM, Janis MA, Werner P and Henthorn PS, (2006). *Epilepsy in Irish Wolfhounds.* Journal of Veterinary Internal Medicine, Volume 20, Pages 131-135

(27) Clark LA, Credille KM, Murphy KE and Rees CA, (2005). *Linkage of dermatomyositis in the Shetland Sheepdog to chromosome 35*. Veterinary Dermatology, Volume 16, Pages 392-394

(28) Coates JR and O'Brien DP, (2004). *Inherited peripheral neuropathies in dogs and cats.* Veterinary Clinics Small Animal Practice, Volume 34, Pages 1361-1401

(29) Coates JR and Wininger FA, (2010). *Canine degenerative myelopathy*. *Veterinary* Clinics of North America: *Small Animal* Practice, Volume 40, Pages 929-950

(30) Coates JR, O'Brien DP, Kline KL, Storts RW, Johnson GC, Shelton GD, Patterson EE, and Abbott LC, (2002). *Neonatal Cerebellar Ataxia in Coton de Tulear Dogs.* Journal of Veterinary Internal Medecine, Volume 16, pages 680–689

(31) Coates JR, Axlund TW, Dewey CW, Smith J, (2006). *Hydrocephalus in Dogs and Cats*. Compendium, pages 136-146

(32) Collins D, Angles JM, Christodoulou J, Spielman D, Lindsay SA, Boyd J and Kcrockenberger MB, (2013). *Severe Subacute Necrotizing Encephalopathy (Leigh-like Syndrome) in American Staffordshire Bull Terrier Dogs*. Journal of Comparative Pathology, Volume 148, Pages 345-353

(33) Cornegliani L and Ghibaudo G (1999). *A dermoid sinus in a Siberian Husky*. Veterinary dermatology, Volume 10, pages 47-49

(34) Cornegliani L, Jommi E and Vercelli A, (2001). *Dermoid sinus in a golden retriever*. Journal of Small Animal Practice, volume 42, pages 514-516

(35) Cox NR, Kwapien RP, Sorjonen DC and Braund KG, (1986). *Myeloencephalopathy resembling Alexander's disease in a Scottish terrier do*g. Acta Neuropathologica, Volume 71, Pages 161-166

(36) Cozzi F, Vite CH, Wenger DA, Victoria T and Haskins ME, (1998). *MRI and electrophysiological abnormalities in a case of canine globoid cell leucodystrophy*. Journal of Small Animal Practice, Volume 39, pages 401-405

(37) Cruz F, Vila C and Webster MT, (2008). *The Legacy of Domestication: Accumulation of Deleterious Mutations in the Dog Genome*. Molecular Biology and Evolution, Volume 25, Numéro 11, Pages 2331-2336

(38) Cummings JF and De Lahunta A, (1978). *Hereditary Myelopathy of Afgan Hounds, a Myelinolytic Disease*. Acta Neuropathologica, Volume 42, Pages 173-181

(39) Cummings JF, Coope BJr, De Lahunta A and Van Winkle TJ, (1981). Canine Inherited Hypertrophic Neuropathy. Acta Neuropathologica, Volume 53, Pages 137- 143

(40) Cummings JF, De Lahunta A, Braund KG and Mitchell WJ, (1983). *Hereditary sensory neuropathy. Nociceptive loss and acral mutilation in pointer dogs: canine hereditary sensory neuropathy*. The American Journal of Pathology, Volume 112, Numéro 1, Pages 136–138

(41) Da Costa RC, (2010). *Cervical Spondylomyelopathy (Wobbler Syndrome) in Dogs*. Veterinary Clinics of North America : Small Animal Practice, Volume 40, Pages 881–913

(42) Da Silva EG,Dubielzig R, Zarfoss MK and Anibal A, (2008). D*istinctive histopathologic features of canine optic nerve hypoplasia and aplasia: a retrospective review of 13 cases*. Veterinary Ophthalmology, Volume 11, Numéro 1, Pages 23–29

(43) Davies DR and Irwin PJ, (2003). *Degenerative neurological and neuromuscular disease in young Rottweilers.* Journal of Small Animal Pratice, Volume 44, Pages 388-394

(44) De Risio L, Lewis T, Freeman J, De Stephani A, Matiasek L and Blott S, (2011). *Prevalence, heritability and genetic correlations of congenital sensorineural deafness and pigmentation phenotypes in the Border Collie*. The Veterinary Journal, Volume 188, Pages 286-290

(45) Dewey CW. *A practical Guide to Canine & Feline Neurology, Second Edition*. Wiley-Blackwell, 2008, 706 pages

(46) Dewey CW, Berg JM, Stefanacci JD, Barone G and Marino DJ, (2004). *Caudal Occipital Malformation Syndrome in Dogs*. Compendium, Volume 26, Numéro 11, pages 886-896

(47) Diaz JV, Duque C and Geisel R, (2007). *Neuroaxonal Dystrophy in Dogs: Case Report in 2 Litters of Papillon Puppies*. Journal of Veterinary Internal Medecine, Volume 21, pages 531–534

(48) Dickinson PJ, Sturges BK, Shelton GD and LeCouteur RA, (2005). *Congenital Myasthenia Gravis in Smooth-Haired Miniature Dachshund Dogs*. Journal of Veterinary Internal Medecine, Volume 19, pages 920–923

(49) Drögemüller C, Becker D, Kessler B, Kemter E, Tetens E, Jurina K, Jäderlund KH, Flagstad A, Perloski M, Lindblad-Toh K and Matiasek K, (2010). *A Deletion in the N-Myc Downstream Regulated Gene 1 (NDRG1) Gene in Greyhounds with Polyneuropathy*. PLoS ONE, Volume 5, Numéro 6, 11 Pages

(50) Duncan ID, Griffiths IR and Munz M, (1982). *The Pathology of a Sensory Neuropathy Affecting Long Haired Dachshund Dogs*. Acta Neuropathologica, Volume 58, Pages 141 - 151

(51) Eagleson SJ, Kent M, Platt SR, Rech TT and Howerth EW, (2013). *MRI Findings in a Rottweiler with Leukoencephalomyelopathy*. Journal of the American Animal Hospital Association, Volume 49, Numéro 4, Pages 255-261

(52) Ellinwood NM, Wang P, Skeen T, Sharp NJH, Cesta M, Decker S, Edwards NJ, Bublot I, Thompson JN, Bush W, Hardam E, Haskins ME and Giger U, (2003). *A model of mucopolysaccharidosis IIIB (Sanfilippo syndrome type IIIB): N-acetyl-a-D-glucosaminidase deficiency in Schipperke dogs*. Journal of Inherited Metabolic Disease, Volume 26, Pages 489-504

(53) Faraco J, Lin X, Li R, Hinton L, Lin L and Mignot E, (1999). *Genetics studies in Narcolespy, a Disorder affecting REM sleep.* The American Genetic Association, Volume 90, Pages 129-132

(54) Farias FHG, Zeng R, Johnson GS, Shelton GD, Paquette D and O'Brien DP, (2012). *A L2HGDH initiator methionine codon mutation in a Yorkshire terrier with L-2-hydroxyglutaric aciduria*. BMC Veterinary Research, Volume 8, 4 Pages

(55) Ferraraa ML, Occhiodorob T, Fuller M, Hawthornec WJ, Teutscha S, Tucker VE, Hopwoodb JJ, Stewart GJ and Anson DS, (1997). *Canine fucosidosis: a model for retroviral gene transfer into haematopoietic stem cells.* Neuromuscular Disorders, Volume 7, pages 361–366

(56) Finnigan DF, Brad Hanna WJ, Poma R and Bendall AJ, (2007). *A Novel Mutation of the CLCN1 Gene Associated with Myotonia Hereditaria in an Australian Cattle Dog*. of Veterinary Internal Medicine, Volume 21, Pages 458-463

(57) Flegel T, Matiasek K, Henke D and Grevel V, (2007). *Cerebellar cortical degeneration with selective granule cell loss in Bavarian mountain dogs*. Journal of Small Animal Practice, Volume 48, pages 462–465

(58) Fletcher JL, Kondagari GS, Wright AL, Thomson PC, Williamson P and Taylor RM, (2011). *Myelin genes are downregulated in canine fucosidosis.* Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Cell Research, Volume 1812, Issue 11, pages 1418–1426

(59) Forman OP, De Risio L, Stewart J, Mellersh CS and Beltran E, (2012). *Genome-wide mRNA sequencing of a single canine cerebellar cortical degeneration case leads to the identification of a disease associated SPTBN2 mutation*. BMC Genetics, Volume 13, Numéro 55, 11 Pages

(60) Forman OP, Penderis J, Hartley C, Hayward LJ, Ricketts SL and Mellersh CS, (2012). *Parallel Mapping and Simultaneous Sequencing Reveals Deletions in BCAN and FAM83H Associated with Discrete Inherited Disorders in a Domestic Dog Breed*. PLoS Genetics, Volume 8, Numéro 1, 9 Pages

(61) Fyfe JC, (2002). *Molecular Diagnosis of Inherited Neuromuscular Disease*. Veterinary Clinics of North America : Small Animal Practice, Volume 32, Numéro 1, Pages 287-299

(62) Fyfe JC, Al-Tamimi RA, Castellani RJ, Rosenstein D, Goldowitz D and Henthorn PS, (2010). *Inherited Neuroaxonal Dystrophy in Dogs Causing Lethal, Fetal-Onset Motor System Dysfunction and Cerebellar Hypoplasia*. The Journal of Comparative Neurology - Research in Systems Neuroscience, Volume 518, pages 3771–3784

(63) Gabriel A, Poncelet L, Van Ham L, Clercx C, Braund KG, Bhatti S, Detilleux J and Peeters D, (2006). *Laryngeal paralysis-polyneuropathy complex in young related Pyrenean mountain dogs*. Journal of Small Animal Practice, Volume 47, Pages 144–149

(64) Galibert F, André C and Hitte C, (2004). *Le chien, un modèle pour la génétique des mammifères*. Medecine/Sciences, Volume 20, Numéro 8-9, Pages 761-766

(65) Gamble DA and Chrisman CL, (1984). *A leukoencephalomyelopathy of Rottweiler Dogs.* Veterinary Pathology, Volume 21, Pages 247-280

(66) Gelatt KN and Lelpold HW, (1971). *Bilateral optic nerve hypoplasia in two dogs*. Canine Veterinary Journal, Volume 12, Numéro 4, Pages 91-96

(67) Gerber K, Harvey JW, D'Agome S, Wood J and Giger U, (2009). *Hemolysis, myopathy, and cardiac disease associated with hereditary phosphofructokinase deficiency in two Whippets*. Veterinary Clinical Pathology, Volume 38, Numéro 1, Pages 46-51

(68) Gill JL, Capper D, Vanbellinghen JF, Chung SK, Higgings RJ, Rees MI, Shelton DG and Harvey RJ, (2011). *Startle disease in Irish wolfhounds associated with a microdeletion in the glycine transporter GlyT2 gene*. Neurobiology of Disease, Volume 43, Pages 184-189

(69) Gill JL, Tsai KL, Krey C, Noorai RE, Vanbellinghen JF, Garosi LS, Shelton GD, Clark LA and Harvey RJ, (2012). *A canine BCAN microdeletion associated with episodic falling syndrome*. Neurobiology of Disease, Volume 45, Pages 103-136

(70) Gilliam D, O'Brien DP, Coates JR, Johnson GS, Johnson GC, Mhlanga-Mutangadura T, Hansen L, Taylor JF and Schnabel RD, (2014). *A Homozygous KCNJ10 Mutation in Jack Russell Terriers and Related Breeds with Spinocerebellar Ataxia*. Journal of Veterinary Internal Medicine, Volume 28, Pages 871-877

(71) Greer KA, Schatzberg SJ, Porter BF, Jones KA, Famula TR and Murphy KE, (2009). *Heritability and transmission analysis of necrotizing meningoencephalitis in the Pug*. Veterinary Science, Volume 86, Pages 438-442

(72) Gregory BL, Shelton GD, Bali DS, Chen YT and Fyfe JC, (2007). *Glycogen Storage Disease Type IIIa in Curly-Coated Retrievers*. Journal of Veterinary Internal Medicine, Volume 21, pages 40–46

(73) Griffiths IR, McCulloch MC and Abrahams S, (1986). *Progressive axonopathy: an inherited neuropathy of Boxer dogs. 3. The peripheral axon lesion with special reference to the nerve roots*. Journal of Neurocytology, Volume 15, Pages 109-120

(74) Griffiths IR, McCulloch MC and Abrahams S, (1987). Progressive *axonopathy: an inherited neuropathy of Boxer dogs. 4. Myelin sheath and Schwann cell changes in the nerve roots.* Journal of Neurocytology, Volume 16, Pages 145-153

(75) Guaguère E, Hubert T and Muller A, (2005). *Manifestations cutanées des maladies internes du chien*. EMC-Vétérinaire, Volume 2, Numéro 3, Pages 119-139

(76) Gultekin GI, Raj K, Lehman S, Hillström A and Giger U, (2012). *Missense mutation in PFKM associated with muscle-type phosphofructokinase deficiency in the Wachtelhund dog*. Molecular and Cellular Probes, Volume 26, Pages 243-247

(77) Hanson SM, Smith MO, Walker TL and Shelton GD, (1998). *Juvenile-Onset Myopathy in Rottweiler Dogs*. Journal of Veterinary Internal Medicine, Volume 12, Pages 103-108

(78) Hartley WJ and Blakemor WF, (1973). *Neurovisceral Glucocerebroside Storage (Gaucher's Disease) in a Dog*. Veterinary Pathology, Volume 10, pages 191-201

(79) Harvey JW, (2006). *Pathogenesis, laboratory diagnosis, and clinical implications of erythrocyte enzyme deficiencies in dogs, cats, and horses*. Veterinary Clinical Pathology, Volume 35, Numéro 2, Pages 144-156

(80) Haskins ME, Aguirre GD, Jezyk PF, Schuchman EH, Desnick RJ and Patterson DF, (1991). *Mucopolysaccharidosis type VII (Sly syndrome): Beta-glucoronidase deficient mycopolysaccharidosis in the dog*. American Journal of Pathology, Volume 138, Numéro 6, Pages 1553-1555

(81) Henricks PM, Steiss J and Petterson JD, (1987). *Distal Peripheral Polyneuropathy in a Great Dane*. Canine Veterinary Journal, Volume 28, Pages 165-167

(82) Heynold Y, Faissler D, Steffen F and Jaggy A, (1997). *Clinical, epidemiological and treatment results of idiopathic epilepsy in 54 labrador retrievers: a long-term study*. Journal of Small Animal Practice, Volume 38, Pages 7-14

(83) Hirschvogel K, Matiasek K, Flatz K, Drögemüller M, Drögemüller C, Reiner B and Fischer A, (2013). *Magnetic resonance imaging and genetic investigation of a case of Rottweiler leukoencephalomyelopathy*. BMC Veterinary Research, Volume 9, Numéro 57, 8 Pages

(84) Hojung C, Sangkyu K, Seongmok J, Sungwhan C, Kichang L, Kidong E, Heechun L, Dongwoo C, Junghee Y, Youngwon L, (2007). *Imaging diagnosis – Cerebellar vermis hypoplasia in a Miniature Schnauzer.* Veterinary Radiology & Ultrasound, Volume 48, Issue 2, pages 129–131

(85) Holmes NG, Acheson T, Ryder EJ and Binns MM (1998). *A PCR-based Diagnostic Test for Fucosidosis in English Springer Spaniels.* The Veterinary]ournal , Volume 155, pages 113-114

(86) Hülsmeyer V, Zimmermann R, Brauer C, Sauter-Louis C and Fischer A, (2010). *Epilepsy in Border Collies: Clinical Manifestation, Outcome, and Mode of Inheritance*. Journal of Veterinary Internal Medicine, Volume 24, Pages 171-178

(87) Hungs M, Fan J, Lin L and al, (2001). *Identification and Functional Analysis of Mutations in the Hypocretin (Orexin) Genes of Narcoleptic Canines*. Genome Research, Volume 11, Pages 531-539

(88) Ito T, Uchida K, Nakamura M, Nakashima K, Suzuki K and Nakayama H, (2010). *Fibrinoid Leukodystrophy (Alexander's Disease-Like Disorder) in a Young Adult French Bulldog*. Journal of Veterinary Medical Science, Volume 72, Numéro 10, pages 1387–1390

(89) Jäderlund KH, (2009). *Mitochondrially Inherited Sensory Ataxic Neuropathy in Golden Retriever Dogs : Phenotype, Clinical Course and Genotype of a Novel Neurological Syndrome*. Thèse de doctorat vétérinaire, Swedish University of Agricultural Sciences, Uppsala, 73 Pages

(90) Jäderlund KH, Orvind E, Johnsson E, Matiasek K, Hahn CN, Malm S and Hedhammar A, (2007). *A Neurologic Syndrome in Golden Retrievers Presenting as a Sensory Ataxic Neuropathy*. Journal of Veterinary Internal Medicine, Volume 21, Pages 1307–1315

(91) Jäderlund KH, Korberg IB and Nødtvedt A, (2011). *Inherited Polyneuropathy in Leonberger Dogs*. Journal of Veterinary Internal Medicine, Volume 25, Pages 997–1002

(92) Jaggy A, Faissler D, Gaillard C, Srenk P and Graber H, (1998). *Genetic aspects of idiopathic epilepsy in Labrador Retrievers*. Journal of Small Animal Practice, Volume 39, Pages 275-280

(93) Jokinen TS, Metsähonkala L, Bergamasco L, Viitmaa R, Surjä P, Lohi H, Snellman M, Jeserevics J and Cizinauskas S, (2007). *Benign Familial Juvenile Epilepsy in Lagotto Romagnolo Dogs*. Journal of Veterinary Internal Medicine, Volume 21, Pages 464–471

(94) Jokinen TS, Rusbridge C, SteffenF, Viitmaa R, Syrja P, De Lahunta A, Snellman M and Cizinauskas S, (2007). *Cerebellar cortical abiotrophy in Lagotto Romagnolo dogs*. Journal of Small Animal Practice, Volume 48, pages 470–473

(95) Jolly RD, Allan FJ, Collett MG, Rozaklis T, Muller VJ and Hopwood JJ, (2000). *Mucopolysaccharidosis IIIA (Sanfilippo syndrome) in a New Zealand Huntaway dog with ataxia*. New Zealand Veterinary Journal, Volume 48, Pages 144-8

(96) Jolly RD, Johnstone AC, Norman EJ, Hopwood JJ and Walkley SU, (2007). *Pathology of Mucopolysaccharidosis IIIA in Huntaway Dogs*. Veterinary Pathology, Volume 44, Pages 569-578

(97) Jolly RD, Hopwood JJ, Marshall NR, Jenkins KS, Thompson DJ, Dittmer KE, Thompson JC, Fedele AO, Raj K and Giger U, (2012). *Mucopolysaccharidosis type VI in a Miniature Poodle-type dog caused*

by a deletion in the arylsulphatase B gene. New Zealand Veterinary Journal, Volume 60, Numéro 3, Pages 183-188

(98) Jurney C, Haddad J, Crawford N, Miller AD, VanWinkle TJ, Vite CH, Sponenberg P, Inzana KD, Cook CR, Britt L and O'Brien DP, (2009). *Polymicrogyria in Standard Poodles*. Journal of Veterinary Internal Medecine, Volume 23, pages 871–874

(99) Kathmann I, Jaggy A, Busato A, Bärthschi M and Gaillar C, (1999). *Clinical and genetic investigations of idiopathic epilepsy in the Bernese mountain dog*. Journal of Small Animal Practice, volume 40, Pages 319-325

(100) Katz ML, Khanb S, Awanob T, Shahidb SA, Siakotos AN and Johnsonb GS, (2005). *A mutation in the CLN8 gene in English Setter dogs with neuronal ceroid-lipofuscinosis.* Biochemical and Biophysical Research Communications, Volume 327, pages 541–547

(101) Katz ML, Farias FH, Sanders DN, Zeng R, Khan S, Johnson GS and O'Brien DP, (2011). *A Missense Mutation in Canine CLN6 in an Australian Shepherd with Neuronal Ceroid Lipofuscinosis*. Journal of Biomedicine and Biotechnology, Volume 2011, 6 pages

(102) Kent M, Glass E and De Lahunta A, (2000). *Cerebellar cortical abiotrophy in a beagle*. Journal of Small Animal Practice, Volume 41, pages 321-323

(103) Kent M, Glass En, Aciernoy M and Shelton GD, (2008). *Adult onset acquired myasthenia gravis in three great Dane littermates*. Journal of Small Animal Practice, Volume 49, pages 647–650

(104) Kishnani PS, Faulkner E, Vancamp S, Jackson M, Brown T, Boney A, Koeberl D and Chen YT, (2001). *Canine Model and Genomic Structural Organization of Glycogen Storage Disease Type Ia (GSD Ia).*Veterinary Pathology, Volume 38, pages 83–91

(105) Kitagawa M, Kanayama K and Sakai T, (2003). *Quadrigeminal cisterna arachnoid cyst diagnosed by MRI in five dogs*. Australian Veterinary Journal, Volume 81, Numéro 6, pages 340-343

(106) Kiviranta A-M, Lappalainen AK, Hagner K and Jokinen T, (2011). *Dermoid sinus and spina bifida in three dogs and a cat*. Journal of Small Animal Practice, Volume 52, pages 319–324

(107) Knowles K, Alroy J, Castagnaro M, Raghavan SS, Jakowski RM and Freden GO, (1993). *Adult-onset lysosomal storage disease in a Schipperke dog: clinical, morphological and biochemical studies.* Acta Neuropathologica, Volume 86, pages 306-312

(108) Kondagari GS, Yang J and Taylor RM, (2011). *Investigation of cerebrocortical and cerebellar pathology in canine fucosidosis and comparison to aged brain*. Neurobiology of Disease, Volume 41, Issue 3, pages 605–613

(109) Kreutzer R, Leeb T, Müller G, Moritz A and Baumgärtner W, (2005). *A Duplication in the Canine β-Galactosidase Gene GLB1 Causes Exon Skipping and GM1-Gangliosidosis in Alaskan Huskies*. Genetics, Volume 170, Pages 1857-1861

(110) Lavely JA, (2006). *Pediatric Neurology of the Dog and Cat*. Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice, Volume 36, pages 475–501

(111) Levine JM, Fosgate GT, Porter BF, Schatzberg SJ and Greer KA, (2008). *Epidemiology of Necrotizing Meningoencephalitis in Pug Dogs*. Journal of Veterinary Internal Medicine, Volume 22, Pages 261-268

(112) Li FY, Cuddon PA, Song J, Wood SL, Patterson JS, Shelton GD and Duncan ID, (2006). *Canine spongiform leukoencephalomyelopathy is associated with a missense mutation in cytochrome b*. Neurobiology of Disease, Volume 21, Pages 35-42

(113) Lim JH, Kim D, Yoon J, Kim WH, Kweon O, (2008). *Cerebellar vermian hypoplasia in a Cocker Spaniel*. Journal of Veterinary Science, Volume 9, numéro 2, pages 215-217

(114) Lujan Feliu-Pascual A, Shelton GD, Targetty MP, Long SN, Comerford EJ, McMillan C, Davies D, Rusbridge C, Mellor D, Chang KC and Anderson TJ, (2006). *Inherited myopathy of great Danes*. Journal of Small Animal Practice, Volume 47, Pages 249–254

(115) Macias C, McKee WM, May C and Innes JF, (2002). *Thoracolumbar disc disease in large dogs: a study of 99 cases*. Journal of Small Animal Practice, Volume 43, Pages 439–446

(116) Mahony OM, Knowles KE, Braund KG, Averill DR, Jr., and Frimberger AE, (1998). *Laryngeal Paralysis-Polyneuropathy Complex in Young Rottweilers*. Journal of Veterinary Internal Medicine, Volume 12, Pages 330-337

(117) Márquez M, Pérez L, Serafín A, Teijeira S, Navarro C and Pumarola M, (2010). *Characterisation of Lafora-like bodies and other polyglucosan bodies in two aged dogs with neurological disease.* The Veterinary Journal, Volume 183, pages 222–225

(118) Matsuki N, Yamato O, Kusuda M, Maede Y, Tsujimoto H and Ono K, (2005). *Magnetic resonance imaging of GM2-gangliosidosis in a golden retriever*. The Canadian Veterinary Journal, Volume 46, Pages 275-278

(119) Maurer M, Mary J, Guillaud L, Fender M, Pelé M, Bilzer T, Olby N, Penderis J, Shelton GD, Panthier JJ, Thibaud JL, Barthélémy I, Aubin-Houzelstein G, Blot S, Hitte C and Tiret L, (2012). *Centronuclear Myopathy in Labrador Retrievers: A Recent Founder Mutation in the PTPLA Gene Has Rapidly Disseminated Worldwide*. PLOS, Volume 7, Numéro 10, 8 Pages

(120) McGraw RA and Carmichael KP, (2006). *Molecular basis of globoid cell leukodystrophy in Irish setters*. The Veterinary Journal, Volume 171, pages 370–372

(121) McMillan CJ, Taylor SM, Shelton GD, (2006). *Inherited myopathy in a young Great Dane*. Canine Veterinary Journal, Volume 47, Pages 899–901

(122) Mellersh C, (2012). *DNA testing and domestic dogs*. Mammalian Genome, Volume 23, Pages 109-123

(123) Melville SA, Wilsona CL, Chianga CS, Studdert VP, Lingaas F and Wilton AN, (2005). *A mutation in canine CLN5 causes neuronal ceroid lipofuscinosis Border collie dogs*. Genomics, Volume 86, pages 287 – 294

(124) Menon KP, Tieu PT and Neufeld EF, (1992). *Architecture of the canine IDUA gene and mutation underlying canine mucopolysaccharidosis I*. Genomics, Volume 14, Numéro 3, Pages 763-768

(125) Millan Y, Mascort J, Blanco A, Costa C, Masian D, Guil-Luna S, Pumarola M and Martin de las Mulas J, (2010). *Hypomyelination in three Weimaraner dogs*. Journal of Small Animal Practice, Volume 51, pages 594–598

(126) Minatel S, Underwood SC and Carfagnini JC, (2000). *Ceroid-Lipofuscinosis in a Cocker Spaniel Dog.* Veterinary Pathology, Volume 37, pages 488–490

(127) Minor KM, Patterson EE, Keating MK, Gross SD, Ekenstedt KJ, Taylor SM and Mickelson JR, (2011). *Presence and impact of the exercise-induced collapse associated DNM1 mutation in Labrador retrievers and other breeds*. The Veterinary Journal, Volume 189, Pages 214-219

(128) Moissonnier P, Gossot P and Scotti S (2011). *Thoracic Kyphosis Associated with Hemivertebra*. Veterinary Surgery, Volume 40, pages 1029–1032

(129) Morrison JP, Schatzberg SJ, De Lahunta A, Ross JT, Bookbinder P and Summers BA, (2006). *Oligodendroglial Dysplasia in Two Bullmastiff Dogs*. Veterinary Pathology, Volume 43, Pages 29-35

(130) Mosher DS, Quignon P, Bustamante CD, Sutter NB, Mellersh CS, Parker HG and Ostrander EA, (2007). *A Mutation in the Myostatin Gene Increases Muscle Mass and Enhances Racing Performance in Heterozygote Dogs*. PLoS Genetics, Volume 5, Numéro 3, Pages 779-786

(131) Motta L, Mandara MT and Skerritt GC, (2012). *Canine and feline intracranial meningiomas: An updated review*. The Veterinary Journal, Volume 192, Pages 153-165

(132) Nadon NL, Duncan ID and Hudson LD, (1990). *A point mutation in the proteolipid protein gene of the "shaking pup" interrupts oligodendrocyte development*. Development, Volume 110, pages 529-537

(133) Nibe K, Kita C, Morozumi M, Awamura Y, Tumura S, Okuno S, Kobayashi T and Uchida K, (2007). *Clinicopathological Features of Canine Neuroaxonal Dystrophy and Cerebellar Cortical Abiotrophy in Papillon and Papillon-related Dogs*. The Journal of Veterinary Medecine Science, Volume 69, Numéro 10, pages 1047-1052

(134) Nibe K, Nakamaya H and Uchida K, (2010). *Comparative Study of Cerebellar Degeneration in Canine Neuroaxonal Dystrophy, Cerebellar Cortical Abiotrophy, and Neuronal Ceroid-Lipofuscinosis*. The Journal of Veterinary Medecine Science, Volume 72, Numéro 11, pages 1495–1499

(135) Newkirk KM, Atkins RM, Dickson PI, Rohrback BW and McEntee MF, (2011). *Ocular Lesions in Canine Mucopolysaccharidosis I and Response to Enzyme Replacement Therapy*. Investigative Ophthalmology & Visual Science, Volume 52, Numéro 8, Pages 5130-5135

(136) Olby N, (2004). *Motor neuron disease: inherited and acquired*. Veterinary Clinics : Small Animal Practice, Volume 34, Pages 1403-1418

(137) Ostrander EA, Galibert F and Patterson DF, (2000). *Canine genetics comes of age*. Trends in Genetics, Volume 16, Numéro 3, Pages 117-124

(138) Ostrander EA, Ruvinsky A, (2012). *Canid phylogeny and origin of the domestic dog* In *The genetics of dogs, 2nd edition*. CAB International, 521 Pages

(139) Paradis M, De Jaham C, Page N, Sauve F and Helie P, (2005). *Acral mutilation and analgesia in 13 French spaniels.* Veterinary Dermatology, Volume 16, Pages 87–93

(140) Patterson EE, Mickelson JR, Da Y, Roberts MC, McVey AS, O'Brien DP, Johnson GS and Armstrong PJ, (2003). *Clinical Characteristics and Inheritance of Idiopathic Epilepsy in Vizslas*. Journal of Veterinary Internal Medicine, Volume 17, Pages 319-325

(141) Patterson EE, Armstrong PJ, O'Brien DP, Roberts MC, Johnson GS and Mickelson JR, (2005). *Clinical description and mode of inheritance of idiopathic epilepsy in English Springer Spaniels*. JAVMA, Volume 226, Numéro 1, Pages 54-58

(142) Pemberton TJ, Choi S, Mayer JA, Li FY, Gokey N, Svaren J, Safra N, Bannasch DL, Sullivan K, Breuhaus B, Patel PI and Duncan ID, (2014). *A Mutation in the Canine Gene Encoding Folliculin-Interacting Protein 2 (FNIP2) Associated With a Unique Disruption in Spinal Cord Myelination*. GLIA, Volume 62, Numéro 1, pages 39-51

(143) Pitcher GDC and Hahn CN, (2007). *Atypical masticatory muscle myositis in three cavalier King Charles spaniel littermates*. Journal of Small Animal Practice, Volume 48, Pages 226-228

(144) Platt SR and Garosi LS, (2004). *Neuromuscular weakness and collapse*. Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice, Volume 34, Pages 1281-1305

(145) Pratt JNJ, Knottenbel CM and Welsh EM, (2000). *Dermoid sinus at the lumbosacral junction in an English springer spaniel*. Journal of Small Animal Practice, Volume 41, pages 24-26

(146) Proschowsky HF, Flagstad A, Cirera S, Joergensen CB and Fredholm M, (2007). *Identification of a Mutation in the CHAT Gene of Old Danish Pointing Dogs Affected with Congenital Myasthenic Syndrome*. Journal of Heredity, Volume 98, Numéro 5, Pages 539-543

(147) Rahman MM, Chang HS, Mizukami K, Hossain MA, Yabuki A, Tamura S, Kitagawa M, Mitani S, Higo T, Uddin MM, Uchida K and Yamato O, (2012). *A frameshift mutation in the canine HEXB gene in toy poodles with GM2 gangliosidosis variant 0 (Sandhoff disease)*. The Veterinary Journal, Volume 194, Numéro 3, Pages 412-416

(148) Rak SG and Distl O, (2005). *Congenital sensorineural deafness in dogs: A molecular genetic approach toward unravelling the responsible genes*. The Veterinary Journal, Volume 169, Pages 188-196

(149) Ray J, Bouvet A, DeSanto C, Fyfe JC, Xu D, Wolfe JH, Aguirre GD, Patterson DF, Haskins ME and Henthorn PS, (1998). *Cloning of the Canine b-Glucuronidase cDNA, Mutation Identification in Canine MPS VII, and Retroviral Vector-Mediated Correction of MPS VII Cells*. Genomics, Volume 48, Pages 248-253

(150) Reiter AM and Schwarz T, (2007). *Computed tomographic appearance of masticatory myositis in dogs: 7 cases (1999–2006)*. JAVMA, Volume 231, Numéro 6, Pages 924-930

(151) Rentmeister K, Bilzer T, Petri S, Schanen G, Fehr M, Distl O and Tipold A, (2012). *Hereditary polyneuropathy in the Alaskan Malamute*. Tierarztl Prax Ausg K Kleintiere Heimtiere, Volume 40, Numéro 1, Pages 26-34

(152) Rhodes TH, Vite CH, Giger U, Patterson DF, Fahlke C and George AL Jr, (1999). *A missense mutation in canine ClC-1 causes recessive myotonia congenita in the dog*. Federation of European Biochemical Societies, Letters 456, Pages 54-58

(153) Rossmeisl JH, Duncan R, Fox J, Herring ES and Inzana KD, (2003). *Neuronal ceroid-lipofuscinosis in a Labrador Retriever*. Journal of Veterinary Diagnostic Investigation, Volume 15, pages 457–460

(154) Rusbridge C and Knowler SP, (2004). *Inheritance of Occipital Bone Hypoplasia (Chiari Type I Malformation) in Cavalier King Charles Spaniels*. Journal of Veterinary Internal Medecine, Volume 18, pages 673–678

(155) Saito M, Olby NJ, Spaulding K, (2001). *Identification of Arachnoïd cysts in the quadrigeminal cistern using ultrasonography.* Veterinary Radiology & Ultrasound, Volume 42, Numéro 5, pages 435-439.

(156) Saito M, Sharp NJH, Kortz GD, De Lahunta A, Leventer RJ, Tokuriki M and Thrall DE, (2002). *Magnetic resonance imaging features of Lissencephaly in 2 Lhasa apsos*. Veterinary Radiology & Ultrasound, Volume 43, Numéro 4, pages 331-337.

(157) Safra N, Bassuk AG, Ferguson PJ, Aguilar M, Coulson RL, Thomas N, Hitchens PL, Dickinson PJ, Vernau KM, Wolf ZT and Bannasch DL, (2013*). Genome-Wide Association Mapping in Dogs Enables*

Identification of the Homeobox Gene, NKX2-8, as a Genetic Component of Neural Tube Defects in Humans. PLOS Genetics, Volume 9, Numéro 7, 8 Pages

(158) Salmon Hillbertz NHC, (2005). *Inheritance of dermoid sinus in the Rhodesian ridgeback*. Journal of Small Animal Practice, Volume 46, pages 71-74

(159) Salmon Hillbertz NHC and Andersson G, (2006). *Autosomal dominant mutation causing the dorsal ridge predisposes for dermoid sinus in Rhodesian ridgeback dogs*. Journal of Small Animal Practice, volume 47, pages 184–188

(160) Sanders DN, Zeng R, Wenger DA, Johnson GS, Johnson GC, Decker JE, Katz ML, Platt SR and O'Brien DP, (2013). *GM2 gangliosidosis associated with a HEXA missense mutation in Japanese Chin dogs: A potential model for Tay Sachs disease*. Molecular Genetics and Metabolism, Volume 108, Pages 70-75

(161) Satoh H, Yamato O, Asano T, Yamasaki M and Maede Y, (2004). *Increased concentration of GM1-ganglioside in cerebrospinal fluid in dogs with GM1- and GM2-gangliosidoses and its clinical application for diagnosis*. Journal of Veterinary Diagnostic Investigation, Volume 16, Pages 223-226

(162) Schoeman A, Williams J and Wilpe AV, (2002). *Polyglucosan Storage Disease in a Dog Resembling Lafora's Disease.* Journal of Veterinary Internal Medecine, Volume 16, pages 201–207

(163) Scurrell E, Davies E, Baines E, Cherubini GB, Platt S, Blakemore W, Williams A and Schöniger S, (2008). *Neuropathological Findings in a Staffordshire Bull Terrier with L-2-Hydroxyglutaric Aciduria*. Journal of Comparative Pathology, Volume 138, Pages 160-164

(164) Seppälä EH, Jokinen TS, Fukata M, Fukata Y, Webster MT, Karlsson EK, Kilpinen SK, Steffen F, Dietschi E, Leeb T, Eklund R, Zhao X, Rilstone JJ, Lindblad-Toh K, Minassian BA and Lohi H, (2011). *LGI2 Truncation Causes a Remitting Focal Epilepsy in Dogs*. Plos Genetics, Volume 7, Numéro 7, 10 Pages

(165) Seppälä EH, Koskinen LLE, Gulløv CH, Jokinen P, Karlskov-Mortensen P, Bergamasco L, Baranowska Körberg I, Cizinauskass S, Oberbauers AM, Berendt M, Fredholm M and Lohi H, (2012). *Identification of a Novel Idiopathic Epilepsy Locus in Belgian Shepherd Dogs*. PLoS ONE, Volume 7, Numéro 3, 11 Pages

(166) Seppälä EH, Reuser AJJ and Lohi H, (2013). *A Nonsense Mutation in the Acid α-Glucosidase Gene Causes Pompe Disease in Finnish and Swedish Lapphunds*. PLOS one, Volume 8, Numéro 2, 5 Pages

(167) Shelton GD, (2002). *Myasthenia gravis and disorders of neuromuscular transmission*. Veterinary Clinics of North America : Small Animal Practice, Volume 32, Numéro 1, pages 189-206

(168) Shelton DG, (2004). *Muscle pain, cramps and hypertonicity.* Veterinary Clinic Small Animal practices, Volume 34, Pages 1483-1496

(169) Shelton DG, (2007). What's new in muscle and peripheral nerve diseases ? Veterinary and Comparative Orthopaedics and Traumatology, Volume 20, Numéro 4, Pages 249-255

(170) Shelton GD and Engvall E, (2002). *Muscular dystrophies and other inherited myopathies*. Veterinary Clinics of North America : Small animal practice, Volume 32, Numéro 1, Pages 103-124

(171) Shelton GD and Engvall E, (2007). *Gross muscle hypertrophy in whippet dogs is caused by a mutation in the myostatin gene*. Neuromuscular disorders, Volume 17, Pages 721-722

(172) Shelton GD, Podell M, Poncelet L, Schatzberg S, Patterson E, Powell HC and Mizisin AP, (2003). *Inherited Polyneuropathy in Leonberger dogs : A mixed or intermediate form of Charcot-Marie-Tooth Disease* ? Muscle Nerve, Volume 27, Pages 471–477

(173) Short AD, Mellersh CS, Platt H, Carter SD, Timofte D, Lohi H and Ollier WER, (2010). *Exonic mutations in the L2HGDH gene in Staffordshire bull terriers*. Veterinary Record, Volume 167, Pages 455-457

(174) Shull RM, Helman RG, Spellacy E, Constantopoulos G, Munger RJ and Neufeld E, (1984). *Morphologic and Biochemical Studies of Canine Mucopolysaccharidosis I*. American Journal of Pathology, Volume 114, Numéro 3, Pages 487-495

(175) Siso S, Hanzlicek D, Fluehmann G, Kathmann I, Tomek A, Papa V and Vandevelde M, (2006). N*eurodegenerative diseases in domestic animals: A comparative review*. The Veterinary Journal, Volume 171, pages 20-38

(176) Skelly BJ and Franklin RJM, (2002). *Recognition and Diagnosis of Lysosomal Storage Diseases in the Cat and Dog*. Journal of Veterinary Internal Medicine, Volume 16, Pages 133-141

(177) Smith BF, Stedman H, Rajpurohit Y, Henthorn PS, Wolfe JH, Patterson DF and Giger U, (1996). *Molecular Basis of Canine Muscle Type Phosphofructokinase Deficiency*. The Journal of Biological Chemistry, Volume 271, Numéro 33, Pages 20070-20074

(178) Snyder JA, Shofer FS, Van Winkle TJ and Massicotte C, (2006). *Canine Intracranial Primary Neoplasia: 173 Cases (1986–2003)*. Journal of Veterinary Internal Medicine, Volume 20, Pages 669-675

(179) Sommerlad S, McRae AF, McDonald B, Johnstone I, Cuttell L, Seddon JM and O'Leary CA, (2010).*Congenital Sensorineural Deafness in Australian Stumpy-Tail Cattle Dogs Is an Autosomal Recessive Trait That Maps to CFA10*. Plos One, Volume 10, Numéro 5, 9 Pages

(180) Song J, Goetz BD and Duncan ID, (2006). *His36Pro Point-Mutated Proteolipid Protein Retained in the Endoplasmic Reticulum of Oligodendrocytes in the Shaking Pup*. GLIA, Volume 53, pages 257–265

(181) Specht A, Fiske L, Erger K, Cossette T, Verstegen J, Campbell-Thompson M, Struck MB, Lee YM , Chou JY, Byrne BJ, Correia CE, Mah CS, Weinstein DA, and Conlon TJ, (2011).*Glycogen Storage Disease Type Ia in Canines: A Model for Human Metabolic and Genetic Liver Disease*. Journal of Biomedicine and Biotechnology, Volume 2011, 9 pages

(182) Strain GM, (2012). *Canine Deafness.* The Veterinary Clinics of North America : Small Animal Practice, Volume 49, Numéro 6 , Pages 1209-1224

(183) Summers JF, Diesel G, Asher L, McGreevy PD and Collins LM, (2010). *Inherited defects in pedigree dogs. Part 2: Disorders that are not related to breed standards*. The Veterinary Journal, Volume 183, Pages 39-45

(184) Takanosu M, Mori H, Suzuki H and Suzuki K, (2012). *Genotyping of exercise-induced collapse in Labrador retrievers using an allele-specific PCR*. The Veterinary Journal, Volume 193, Pages 293-295

(185) Talarico LR and Schatzberg SJ, (2010). *Idiopathic granulomatous and necrotising inflammatory disorders of the canine central nervous system: a review and future perspectives*. Journal of Small Animal Practice, Volume 51, Pages 138-149

(186) The University of Sydney – Faculty of Veterinary Science (Page consultée en 2012-2014)
Lida Dogs (en ligne)
Adresse URL : http://sydney.edu.au/vetscience/lida/dogs/

(187) Thomas WB, (2010). *Idiopathic Epilepsy in dogs and cats*. Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice, Volume 40, Pages 161-179

(188) Tipold A and Schatzberg SJ, (2010). *An update on steroid responsive meningitis-arteritis*. Journal of Small Animal Practice, Volume 51, Pages 150-154

(189) Tipold A and Stein VM, (2010). *Inflammatory Diseases of the Spine in Small Animals*. *Veterinary* Clinics of North America : *Small Animal* Practice, Volume 40, Pages 871-879

(190) Tonokura M, Fujita K and Nishino S, (2007). *Review of pathophysiology and clinical management of narcolepsy in dogs*. Veterinary Record, Volume 161, Pages 375-380

(191) Tosic M, Matthey B, Gow A, Lazzarini RA and Matthieu JM, (1997). *Intracellular Transport of the DM-20 Bearing Shaking Pup (shp) Mutation and Its Possible Phenotypic Consequences*. Journal of Neuroscience Research, Volume 50, pages 844–852

(192) Vandevelde M, Braund KG, Walker TL and Kornegayt JN, (1978). *Dysmyelination of the Central Nervous System in the Chow-Chow Dog*. Acta Neuropathologica, Volume 42, pages 211-215

(193) Vedrine B, Fontaine D and Segond S, (2012). *Dégénérescence arthrosique facettaire responsable d'une spondylomyélopathie cervicale caudale chez un dogue allemand*. Pratique médicale et chirurgicale de l'animal de compagnie, Volume 47, Pages 17—21

(194) Vernau KM, Runstadler JA, Brown EA, Cmaeron JM, Huson HJ, Higgings RJ, Ackerley C, Sturges BK, Dickinson PJ, Puschner B, Giulivi C, Shelton GD, Robinson BH, DiMauros S, Bollen AW and Bannasch DL, (2013). *Genome-Wide Association Analysis Identifies a Mutation in the Thiamine Transporter 2 (SLC19A3) Gene Associated with Alaskan Husky Encephalopathy*. PLoS ONE, Volume 8, Numéro 3, 11 Pages

(195) Vite CH, Cozzi F, Rich M, Klide AK, Volk SW and Lombardo R, (1998). *Myotonic Myopathy in a Miniature Schnauzer : Case Report and Data Suggesting Abnormal Chloride Conductance Across the Muscle Membrane*. Journal of Veterinary Internal Medicine, Volume 12, Pages 394-397

(196) Vite CH, Nestrasil I, Mlikotic A, Jens JK, Snella EM, Gross W, Shapiro EG, Kovac V, Provenzale JM, Chen S, Le SQ, Kan S, Banakar S, Wang R, Hasking ME, Ellinwood NM and Dickson PI, (2013). *Features of Brain MRI in Dogs with Treated and Untreated Mucopolysaccharidosis Type I*. Comparative Medicine, Volume 63, Numéro 2, Pages 163-173

(197) Von Praun F, Matiasek K, Grevel V, Alef M and Flegel T, (2006). *Magnetic resonance imaging and pathologic findings associated with necrotizing encephalitis in two Yorkshire terriers.* Veterinary Radiology & Ultrasound, Volume 37, Numéro 3, Pages 260-264

(198) Wakshlag JJ, De Lahunta A, Robinson T, Cooper BJ, Brenner O, O'Toole TD, Olson K, Beckman KB, Glass E and Reynolds AJ, (1999). *Subacute necrotising encephalopathy in an Alaskan husky*. Journal of Small Animal Practice, Volume 40, Pages 585-589

(199) Walvoort HC, (1985). *Glycogen storage disease type II in the Lapland dog*. Veterinary Quarterly, Volume 7, Numéro 3, pages 187-190

(200) Walvoort HC and Dormans JAMA, (1985). *Comparative Pathology of the Canine Model of Glycogen Storage Disease Type II (Pompe's Disease)*. Journal of Inherited Metabolic Disease, Volume 8, pages 38-46

(201) Wayne RK and Ostrander EA, (1999). *Origin, genetic diversity, and genome structure of the domestic dog*. BioEssays, Volume 21, Pages 247-257

(202) Wayne RK and Ostrander EA, (2007). *Lessons learned from the dog genome*. Trends in Genetics, Volume 23, Numéro 11, Pages 557-567

(203) Webb AA, McMillan C, Cullen CL, Boston SE, Turnbull J and Minassian BA, (2009). *Lafora disease as a cause of visually exacerbated myoclonic attacks in a dog.* Canadian Veterinary Journal, Volume 50, pages 963-967

(204) Wenger DA, Victoria T, Rafi MA, Luzi P, Vanier MT, Vite C, Patterson DF and Haskins MH, (1999). *Globoid cell leukodystrophy in Cairn and West Highland White Terriers*. The American genetic Association, Volume 90, pages 138-142

(205) Wessmann A, Goedde T, Fischer A, Wohlsein P, Hamann H, Distl O and Tipold A, (2004). *Hereditary Ataxia in the Jack Russell Terrier—Clinical and Genetic Investigations*. Journal of Veterinary Internal Medicine, Volume 18, pages 515–521

(206) Westworth DR and Sturges BK, (2010). *Congenital Spinal Malformations in Small Animals*. Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice, Volume 40, Pages 951-981

(207) Wilkerson MJ, Lewis DC, Marks SL and Prieur DJ, (1998). *Clinical and Morphologic Features of Mucopolysaccharidosis Type II in a Dog: Naturally Occurring Model of Hunter Syndrome*. Veterinary Pathology, Volume 35, Numéro 3, Pages 230-233

(208) Wininger Fa, Zeng R, Johnson GS, Katz ML, Johnson GC, Bush WW, Jarboe JM and Coates JR, (2011). *Degenerative Myelopathy in a Bernese Mountain Dog with a Novel SOD1 Missense Mutation*. Journal of Veterinary Internal Medicine, Volume 25, Pages 1166-1170

(209) Wöhlke A, Philipp U, Bock P, Beineke A, Lichtner P, Meitinger T and Distl O, (2011). *A One Base Pair Deletion in the Canine ATP13A2 Gene Causes Exon Skipping and Late-Onset Neuronal Ceroid Lipofuscinosis in the Tibetan Terrier.* PLoS Genetics, Volume 7, Numéro 10, 7 pages

(210) Wood SH and Patterson JS, (2001). *Shetland Sheepdog Leukodystrophy*. Journal of Veterinary Internal Medicine, Volume 15, Pages 486-493

(211) Yamato O, Jo EO, Shoda T, Yamasaki M and Maede Y, (2004). *Rapid and simple mutation screening of GM1 gangliosidosis in Shiba dogs by direct amplification of deoxyribonucleic acid from various forms of canine whole-blood specimens*. Journal of Veterinary Diagnostic Investigation, Volume 16, Pages 469-472

(212) Yamaya Y, Iwakami E, Goto M, Joie H, Watari T, Tanaka S, Takeuchi A and Tokuriki M, (2004). *A case of Shaker Dog Disease in a Miniature Dashund*. Journal of Veterinary Medecine Science, Volume 69, Numéro 9, pages 1159-1160

(213) Yi H, Thurberg BL, Curtis S, Austin S, Fyfe J, Koeberl DD, Kishnani PS and Sun B, (2012). *Characterization of a canine model of glycogen storage disease type IIIa*. Disease Models & Mechanisms, Volume 5, pages 804-811

(214) Zeng R, Farias FHG, Johnson GS, McKay SD, Schnabel RD, Decker JE, Taylor JF, Mann CS, Katz ML, Johnson GC, Coates JR and O'Brien DP, (2011). *A Truncated Retrotransposon Disrupts the GRM1 Coding Sequence in Coton de Tulear Dogs with Bandera's Neonatal Ataxia*. Journal of Veterinay Internal Medicine, Volume 25, Pages 267-2724

(215) Zeng R, Coates JR, Johnson GC, Awano HT, Kolicheski A, Ivansson E, Perloski M, Lindblad-Toh K, O'Brien DP, Guo J, Katz ML and Johnson GS, (2014). *Breed Distribution of SOD1 Alleles Previously Associated with Canine Degenerative Myelopathy*. Journal of Veterinary Internal Medicine, Volume 28, Pages 515-521

NOM PRENOM : PRADEL Tatiana

TITRE : Réalisation d'un site internet répertoriant les maladies génétiques et à prédispositions raciales affectant le système nerveux chez le chien.

Thèse d'Etat de Doctorat Vétérinaire : Lyon, *7 Novembre 2014*

RESUME :

Les maladies génétiques et à prédispositions raciales, du fait des modalités de sélection dans l'espèce canine, sont devenues incontournables dans la démarche diagnostique. Certaines sont rares mais d'autres ont une forte prévalence chez certaines races. De plus, dans le domaine de la neurologie, certaines maldies peuvent paraître spectaculaire mais avoir un bon pronostic si un traitement adéquat est mis en place. Néanmoins, de nombreux vétérinaires praticiens n'ont pas connaissance des ces maladies et des modalités de leur prise en charge.

On peu trouver plusieurs sites internet anglophones qui proposent des fiches synthétiquent pour présenter ces maladies aux vétérinaires/éleveurs/particuliers. Cependant, les informations qu'ils contiennent sont parcellaires et toujours en langue anglaise. Ils nous a donc paru indispensable de créer un outil informatique de type site internet, qui se veut être un site de référence francophone, validé par les enseignants de neurologie des quatre Ecoles Nationales Vétérinaires Françaises.

Le format retenu pour notre site permet la mise à disposition des internautes de fiches de maladies actualisables et gratuites. Les fiches sont constituées d'un résumé vulgarisé et donc accessible à tous puis d'une synthèse des connaissances scientifiques pour chacune des maladies (épidémiologie, pathogénie, présentation clinique, évolution, outils diagnostique, pronostic et possibilité thérapeutique), associées à de l'iconographie sous forme de vidéo et/ou d'images, ainsi que la mention de l'existence ou non test génétique utilisable et où les trouver.

MOTS CLES :

- Chien
- Syst-me nerveux -- Maladies
- Maladies héréditaires
- Prédispositions

JURY :

Président :	Monsieur le Professeur Jean François Mauguière
1er Assesseur :	Madame le Professeur Catherine Escriou
2ème Assesseur :	Monsieur le Professeur Jean-Jacques Thiébault

DATE DE SOUTENANCE : 7 Novembre 2014

ADRESSE DE L'AUTEUR :

3 Rue de Souilly -77410 Claye-Souilly