

Année 2010



**L'ATAXIE CÉRÉBELLEUSE HÉRÉDITAIRE DU
STAFFORDSHIRE TERRIER AMÉRICAIN
(SUPPORT MULTIMÉDIA)**

THÈSE

Pour le

DOCTORAT VÉTÉRINAIRE

Présentée et soutenue publiquement devant

LA FACULTE DE MÉDECINE DE CRETEIL

le.....

par

Sabine, Marie, Carmen BOUGUEN

Née le 29 Décembre 1983 à Brest (Finistère)

JURY

Président : M.

Professeur à la Faculté de Médecine de CRETEIL

Membres

Directeur : M. Stéphane BLOT

Professeur à l'École Nationale Vétérinaire d'Alfort

Assesseur : Mme Marie ABITBOL

Maître de conférences à l'École Nationale Vétérinaire d'Alfort

LISTE DES MEMBRES DU CORPS ENSEIGNANT

Directeur : M. le Professeur MIALOT Jean-Paul

Directeurs honoraires : MM. les Professeurs MORAILLON Robert, PARODI André-Laurent, PILET Charles, TOMA Bernard

Professeurs honoraires: MM. BRUGERE Henri, BUSSIERAS Jean, CERF Olivier, CLERC Bernard, CRESPEAU François

LE BARS Henri, MOUTHON Gilbert, MILHAUD Guy, ROZIER Jacques,

DEPARTEMENT DES SCIENCES BIOLOGIQUES ET PHARMACEUTIQUES (DSBP)

Chef du département : Mme COMBRISSEON Hélène, Professeur - Adjoint : Mme LE PODER Sophie, Maître de conférences

<p>- UNITE D'ANATOMIE DES ANIMAUX DOMESTIQUES Mme CREVIER-DENOIX Nathalie, Professeur M. DEGUEURCE Christophe, Professeur Mme ROBERT Céline, Maître de conférences M. CHATEAU Henry, Maître de conférences*</p> <p>- UNITE DE PATHOLOGIE GENERALE MICROBIOLOGIE, IMMUNOLOGIE Mme QUINTIN-COLONNA Françoise, Professeur* M. BOULOUIS Henri-Jean, Professeur M. FREYBURGER Ludovic, Maître de conférences</p> <p>- UNITE DE PHYSIOLOGIE ET THERAPEUTIQUE Mme COMBRISSEON Hélène, Professeur* M. TIRET Laurent, Maître de conférences Mme STORCK-PILOT Fanny, Maître de conférences</p> <p>- UNITE DE PHARMACIE ET TOXICOLOGIE Mme ENRIQUEZ Brigitte, Professeur M. TISSIER Renaud, Maître de conférences* M. PERROT Sébastien, Maître de conférences</p> <p>- DISCIPLINE : ETHOLOGIE M. DEPUTTE Bertrand, Professeur</p>	<p>- UNITE D'HISTOLOGIE, ANATOMIE PATHOLOGIQUE M. FONTAINE Jean-Jacques, Professeur * Mme BERNEX Florence, Maître de conférences Mme CORDONNIER-LEFORT Nathalie, Maître de conférences M. REYES GOMEZ Edouard, Maître de conférences contractuel</p> <p>- UNITE DE VIROLOGIE M. ELOIT Marc, Professeur * Mme LE PODER Sophie, Maître de conférences</p> <p>- UNITE DE GENETIQUE MEDICALE ET MOLECULAIRE M. PANTHIER Jean-Jacques, Professeur Mme ABITBOL Marie, Maître de conférences*</p> <p>- UNITE DE BIOCHIMIE M. MICHAUX Jean-Michel, Maître de conférences* M. BELLIER Sylvain, Maître de conférences</p> <p>- DISCIPLINE : ANGLAIS Mme CONAN Muriel, Professeur certifié</p> <p>- DISCIPLINE : EDUCATION PHYSIQUE ET SPORTIVE M. PHILIPS, Professeur certifié</p>
---	--

DEPARTEMENT D'ELEVAGE ET DE PATHOLOGIE DES EQUIDES ET DES CARNIVORES (DEPEC)

Chef du département: M. POLACK Bruno, Maître de conférences - Adjoint: M. BLOT Stéphane, Professeur

<p>- UNITE DE MEDECINE M. POUCHELON Jean-Louis, Professeur* Mme CHETBOUL Valérie, Professeur M. BLOT Stéphane, Professeur M. ROSENBERG Charles, Maître de conférences Mme MAUREY Christelle, Maître de conférences Mme BENCHEKROUN Ghita, Maître de conférences contractuel</p> <p>- UNITE DE CLINIQUE EQUINE M. DENOIX Jean-Marie, Professeur M. AUDIGIE Fabrice, Professeur* Mme GIRAUDET Aude, Praticien hospitalier Mlle CHRISTMANN Undine, Maître de conférences Mme MESPOULHES-RIVIERE Céline, Maître de conférences contractuel Mme PRADIER Sophie, Maître de conférences contractuel M. CARNICER David, Maître de conférences contractuel</p> <p>- UNITE DE REPRODUCTION ANIMALE Mme CHASTANT-MAILLARD Sylvie, Professeur (rattachée au DPASP) M. NUDELMANN Nicolas, Maître de conférences M. FONTBONNE Alain, Maître de conférences* M. REMY Dominique, Maître de conférences (rattaché au DPASP) M. DESBOIS Christophe, Maître de conférences Mme CONSTANT Fabienne, Maître de conférences (rattachée au DPASP) Mme DEGUILLAUME Laure, Maître de conférences contractuel (rattachée au DPASP)</p> <p>- DISCIPLINE : URGENCE SOINS INTENSIFS Mme Française ROUX, Maître de conférences</p>	<p>- UNITE DE PATHOLOGIE CHIRURGICALE M. FAYOLLE Pascal, Professeur * M. MOISSONNIER Pierre, Professeur M. MAILHAC Jean-Marie, Maître de conférences M. NIEBAUER Gert, Professeur contractuel Mme VIATEAU-DUVAL Véronique, Maître de conférences Mme RAVARY-PLUMIOEN Bérangère, Maître de conférences (rattachée au DPASP) M. ZILBERSTEIN Luca, Maître de conférences M. JARDEL Nicolas, Praticien hospitalier</p> <p>- UNITE D'IMAGERIE MEDICALE Mme BEGON Dominique, Professeur* Mme STAMBOULI Fouzia, Praticien hospitalier</p> <p>- DISCIPLINE : OPHTALMOLOGIE Mme CHAHORY Sabine, Maître de conférences</p> <p>- UNITE DE PARASITOLOGIE ET MALADIES PARASITAIRES M. CHERMETTE René, Professeur * M. POLACK Bruno, Maître de conférences M. GUILLOT Jacques, Professeur Mme MARIIGNAC Geneviève, Maître de conférences M. HUBERT Blaise, Praticien hospitalier</p> <p>- UNITE DE MEDECINE DE L'ELEVAGE ET DU SPORT M. GRANDJEAN Dominique, Professeur * Mme YAGUIYAN-COLLIER Laurence, Maître de conférences contractuel</p> <p>- DISCIPLINE : NUTRITION-ALIMENTATION M. PARAGON Bernard, Professeur</p>
---	--

DEPARTEMENT DES PRODUCTIONS ANIMALES ET DE LA SANTE PUBLIQUE (DPASP)

Chef du département : M. MILLEMANN Yves, Maître de conférences - Adjoint : Mme DUFOUR Barbara, Professeur

<p>- UNITE DES MALADIES CONTAGIEUSES M. BENET Jean-Jacques, Professeur* Mme HADDAD/ HOANG-XUAN Nadia, Professeur Mme DUFOUR Barbara, Professeur Melle PRAUD Anne, Maître de conférences contractuel</p> <p>- UNITE D'HYGIENE ET INDUSTRIE DES ALIMENTS D'ORIGINE ANIMALE M. BOLNOT François, Maître de conférences * M. CARLIER Vincent, Professeur Mme COLMIN Catherine, Maître de conférences M. AUGUSTIN Jean-Christophe, Maître de conférences</p> <p>- DISCIPLINE : BIOSTATISTIQUES M. DESQUILBET Loïc, Maître de conférences contractuel</p>	<p>- UNITE DE ZOOTECHNIE, ECONOMIE RURALE M. COURREAU Jean-François, Professeur M. BOSSE Philippe, Professeur Mme GRIMARD-BALLIF Bénédicte, Professeur Mme LEROY Isabelle, Maître de conférences M. ARNE Pascal, Maître de conférences M. PONTER Andrew, Professeur*</p> <p>- UNITE DE PATHOLOGIE MEDICALE DU BETAIL ET DES ANIMAUX DE BASSE-COUR M. MILLEMANN Yves, Maître de conférences * Mme BRUGERE-PICOUX Jeanne, Professeur (rattachée au DSBP) M. ADJOU Karim, Maître de conférences M. TESSIER Philippe, Professeur contractuel M. BELBIS Guillaume, Maître de conférences contractuel</p>
---	---

* Responsable de l'Unité

REMERCIEMENTS

Au Professeur de la Faculté de Médecine de Créteil,

Qui m'a fait l'honneur d'accepter la présidence de mon jury de thèse.
Hommage respectueux.

A Monsieur le Professeur Stéphane Blot, maître de conférences à l'ENVA,

Qui m'a fait l'honneur de diriger mon travail de thèse.
Qu'il trouve ici le témoignage de ma reconnaissance.

A Madame le Docteur Marie Abitbol, maître de conférences à l'ENVA,

Qui m'a fait l'honneur de faire partie de mon jury de thèse.
Qu'elle reçoive toute ma gratitude pour sa grande contribution à mon travail, sa disponibilité et sa gentillesse.

A Madame le Docteur Samia Cohen, rédactrice scientifique pour le laboratoire de neurobiologie de l'ENVA,

Pour sa disponibilité, son aide précieuse et l'énorme travail accompli dans la réalisation des pages web.
Qu'elle soit assurée de ma gratitude.

A ma famille,

Qui m'a soutenue pendant toutes ces années d'études.

A mes amis

TABLE DES MATIERES

LISTE DES FIGURES	3
LISTE DES TABLEAUX	4
LISTE DES ABREVIATIONS	5
INTRODUCTION	7
PREMIERE PARTIE : ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE DE L'ATAXIE CEREBELLEUSE HEREDITAIRE DU STAFFORDSHIRE TERRIER AMERICAIN (STA)	9
I- RAPPELS	9
I-1. Le cervelet.....	9
I-1-1. Anatomie du cervelet	9
I-1-2. Histologie du cervelet	10
I-1-3. Connexions et organisation fonctionnelle du cervelet	12
I-1-4. Fonctions du cervelet	12
I-1-5. Syndrome cérébelleux.....	12
I-2. Les dégénérescences cérébelleuses chez le chien.....	13
I-3. Les céréoïde-lipofuscinoses neuronales	20
II- EPIDEMIOLOGIE	21
II-1. Prévalence de la maladie, fréquence de l'allèle muté.....	21
II-2. Répartition géographique.....	22
II-3. Races concernées.....	22
II-4. Sexe.....	22
II-5. Age.....	22
II-6. Transmission.....	23
III- PRESENTATION CLINIQUE	23
III-1. Signes cliniques de l'ataxie cérébelleuse héréditaire	23
III-2. Caractéristiques de l'évolution de la maladie.....	25
IV- DEMARCHE DIAGNOSTIQUE	26
IV-1. Reconnaître l'ataxie.....	26
IV-2. Identifier l'origine cérébelleuse de l'ataxie.....	26
IV-3. Diagnostiquer l'ataxie cérébelleuse héréditaire.....	28
IV-3-1. Diagnostic étiologique des ataxies cérébelleuses.....	29

IV-3-2. Recueil de l'anamnèse et des commémoratifs.....	30
IV-3-3. Examens complémentaires.....	31
IV-3-3-1. Analyses de base.....	31
IV-3-3-2. Examens d'imagerie.....	31
IV-3-3-3. Analyse du liquide cébrospinal (LCS).....	33
IV-3-3-4. Test génétique.....	34
IV-3-4. Nécropsie et anatomie pathologique.....	34
V- ASPECTS GENETIQUES DE LA MALADIE.....	36
V-1. Mode de transmission et expression de la maladie.....	37
V-1-1. Lien entre statut génétique et développement de la maladie.....	37
V-1-2. Transmission à la descendance.....	37
V-2. Conséquences sur la planification des accouplements.....	40
V-3. Identification de la mutation en cause.....	41
VI- LE TEST GENETIQUE.....	41
VI-1. Intérêts du test génétique	42
VI-2. Fiabilité du test génétique.....	42
VI-3. Réalisation du test génétique.....	42
DEUXIEME PARTIE : CREATION DES PAGES WEB.....	45
I- OBJECTIF DES PAGES WEB.....	45
II- ELABORATION DES PAGES WEB.....	46
III- PRESENTATION DES PAGES WEB.....	46
III-1. Page d'accueil.....	46
III-2. Autres pages.....	47
CONCLUSION.....	51
BIBLIOGRAPHIE.....	53
ANNEXE 1 : Arborescence des pages web.....	59
ANNEXE 2 : Document traitant du diagnostic de l'ataxie cérébelleuse héréditaire du STA (destiné aux vétérinaires).....	61

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Localisation du cervelet sur une coupe schématique d'encéphale.....	9
Figure 2 : Coupe sagittale schématique du cervelet.....	10
Figure 3: Coupe histologique du cortex cérébelleux.....	11
Figure 4: Photographie d'un STA malade montrant une hypermétrie d'un membre pelvien.....	24
Figure 5: Photographie d'un STA malade montrant une augmentation du polygone de sustentation.....	24
Figure 6: Démarche diagnostique lors d'ataxie.....	27-28
Figure 7: IRM de l'encéphale d'un chien sain et de deux chiens à des stades différents de la maladie.....	32
Figure 8: Vues macroscopiques des cervelets d'un chien sain et d'un chien atteint.....	35
Figure 9: Coupe histologique du cortex cérébelleux d'un chien atteint.....	36
Figure 10 : Capture d'écran du début de la page d'accueil.....	47
Figure 11 : Capture d'écran du début de la page « Présentation clinique ».....	48

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1: Récapitulatif des caractéristiques des dégénérescences cérébelleuses chez le chien : atteintes néonatales.....	15
Tableau 2 : Récapitulatif des caractéristiques des dégénérescences cérébelleuses chez le chien : atteintes juvéniles.....	16
Tableau 3: Récapitulatif des caractéristiques des dégénérescences cérébelleuses chez le chien : atteintes tardives.....	19
Tableau 4 : Principales affections responsables d'ataxie cérébelleuse et leurs caractéristiques chez le chien.....	29-30
Tableau 5 : Déclaration de la maladie en fonction du statut génétique de l'animal.....	37
Tableau 6 : Accouplement d'un chien homozygote sauvage (+/+) et d'un chien hétérozygote (+/-).....	38
Tableau 7 : Accouplement d'un chien homozygote sauvage (+/+) et d'un chien homozygote muté (-/-).....	39
Tableau 8 : Accouplement de deux chiens hétérozygotes (+/-).....	39
Tableau 9 : Accouplement d'un chien hétérozygote (+/-) et d'un chien homozygote muté (-/-).....	40

LISTE DES ABREVIATIONS

ADN : Acide Désoxyribo-Nucléique

ATP : Adénosine Tri Phosphate

CFABAS : Club Français des Amateurs de Bull terrier, d'American staffordshire terrier et de Staffordshire bull terrier

CLN : Céroïde-Lipofuscine Neuronale

CNRS : Centre National de la Recherche Scientifique

EDTA : Ethylène Diamine Tétracétique

ENVA : Ecole Nationale Vétérinaire d'Alfort

INRA : Institut National de la Recherche Agronomique

IRM : Imagerie par Résonance Magnétique

LCS : Liquide Cérébro-Spinal

MEG : Méningo-Encéphalomyélite Granulomateuse

STA : Staffordshire Terrier Américain

UMR : Unité Mixte de Recherche

UPR : Unité Propre de Recherche

INTRODUCTION

L'ataxie cérébelleuse héréditaire du staffordshire terrier américain (STA) est une maladie neurologique due à une dégénérescence du cervelet d'origine génétique. Les premières descriptions de la maladie ne datent que de 2002. Cependant, au cours de ces huit dernières années, de nombreux progrès ont été faits dans la connaissance de cette affection. En effet, ses caractéristiques cliniques, anatomopathologiques et son mode de transmission ont été caractérisés, ce qui a permis de classer l'ataxie cérébelleuse héréditaire parmi les céréoïde-lipofuscinoses neuronales, une famille de maladies dites « de stockage ». En 2008, la découverte de la mutation génétique à l'origine de la maladie a mené à la mise au point d'un test génétique permettant le dépistage des STA porteurs de cette mutation.

Cette maladie est appelée ataxie cérébelleuse ou ataxie cérébelleuse héréditaire du STA (dénominations fondées sur des critères cliniques et épidémiologiques), ou encore céréoïde-lipofuscinoïse neuronale du STA (dénomination fondée sur des critères anatomopathologiques). La dénomination « ataxie cérébelleuse héréditaire » a été choisie pour les pages Internet et par conséquent pour le manuscrit car c'est la plus courante actuellement.

Face à cette maladie héréditaire, le rôle des éleveurs et des propriétaires de STA est primordial, car seule la gestion raisonnée des accouplements permettra, à terme, d'éradiquer la mutation responsable. Les vétérinaires, qui peuvent être amenés à diagnostiquer cette maladie et à conseiller les éleveurs, sont également au premier plan dans la lutte contre l'ataxie cérébelleuse héréditaire.

Il paraissait donc important de proposer une source d'information complète sur cette maladie, accessible aussi bien aux éleveurs et aux propriétaires de STA qu'aux vétérinaires (et étudiants vétérinaires). C'est le média Internet qui a été choisi pour son pouvoir de diffusion des informations, sous la forme de pages consacrées à la maladie et incluses dans le site du laboratoire de neurobiologie de l'École Nationale Vétérinaire d'Alfort (ENVA). Ces pages, accessibles à tous, ont pour but d'informer le public français, mais aussi international grâce à sa version anglaise, sur la présentation clinique, le diagnostic et la transmission de la maladie, ainsi que sur le test génétique récemment mis au point. L'originalité de ce travail réside dans le fait qu'il n'existe à ce jour aucun site officiel et complet sur la maladie. Seules quelques pages Internet contenant des informations incomplètes, éparpillées sur la toile voire erronées existent actuellement sur le sujet.

Ce manuscrit est présenté en complément des pages web accessibles sur le site Internet du laboratoire de neurobiologie de l'ENVA : www.labneurobio.com. La première partie du manuscrit est un rappel bibliographique sur l'ataxie cérébelleuse héréditaire du STA. La deuxième partie présente les pages web.

PREMIERE PARTIE : ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE DE L'ATAXIE CEREBELLEUSE HEREDITAIRE DU STAFFORDSHIRE TERRIER AMERICAIN (STA)

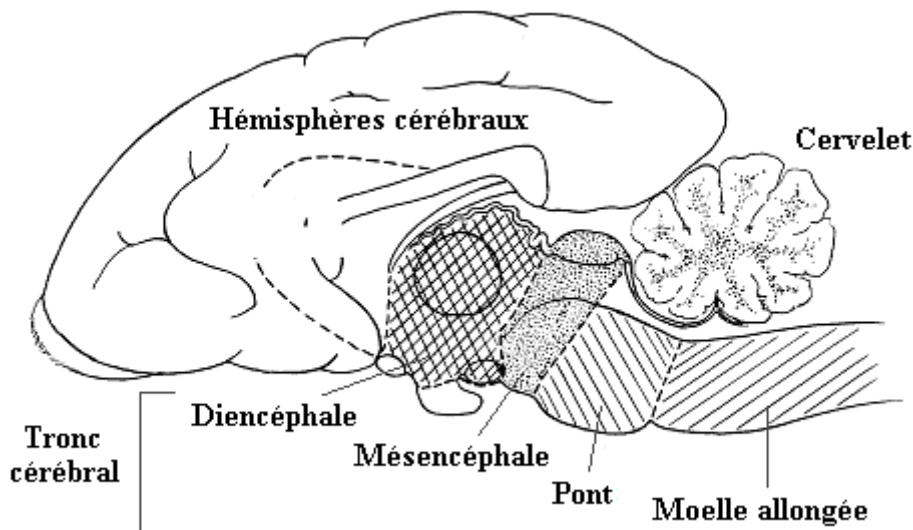
I- RAPPELS

I-1. Le cervelet

I-1-1. Anatomie du cervelet (BARONE et BORTOLAMI, 2004)

Le cervelet dérive de la partie dorsale du métencéphale. Il est situé dans la fosse postérieure de la boîte crânienne, ventro-caudalement au pôle occipital du cerveau, et dorsalement au pont, à la moelle allongée, et au 4^{ème} ventricule dont il forme une partie du toit. Le cervelet est connecté au tronc cérébral par trois paires de pédoncules : les pédoncules cérébelleux rostraux, moyens et caudaux. La figure 1 illustre la localisation du cervelet au sein de l'encéphale.

Figure 1 : Localisation du cervelet sur une coupe schématique d'encéphale
(d'après DE LAHUNTA, 1983)



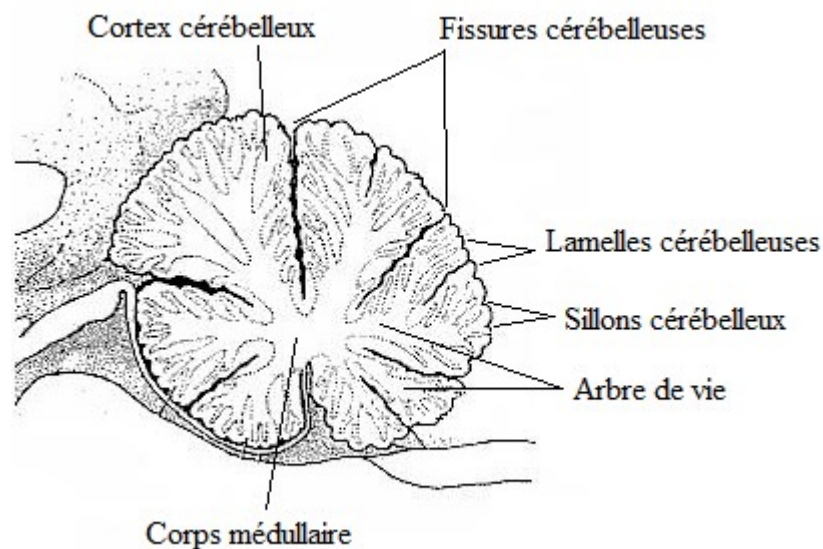
Le cervelet est situé derrière les hémisphères cérébraux et au dessus du tronc cérébral, constitué du diencephale, du mésencéphale, du pont et de la moelle allongée.

Le cervelet apparaît à l'examen externe comme une portion plus ou moins globulaire de l'encéphale. Sur sa face dorsale, on distingue en partie médiane le vermis, très volumineux chez le chien, et de part et d'autre, les hémisphères cérébelleux, plus petits. L'organe est divisé transversalement en lobes et lobules par de profondes fissures. Les lobules sont à leur tour subdivisés en lamelles par des sillons.

Le cervelet est un organe plein, sans cavité propre. Sa substance grise forme d'une part le cortex cérébelleux, superficiel, et d'autre part une série de noyaux inclus dans la masse de substance blanche. Celle-ci forme le corps médullaire, qui est directement relié aux pédoncules cérébelleux : elle assure ainsi le lien entre le cortex, les noyaux et les pédoncules cérébelleux.

Le cortex est une fine couche continue qui s'insinue jusqu'au fond des nombreuses fissures et sillons du cervelet, formant des circonvolutions appelées feuille cérébelleuse ou folia. Entre deux sillons, chaque lamelle de substance grise est portée par une fine expansion de substance blanche, appelée lame blanche. La ramification de la substance blanche dans le cortex donne une image d'arborisation appelée « arbre de vie », particulièrement bien visible en coupe sagittale (figure 2).

Figure 2 : Coupe sagittale schématique du cervelet
(d'après ANDERSON et ANDERSON, 1994)

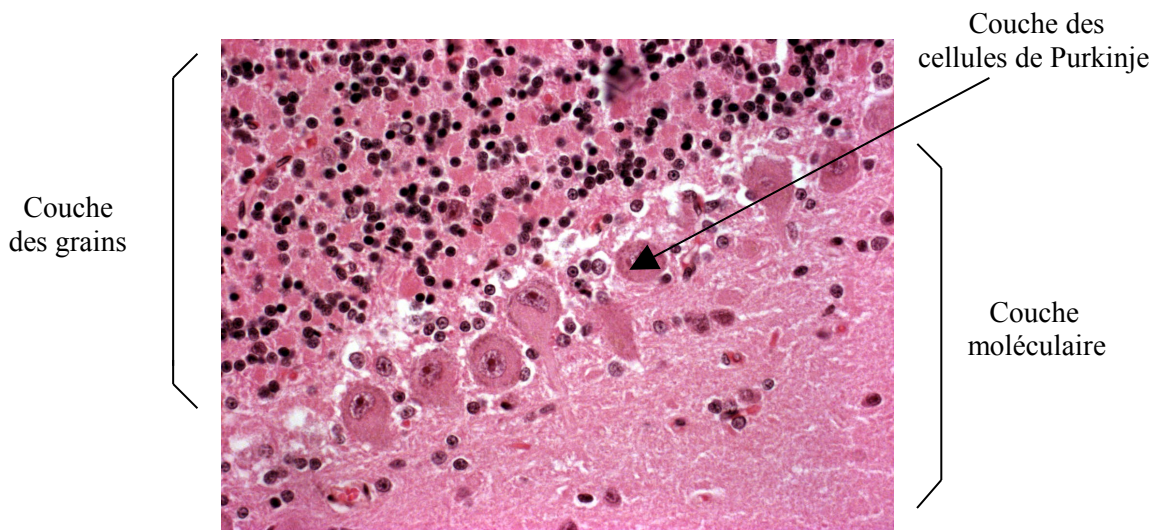


Le cervelet est divisé par de profondes fissures et par de nombreux sillons. Son corps médullaire (substance blanche) se ramifie jusque dans son cortex (substance grise) pour former l'« arbre de vie ».

I-1-2. Histologie du cervelet (BARONE et BORTOLAMI, 2004 ; KUHNEL, 1997)

Le cortex cérébelleux possède une organisation en trois couches, homogène sur toute sa longueur. La couche moléculaire (superficielle) et la couche des grains (profonde) sont séparées par un alignement de volumineux corps cellulaires de neurones de type pyramidal, spécifiques au cervelet : les neurones piriformes ou cellules de Purkinje (figure 3). Cette rangée unique de cellules est considérée par de nombreux auteurs comme une couche intermédiaire.

Figure 3: Coupe histologique du cortex cérébelleux



Coloration hémalun-éosine ; grossissement x250
Crédits : service d'anatomie pathologique de l'ENVA

La couche des cellules de Purkinje est un alignement de corps cellulaires qui sépare la couche des grains de la couche moléculaire. Les trois couches se distinguent par leurs densités et leurs types cellulaires.

La couche moléculaire est constituée de neurones étoilés et de cellules à corbeilles, présents en petit nombre et noyés dans un réseau formé de leurs fibres et de celles des deux autres couches. Les axones des cellules à corbeilles émettent des collatérales qui pénètrent dans la couche des cellules de Purkinje pour former autour d'elles des lacis complexes et denses appelés corbeilles.

Les corps cellulaires des cellules de Purkinje possèdent une arborisation dendritique extrêmement riche, en espalier, qui s'étend dans la couche moléculaire, perpendiculairement à l'axe de la lamelle, jusqu'au niveau de la membrane limitante gliale externe. Les axones des cellules de Purkinje sont les seuls éléments efférents du cortex cérébelleux ; ils établissent leurs synapses avec les neurones des noyaux cérébelleux.

La couche des grains se caractérise par sa très grande densité cellulaire, où dominent largement de très petites cellules, les grains ou neurones granuleux, auxquels s'ajoutent une faible proportion de grands neurones étoilés ou « cellules de Golgi ». L'aspect granuleux de cette couche est dû à cette densité de petites cellules serrées les unes contre les autres, et dont on ne voit que les noyaux sur les préparations de routine.

Les noyaux cérébelleux sont constitués de corps cellulaires, principalement de neurocytes étoilés de tailles diverses.

La substance blanche est constituée de l'ensemble des fibres myélinisées des projections du cervelet. Elle est en continuité avec les pédoncules cérébelleux, qui sont formés par l'ensemble des afférences et efférences du cervelet.

I-1-3. Connexions et organisation fonctionnelle du cervelet (BARONE et BORTOLAMI, 2004)

Toutes les afférences et presque toutes les efférences du cervelet passent par les pédoncules cérébelleux. Leur organisation est telle que chaque moitié du cervelet contrôle la moitié ipsilatérale du corps, tant pour la motricité que pour la sensibilité. Une lésion unilatérale du cervelet entraîne donc des troubles du côté de la lésion.

Les afférences rejoignent toutes le cortex cérébelleux. Elles proviennent de la moelle spinale, de la moelle allongée, du pont et accessoirement du mésencéphale. Elles transmettent au cortex les influx proprioceptifs provenant des muscles, des tendons et des articulations, ainsi que des informations provenant de l'appareil vestibulaire et du système visuel.

Le cortex cérébelleux, malgré l'uniformité de sa structure, possède des aires d'afférence et d'efférence, délimitées par le type de connexion que chacune entretient avec une région déterminée du corps. Les fibres efférentes du cortex sont les axones des cellules de Purkinje. Ceux-ci établissent leurs connexions synaptiques avec les neurones des noyaux cérébelleux et ont pour rôle de moduler l'activité de ces noyaux par un effet inhibiteur. Les noyaux, dont proviennent presque toutes les efférences du cervelet, ont une activité excitatrice permanente qui entretient le tonus musculaire. Cortex et noyaux régulent ainsi le tonus des différents groupes musculaires et assurent l'harmonie des mouvements.

Un petit contingent d'axones de cellules de Purkinje fait exception et part directement du cortex du lobe flocculo-nodulaire (lobe caudo-ventral du cervelet) pour arriver aux noyaux vestibulaires et y exercer son rôle inhibiteur. Toutes les efférences destinées aux noyaux vestibulaires passent par les pédoncules cérébelleux caudaux.

I-1-4. Fonctions du cervelet (HOERLEIN, 1987)

Le cervelet est un centre de régulation complexe, placé en dérivation des grandes voies nerveuses. Il n'intervient pas dans l'initiation de l'activité motrice, mais exerce un contrôle sur elle de trois façons :

- par une coordination fine des mouvements : il ajuste, par facilitation ou inhibition, l'amplitude et la force des mouvements des différents groupes musculaires, en fonction de l'intention provenant du cortex et des noyaux basaux du cerveau;
- par une participation au maintien de l'équilibre, en collaboration avec l'appareil vestibulaire ;
- par une modulation du tonus musculaire en fonction des informations proprioceptives qu'il intègre (contrôle de la posture).

Le cervelet n'est en fait donc pas indispensable à la motilité, car l'initiation, le déroulement et l'achèvement des mouvements dépendent d'autres parties de l'encéphale. Néanmoins, en l'absence de régulation par le cervelet, l'activité musculaire est marquée par d'importantes anomalies, qui handicapent sérieusement l'animal. Cet ensemble d'anomalies définit le syndrome cérébelleux.

I-1-5. Syndrome cérébelleux (BRAUND, 1994 ; HOC, 2002)

Le syndrome cérébelleux est l'ensemble des signes neurologiques observables lors d'atteinte du cervelet. Ces signes découlent directement du défaut de réalisation des trois fonctions majeures du cervelet, évoquées précédemment.

L'absence de coordination des mouvements est responsable de l'apparition d'une dysmétrie, avec le plus souvent une hypermétrie : l'animal marche au « pas de l'oie », en levant de façon exagérée ses quatre membres (en particulier ses membres thoraciques) et en les reposant avec trop de force sur le sol. Les réactions posturales sont également exagérées et l'initiation du mouvement peut être retardée. La force motrice est par contre conservée.

L'absence de contrôle cérébelleux sur l'équilibration est responsable de l'ataxie. Celle-ci est généralement symétrique, sauf lors d'atteinte unilatérale du cervelet, où elle est unilatérale ipsilatérale. L'ataxie d'origine cérébelleuse se caractérise par une augmentation du polygone de sustentation, des oscillations de la tête et du corps et parfois des chutes des deux côtés.

Le défaut de contrôle du tonus musculaire est à l'origine de tremblements intentionnels. Des tremblements non intentionnels (présents au repos) peuvent également exister. Une hypertonie ou une hypotonie sont possibles, mais le tonus musculaire est généralement normal. Dans certains cas, un nystagmus peut être observé lors de syndrome cérébelleux : il s'agit en fait de tremblements intentionnels des globes oculaires, qui apparaissent ou s'accroissent lorsque l'animal modifie l'orientation de son regard pour se fixer sur un nouveau champ visuel.

Des lésions diffuses du cervelet peuvent provoquer une absence de clignement à la menace, sans atteinte de la vision ou du nerf facial, car le cervelet se trouve sur le trajet des fibres nerveuses à l'origine de cette réponse. Une anisocorie peut aussi être présente, due à une mydriase controlatérale.

L'atteinte du lobe rostral se traduit par un opisthotonos et une hyperextension des membres thoraciques.

Lors d'atteinte du lobe flocculo-nodulaire (ou d'un pédoncule cérébelleux caudal), composants vestibulaires du cervelet, on peut observer également un syndrome vestibulaire paradoxal : celui-ci se traduit par une inclinaison de la tête et du cou du côté opposé à la lésion, un nystagmus avec phase rapide du côté de la lésion, un déficit proprioceptif ipsilatéral, une parésie et un déficit des nerfs crâniens ipsilatéraux. Ces signes s'expliquent par les relations étroites qui existent entre le cervelet et le système vestibulaire : le cortex du lobe flocculo-nodulaire a une action inhibitrice directe sur les noyaux vestibulaires ipsilatéraux qui ont eux-mêmes une action inhibitrice sur les noyaux vestibulaires controlatéraux. Une lésion de cette zone du cervelet entraîne donc une levée de l'inhibition des noyaux vestibulaires ipsilatéraux, qui augmentent leur activité en inhibant d'autant plus leurs homologues controlatéraux. Cela mène à l'apparition d'un syndrome vestibulaire avec des signes contradictoires par rapport à un syndrome vestibulaire classique, dans lequel la lésion des noyaux vestibulaires d'un côté supprime leur effet inhibiteur sur les noyaux vestibulaires controlatéraux.

I-2. Les dégénérescences cérébelleuses chez le chien

Les dégénérescences cérébelleuses canines sont des atteintes évoluant sur plusieurs semaines, voire plusieurs mois ou années. Les cellules du cervelet meurent prématurément à cause d'une anomalie intrinsèque qui perturbe leur métabolisme : on parle d'« abiotrophie » au sens large. Cette anomalie est presque toujours inconnue.

Pour la plupart des races, les signes cliniques apparaissent chez le chiot. Lorsqu'ils commencent à se manifester vers la troisième semaine de vie, au moment où le chien commence à marcher, il s'agit d'une atteinte néonatale. Cette dernière est présente chez les beagles, les rhodesian ridgebacks, les setters irlandais, les caniches nains, les samoyèdes et les podengos portugais. Les signes peuvent apparaître plus tardivement, lorsque le chiot est âgé

de quelques semaines à quelques mois : il s'agit alors d'une atteinte juvénile. Ceci concerne notamment les kerry blue terriers, les labradors, les border collies, les bergers allemands, les bouviers bernois, les springer spaniels anglais, les scottish terriers, les chiens courants italiens, les chiens de rouge de Bavière, les chiens d'eau romagnols, les kelpies australiens, les papillons, les cotons de Tuléar, les airedales, les setters irlandais, les schnauzers nains, les bull terriers, les bull mastiffs et les rough-coated collies.

Des formes tardives de dégénérescence du cervelet existent également mais elles ne touchent qu'un petit nombre de races : setter gordon, épagneul breton, bulldog américain, teckel, terrier tibétain et bobtail. L'ataxie cérébelleuse héréditaire du staffordshire terrier américain fait partie de ce dernier groupe.

Les tableaux 1, 2 et 3 présentent les signes cliniques, la durée d'évolution, les lésions, le mode de transmission (quand il est connu) et les gènes responsables (s'ils sont connus) des dégénérescences cérébelleuses touchant les différentes races canines. Seules les races ayant fait l'objet d'une publication sont présentées. Les ataxies cérébelleuses du bulldog américain, du teckel, du terrier tibétain et du staffordshire terrier américain sont en réalité des céroïde-lipofuscinoses neuronales et seront présentées dans le paragraphe suivant.

Dans tous les cas, il n'existe à l'heure actuelle aucun traitement, ni aucun moyen de ralentir l'évolution d'une dégénérescence cérébelleuse. L'euthanasie de l'animal devient la seule solution lorsque l'animal n'arrive plus à se déplacer ni à s'alimenter.

Tableau 1: Récapitulatif des caractéristiques des dégénérescences cérébelleuses chez le chien : atteintes néonatales

Race	Age d'apparition	Signes cliniques	Vitesse d'évolution	Lésions	Transmission-test génétique
Beagle (KENT <i>et al.</i> , 2000)	2-3 semaines	pas d'acquisition correcte de la marche (chutes fréquentes), ataxie, hyper ou hypométrie, augmentation du polygone de sustentation, augmentation du tonus musculaire des quatre membres, tremblements intentionnels de la tête	quelques semaines	dégénérescence des cellules de Purkinje avec amincissement des couches moléculaire et des grains, lésions localisées aux hémisphères, ou dans tout le cortex selon les études	autosomique récessive supposée - pas de test génétique (gène inconnu)
Caniche nain (CUMMINGS et DE LAHUNTA, 1988)	2-3 semaines	marche impossible, décubitus sternal difficile, dysmétrie, spasticité, tremblements intentionnels, perte de la réponse de clignement à la menace, nystagmus vertical provoqué (inconstant), crises d'opisthotonos	quelques semaines	dégénérescence des cellules de Purkinje avec gliose réactionnelle (surtout dans le vermis), dégénérescence de neurones dans le cortex cérébral	? (deux cas rapportés issus de la même portée) - pas de test génétique (gène inconnu)
Podengo portugais (VAN TONGEREN <i>et al.</i> , 2000)	2-3 semaines	ataxie, marche impossible ou chutes très fréquentes (selon les cas), incapable de manger seul	quelques semaines	dégénérescence des cellules de Purkinje (surtout au niveau des hémisphères), amincissement des couches moléculaire et des grains, dégénérescence wallérienne des fibres de la substance blanche	? (deux cas rapportés issus de la même portée) - pas de test génétique (gène inconnu)
Rhodesian ridgeback (CHIEFFO <i>et al.</i> , 1994)	2-3 semaines	incapable de marcher, ataxie, crise d'opisthotonos, tremblements intentionnels, nystagmus horizontal, perte de la réponse de clignement à la menace	quelques semaines	perte des cellules de Purkinje, amincissement de la couche moléculaire et dépopulation de la couche des grains, préférentiellement sur les hémisphères	autosomique récessive supposée, les chiots atteints ont tous une robe diluée - pas de test génétique (gène inconnu)

Tableau 2: Récapitulatif des caractéristiques des dégénérescences cérébelleuses chez le chien : atteintes juvéniles (partie 1/3)

Race	Age d'apparition	Signes cliniques	Vitesse d'évolution	Lésions	Transmission-test génétique
Airedale (CORDY et SNELBAKER, 1952)	< 6 mois	ataxie, hypermétrie, pas de tremblement de la tête	quelques semaines à quelques mois	dégénérescence des cellules de Purkinje et atteinte des noyaux cérébelleux	autosomique récessive - pas de test (gène inconnu)
Border collie (SANDY <i>et al.</i> , 2002)	4 mois	tremblements intentionnels (tête), ataxie, hypermétrie, perte de la réponse de clignement à la menace	quelques semaines à quelques mois	perte importante des cellules de la couche des grains, signes d'apoptose dans tout le cortex cérébelleux, amincissement de la couche moléculaire, cellules de Purkinje indemnes, axones sphéroïdes dans la substance blanche	autosomique récessive supposée - pas de test génétique (gène inconnu)
Bouvier bernois (CARMICHAEL <i>et al.</i> , 1996)	4-6 semaines	raideur des membres postérieurs, ataxie, hypermétrie, tremblements de la tête, nystagmus, déficit proprioceptif conscient, perte de la réponse de clignement à la menace, amaurose et troubles hépatiques	quelques semaines	perte des cellules de Purkinje, amincissement de la couche moléculaire et dépopulation de la couche des grains, dégénérescence et fibrose hépatique	autosomique récessive supposée - pas de test génétique (gène inconnu)
Bulldog anglais (GANDINI <i>et al.</i> , 2005)	8-12 semaines	ataxie, hypermétrie, augmentation du polygone de sustentation, mouvements spastiques, tremblements intentionnels (tête et tronc) et pertes d'équilibre, perte de la réponse de clignement à la menace, déficit proprioceptif	quelques mois	perte sévère des cellules de Purkinje et des cellules de la couche des grains, gliose modérée de ces deux couches et des noyaux cérébelleux, signes de dégénérescence wallérienne près du cortex	seulement trois cas apparentés publiés - pas de test génétique (gène inconnu)
Bull mastiff (CARMICHAEL <i>et al.</i> , 1983 ; JOHNSON <i>et al.</i> , 2001)	6-9 semaines	ataxie, hypermétrie, déficit proprioceptif conscient, déficit visuel, troubles comportementaux (hystérie)		dégénérescence neuronale, vacuolisation et gliose des noyaux cérébelleux, du collicule caudal et des noyaux vestibulaires latéraux	autosomique récessive supposée - pas de test (gène inconnu)
Chien courant italien (CANTILE <i>et al.</i> , 2002)	3 mois	ataxie, hypermétrie, tremblements de la tête, déficit proprioceptif, diminution de la réponse de clignement à la menace	quelques mois	perte majeure des cellules de la couche des grains, amincissement de la couche moléculaire, gliose modérée, cellules de Purkinje peu touchées	un seul cas publié - pas de test génétique (gène inconnu)

Tableau 2: Récapitulatif des caractéristiques des dégénérescences cérébelleuses chez le chien : atteintes juvéniles (partie 2/3)

Chien de rouge de Bavière (FLEGEL <i>et al.</i> , 2007)	3 mois environ	ataxie, hypermétrie, tremblements intentionnels, perte de la réponse de clignement à la menace, strabisme ventro-médial unilatéral	quelques mois à quelques années	perte des cellules de la couche des grains avec gliose, couche des cellules de Purkinje relativement préservée, couche moléculaire fine, contenant quelques cellules anormales de la couche des grains	? (seulement trois cas non apparentés publiés) - pas de test (gène inconnu)
Chien d'eau romagnol (JOKINEN <i>et al.</i> , 2007)	5-13 semaines	ataxie, hypermétrie, tremblements intentionnels de la tête, léger déficit proprioceptif, diminution de la réponse de clignement à la menace	quelques semaines (stabilisation des symptômes au bout de 5 semaines chez le chien n°2)	chien n°1 : perte des neurones de la couche des grains, couche moléculaire et cellules de Purkinje indemnes, petits foyers de lymphocytes périvasculaires dans les substances grise et blanche (destruction auto-immune suggérée) chien n°2 : perte des cellules de Purkinje avec gliose et dégénérescence de la couche des grains, vacuolisation de la substance blanche	seulement deux cas sans lien publiés (types différents de dégénérescence cérébelleuse) - pas de test génétique (gène inconnu)
Coton de Tuléar (TIPOLD <i>et al.</i> , 2000)	7-8 semaines	ataxie, hypermétrie, tremblements intentionnels, perte de la réponse de clignement à la menace	quelques semaines	perte importante ou complète de la couche des grains avec gliose réactionnelle au niveau du cortex vermil, cellules de Purkinje indemnes, couche moléculaire amincie, infiltration de lymphocytes T au niveau des lésions (trouble héréditaire autoimmun supposé)	peu de cas connus, autosomique récessive supposée - pas de test génétique (gène inconnu)
Kelpie australien (THOMAS et ROBERTSON, 1989)	6-12 semaines	tremblements intentionnels (tête), ataxie, hypermétrie, diminution de la proprioception consciente	quelques semaines à quelques mois	dégénérescence des cellules de Purkinje (surtout au niveau du vermis), dégénérescence wallérienne modérée de la substance blanche	autosomique récessive supposée - pas de test (gène inconnu)
Kerry blue terrier (DE LAHUNTA et AVERILL, 1976)	9-16 semaines	ataxie, hypermétrie, tremblements intentionnels, déficit proprioceptif, tonus musculaire augmenté, perte de la réponse de clignement à la menace	quelques semaines à quelques mois	dégénérescence des cellules de Purkinje dans tout le cortex (cause excitotoxique), dégénérescence des neurones des noyaux caudés, de l'olive et de la <i>substantia nigra</i>	autosomique récessive - pas de test génétique (gène inconnu)

Tableau 2: Récapitulatif des caractéristiques des dégénérescences cérébelleuses chez le chien : atteintes juvéniles (partie 3/3)

Labrador (BILDFELL <i>et al.</i> , 1995)	9-17 semaines	ataxie, hypermétrie, augmentation du polygone de sustentation, tremblements intentionnels, augmentation du tonus musculaire, crises d'opisthotonos en fin d'évolution	plusieurs mois	perte des cellules de Purkinje dans tout le cortex, hypocellularité des couches des grains et moléculaire, dégénérescence des neurones des noyaux cérébelleux, vestibulaires et de l'olive	autosomique récessive supposée - pas de test (gène inconnu)
Papillon (NIBE <i>et al.</i> , 2007)	5 mois	ataxie, augmentation du polygone de sustentation, tremblements intentionnels et de la tête, perte de la réponse de clignement à la menace	plusieurs années	perte marquée des cellules de Purkinje, surtout dans le cortex vermal, et perte des cellules de la couche des grains	un seul cas publié - pas de test génétique (gène inconnu)
Rough-coated collie (HARTLEY <i>et al.</i> , 1978)	4-12 semaines	ataxie, tremblements intentionnels, rigidité des membres postérieurs, hypermétrie, perte de la réponse de clignement à la menace	quelques semaines	perte des cellules de la couche des grains puis perte des cellules de Purkinje, atteinte des noyaux cérébelleux, du noyau olivaire, des noyaux vestibulaires latéraux, de la formation réticulée et de la corne ventrale de la moelle spinale	autosomique récessive - pas de test génétique (gène inconnu)
Schnauzer nain (BERRY et BLAS-MACHADO, 2003)	12 semaines	ataxie, hypermétrie, tremblements de la tête, perte de la réponse de clignement à la menace	quelques semaines	perte des cellules de Purkinje dans tout le cortex cérébelleux, amincissement et gliose de la couche moléculaire, lésions dégénératives de la substance blanche du cervelet, du pons et de la moelle spinale rostrale	un seul cas publié - pas de test génétique (gène inconnu)
Scottish terrier (VAN DER MERWE et LANE, 2001)	12 semaines	ataxie, hypermétrie, augmentation du polygone de sustentation, déficit proprioceptif conscient, perte de la réponse de clignement à la menace	plusieurs mois	dégénérescence des cellules de Purkinje sans gliose réactionnelle, pas d'autre modification	un seul cas publié - pas de test génétique (gène inconnu)
Spinone italien (WHEELER et RUSBRIDGE, 1996)	4-6 mois	ataxie, hypermétrie, augmentation du polygone de sustentation, déficit proprioceptif	plusieurs mois		autosomique récessive - région du gène identifiée, test génétique : Animal Health Trust (www.aht.org.uk)

Tableau 3: Récapitulatif des caractéristiques des dégénérescences cérébelleuses chez le chien : atteintes tardives

Race	Age d'apparition	Signes cliniques	Vitesse d'évolution	Lésions	Transmission-test génétique
Bobtail (STEINBERG <i>et al.</i> , 2000)	6-40 mois	ataxie, hypermétrie, astasie, augmentation du polygone de sustentation, perte de la réponse de clignement à la menace, tremblements intentionnels (inconstants)	plusieurs mois ou années	dégénérescence des cellules de Purkinje dans le cortex vermil et paravermil, amincissement de la couche des grains, augmentation de la densité cellulaire de la couche moléculaire	autosomique récessive supposée - pas de test génétique (gène inconnu)
Epagneul breton (HIGGINS <i>et al.</i> , 1998)	8-11 ans	ataxie, hypermétrie, augmentation du polygone de sustentation, astasie, augmentation du tonus musculaire, nystagmus pathologique, tremblements intentionnels	plusieurs mois ou années	dégénérescence des cellules de Purkinje surtout au niveau du vermis (avec prolifération de neurofilaments hyperphosphorylés), dégénérescence des neurones des noyaux graciles et cunéiformes et des cornes dorsales de la moelle spinale cervicale	autosomique récessive supposée - pas de test génétique (gène inconnu)
Setter Gordon (DE LAHUNTA <i>et al.</i> , 1980)	6 mois-2 ans	ataxie, hypermétrie, augmentation du tonus musculaire des membres antérieurs et du cou, nystagmus pathologique (inconstant), perte de la réponse de clignement à la menace	plusieurs mois ou années	dégénérescence des cellules de Purkinje surtout au niveau du vermis	autosomique récessive - pas de test génétique (gène inconnu)

I-3. Les céroïde-lipofuscinoses neuronales

Les céroïde-lipofuscinoses neuronales (CLN) sont un groupe de désordres neurodégénératifs héréditaires. Elles sont caractérisées par l'accumulation de pigments autofluorescents dans le cytoplasme de neurones ou d'autres types cellulaires (notamment les cellules de la rétine). Les CLN concernent aussi bien l'Homme que les animaux.

Les CLN peuvent être responsables d'une ataxie cérébelleuse lorsque le matériel de surcharge s'accumule dans les neurones du cervelet. Il s'agit donc d'une cause possible d'ataxie cérébelleuse. C'est pourquoi seront développées ici les caractéristiques de ce groupe de maladies.

Chez l'Homme, elles touchent les enfants et les jeunes adultes. Les formes infantiles et juvéniles de CLN constituent la famille de troubles neuropathologiques la plus répandue chez les enfants et se transmettent toutes selon un mode autosomique récessif. Elles se manifestent cliniquement par une rétinopathie avec perte progressive de la vue, des anomalies motrices, de la démence ou des crises convulsives, qui peuvent mener à un décès prématuré.

Les formes apparaissant à l'âge adulte sont rares (moins de 10% des CLN) et se transmettent selon un mode autosomique récessif ou dominant. Deux phénotypes sont décrits, même si certains cas combinent les deux : le type A se développe vers l'âge de 30 ans et se manifeste par des crises convulsives toniques-cloniques, suivies par de l'épilepsie myoclonique, une ataxie et une dysarthrie ; le type B est caractérisé par des troubles du comportement et de la démence. La vision est généralement conservée.

Les CLN sont dues à des mutations génétiques concernant au moins dix locus, nommés CLN1 à CLN10. Huit gènes et leurs mutations ont d'ores et déjà été caractérisés ; ils représentent 85 à 90% des cas. Seuls CLN4 et CLN9 n'ont pas encore été identifiés (JALANKO et BRAULKE, 2009).

Chez l'animal, les CLN touchent plusieurs espèces d'invertébrés et de mammifères, notamment les souris, les bovins, les cochons, les chèvres, les moutons, les chats et les chiens. A l'exception de CLN10 qui a été caractérisé chez le mouton, tous les gènes responsables de CLN chez les animaux ont d'abord été identifiés chez l'Homme, puis chez l'animal par une approche gène candidat. On a ainsi retrouvé les locus CLN6 et CLN8 chez la souris, CLN5 chez les bovins, CLN6 et CLN10 chez le mouton, et CLN2, CLN5, CLN8 et CLN10 chez le chien (JALANKO et BRAULKE, 2009).

Les CLN touchent de nombreuses races de chien: setter anglais, terrier tibétain, border collie, chihuahua, teckel, saluki, japanese retriever, bouvier australien, berger australien, golden retriever, labrador, welsh corgi, dalmatien, cocker spaniel, schnauzer miniature, berger polonais de plaine, bulldog américain, dachsbracke, setter gordon (VAN DER GRINTEN *et al.*, 2007 ; source Internet Canine Genetic Diseases Network, http://www.caninegeneticdiseases.net/CL_site/basicCL.htm). Les signes cliniques apparaissent généralement entre 1 et 9 ans, mais la plupart des animaux sont touchés avant l'âge de 2 ans (BRAUND, 2003). Certaines races développent des formes tardives de CLN, notamment les teckels, les terriers tibétains, les bergers polonais de plaine et les labradors (VANDEVELDE et FATZER, 1980 ; RIIS *et al.*, 1992 ; NARFSTROM *et al.*, 2007 ; ROSSMEISL *et al.*, 2003). Les symptômes sont extrêmement variables ; ils comprennent habituellement des changements du comportement (perte des comportements appris, dépression, hyperactivité, peur et agression), une perte progressive de la vue (d'origine corticale pour la plupart des races), une ataxie généralisée, des tremblements, des crises convulsives et des troubles moteurs (tétraparésie) (JOLLY *et al.*, 1994).

A la nécropsie, le cerveau et/ou le cervelet peuvent être atrophiés. Microscopiquement, les CLN sont caractérisées par la distension de neurones stockant dans des granules cytoplasmiques un matériau coloré en gris à jaune pâle à l'hématoxyline-éosine, en bleu-noir au noir Soudan et au bleu luxol, en orange au rouge Soudan, positif à l'acide périodique de Schiff et émettant une autofluorescence jaune aux ultraviolets. L'ultrastructure des grains de lipofuscine peut revêtir plusieurs formes : corps multilamellaire dense aux électrons, corps en empreinte digitale, cristalloïde zébré ou profil curviligne contenus dans des lysosomes. Les neurones touchés peuvent être répartis aussi bien sur le cerveau ou la moelle spinale que sur le système nerveux périphérique. Les cellules qui meurent sont remplacées par des cellules gliales. Une dégénérescence wallérienne des axones neuronaux accompagnée d'abondants macrophages vacuolisés et chargés en lipopigments peut être présente. Les inclusions peuvent aussi être observées dans les cellules ganglionnaires rétiniennes, les ganglions autonomes, les cellules du rein, du foie, du pancréas et les fibres musculaires lisses. Le pronostic des CLN est réservé à mauvais à plus ou moins long terme selon la race. Il n'existe aucun traitement à l'heure actuelle (BRAUND, 2003).

La pathogénie des CLN est toujours mal connue. Certaines formes de la maladie chez l'Homme ont été attribuées à l'absence d'activité d'une protéase spécifique entraînant un stockage lysosomal. Des canaux ioniques ont également été mis en cause, en particulier dans le modèle Souris (JALANKO et BRAULKE, 2009). Pour d'autres formes de CLN, certains chercheurs ont suggéré que les symptômes seraient dus au processus physiopathologique de la maladie plutôt qu'à l'accumulation des lipopigments en elle-même, et que la pathogénie impliquerait plutôt une anomalie mitochondriale qu'un défaut primaire du catabolisme lysosomal. Cette théorie résulte de l'accumulation lysosomale de la sous-unité c de l'ATP synthase mitochondriale observée dans la plupart des formes de CLN humaines et chez le setter anglais et le border collie, suggérant une dégradation retardée de cette sous-unité (BRAUND, 2003). D'autres protéines (histone H4 et protéines acides fibrillaires gliales) ont également été retrouvées stockées chez le terrier tibétain (KATZ *et al.*, 2007). Chez le schnauzer miniature (PALMER *et al.*, 1997) et le berger polonais de plaine (NARSTROM *et al.*, 2007), c'est une accumulation de protéines activatrices de sphingolipides et non de sous-unité c qui a été rapportée. Cela suggère l'existence de plusieurs familles de CLN, dont le matériau stocké et la pathogénie diffèrent.

II- EPIDEMIOLOGIE

II-1. Prévalence de la maladie, fréquence de l'allèle muté

Peu de données sont disponibles à l'heure actuelle sur la prévalence de l'ataxie cérébelleuse héréditaire chez le STA. Dans une étude, OLBY *et al.* (2004) ont estimé que la maladie concernait un chien sur 400. Ce chiffre a été obtenu en comparant le nombre de chiens malades nés sur une période donnée au nombre total de chiens de la race nés sur la même période. Ceci représente sans doute une sous-estimation de la prévalence réelle, car tous les chiens atteints de cette maladie n'ont probablement pas été diagnostiqués et/ou recensés.

Dans la même publication, la fréquence de l'allèle muté a été estimée à 39% pour la population de chiens utilisée dans l'étude. Néanmoins, cette fréquence a été calculée à partir

de familles de chiens malades, elle est donc très probablement surestimée par rapport à la fréquence réelle de l'allèle muté dans la population totale des STA.

La mise au point du test génétique, qui permet la détermination du statut génétique vis-à-vis de cette maladie, devrait permettre à l'avenir de mieux définir sa prévalence, ainsi que la fréquence de l'allèle muté dans la race. Les premières données, issues des tests réalisés entre septembre 2008 et mai 2009 sur 1700 chiens provenant du monde entier, ont montré une prévalence de la maladie de 5,3% et une fréquence de l'allèle muté d'environ 20,8% (données fournies par Antagene, www.antagene.com). Le test devrait également permettre de faire diminuer ces valeurs, en rendant possible une gestion raisonnée des accouplements.

II-2. Répartition géographique

L'ataxie cérébelleuse héréditaire du STA a été décrite aux Etats-Unis, mais aussi dans plusieurs pays d'Europe : France, Allemagne, Suisse, Pays-bas, Suède, Roumanie et Portugal (OLBY *et al.*, 2004 ; SPECIALE et DE LAHUNTA, 2003 ; HANZLICEK *et al.*, 2003 ; BUIJTELS *et al.*, 2006 ; HENKE *et al.*, 2008 ; SISO *et al.*, 2004). Elle existe dans tous les pays où est présente cette race.

Cette répartition mondiale, chez des chiens issus de lignées éloignées, montre que malgré une description récente de la maladie (premières communications en 2002 par THIBAUD *et al.* et HANZLICEK *et al.*), la mutation génétique est ancienne et largement disséminée dans la race. On parle d'effet fondateur fort. Dans l'étude de OLBY *et al.* (2004), les auteurs ont déterminé que l'ancêtre commun le plus proche des chiens malades étudiés, probable introducteur de la mutation dans cette lignée, était né dans les années 1950.

II-3. Races concernées

Des american pit bull terriers (race non reconnue en France) ont montré des manifestations cliniques et des résultats anatomopathologiques similaires à ceux retrouvés chez les STA atteints (SISO *et al.*, 2004). Cependant, la mutation génétique identifiée chez le STA n'a pour l'instant pas été retrouvée dans d'autres races. Aucun american pit bull terrier présentant des signes d'ataxie cérébelleuse n'a cependant encore été testé à ce jour (communication personnelle Abitbol M., 2009)

II-4. Sexe

Il n'existe pas de prédisposition sexuelle pour cette maladie : mâles et femelles sont touchés de manière équivalente, avec un ratio d'une femelle pour 1,4 mâle dans la thèse de CARON-DEMONT (2005) et d'une femelle pour 1,3 mâle pour OLBY *et al.* (2003).

II-5. Age

L'ataxie cérébelleuse héréditaire du STA est une maladie qui se manifeste uniquement chez le chien adulte. L'apparition des premiers symptômes a lieu en général chez les chiens âgés de 3 à 5 ans. Néanmoins, il a été décrit des cas présentant les premiers signes cliniques dès l'âge de 1 an, et jusqu'à l'âge de 9 ans (OLBY *et al.*, 2004). L'étude des chiens essentiellement français, conduite à l'ENVA, a montré une pénétrance du phénotype clinique

de 22,8% chez les chiens de 3 ans, de 78,2% chez les chiens de 5 ans et de près de 100% chez les chiens de 8 ans et plus (communication personnelle Abitbol M. et Blot S., 2009). Comme pour toute maladie génétique, des facteurs environnementaux peuvent jouer un rôle dans le déclenchement des signes cliniques et expliquer cette disparité dans l'âge d'apparition des symptômes. Dans l'étude de CARON-DEMONT (2005), l'âge moyen d'apparition des premiers symptômes était de 3,7 ans, quel que soit le sexe du chien.

II-6. Transmission

La prévalence élevée de la maladie dans certaines familles a rapidement fait suspecter une origine génétique. L'analyse statistique de la transmission dans les lignées de chiens atteints a confirmé cette suspicion, et a montré que le mode de transmission autosomique récessif est le plus probable (OLBY *et al.*, 2004 ; CARON-DEMONT, 2005). Les aspects génétiques de la maladie seront détaillés ultérieurement dans cette étude.

III- PRESENTATION CLINIQUE

III-1. Signes cliniques de l'ataxie cérébelleuse héréditaire

(OLBY *et al.*, 2004 ; CARON-DEMONT, 2005 ; SPECIALE et DELAHUNTA, 2003 ; HANZLICEK *et al.*, 2003 ; THIBAUD *et al.*, 2002 ; HANZLICEK *et al.*, 2002 ; OLBY, 2006)

L'ataxie cérébelleuse héréditaire est une maladie d'apparition insidieuse : les premiers signes cliniques sont discrets, et certains propriétaires ne les découvrent qu'au bout d'un certain temps d'évolution.

La maladie se manifeste d'abord par une maladresse, voire une anomalie de la démarche, principalement lors de certaines situations difficiles : l'animal peut ainsi se mettre à trébucher lors de la montée de marches, de demi-tours brusques, de la montée ou la descente d'une pente ou lors du franchissement d'un obstacle par exemple, tout en gardant une démarche normale le reste du temps. Une incapacité à nager est également souvent décrite comme un signe précoce de la maladie. Ces manifestations sont l'expression de l'ataxie débutante.

En début d'évolution, certains chiens peuvent aussi être victimes de crises d'opisthotonos de quelques secondes, de tressaillements de tout le corps, ou de raideurs durant le sommeil.

La progression des signes se traduit par l'aggravation de l'ataxie, avec apparition d'une hypermétrie. Chez certains chiens, cette hypermétrie est plus marquée sur les membres thoraciques, chez d'autres, les membres pelviens sont les plus touchés (figure 4).

Figure 4: Photographie d'un STA malade montrant une hypermétrie d'un membre pelvien



Source : Blot S.

Le chien marche en levant de manière exagérée son membre postérieur gauche.

L'astasia (ataxie statique) est également un signe fréquent de la maladie (présent chez 58% des chiens dans l'étude de CARON-DEMONT, 2005). La fréquence de l'astasia augmente avec la durée d'évolution de la maladie. Elle se traduit par une augmentation du polygone de sustentation, avec souvent un ou plusieurs membres dans une position inadéquate par rapport au centre de gravité du chien (figure 5), et par un balancement prononcé du corps au repos.

Figure 5: Photographie d'un STA malade montrant une augmentation du polygone de sustentation



Source : Blot S.

Les membres postérieurs sont anormalement positionnés car trop éloignés du tronc de l'animal. Les membres antérieurs sont placés normalement.

Les chiens malades peuvent être victimes de raideurs des membres pelviens, ce qui se traduit lors de la course par des bonds de lapin (les deux membres pelviens sont en appui sur le sol au même moment) et par des sauts de hauteur exagérée. Cette raideur peut se manifester lorsque le chien se dresse sur ses postérieurs, et entraîner sa chute.

Les tremblements intentionnels constituent généralement un signe clinique fréquent lors d'ataxie d'origine cérébelleuse. En ce qui concerne l'ataxie cérébelleuse héréditaire, seuls des tremblements intentionnels grossiers, déclenchés par des mouvements brusques ou de l'excitation, ont été décrits chez certains chiens.

La proprioception est normale chez la plupart des chiens malades. La force motrice et les réflexes spinaux sont normaux chez tous les chiens.

Certaines anomalies sont également notables au niveau de la tête : les animaux atteints peuvent avoir la tête penchée à droite ou à gauche de manière transitoire. La réponse de clignement à la menace peut être diminuée ou absente, alors que la vision et la motricité faciale sont conservées. Ce dernier signe semble être généralement d'apparition tardive dans le développement de la maladie, contrairement à l'inclinaison transitoire de la tête, qui peut apparaître à n'importe quel stade. Un nystagmus vertical, horizontal ou rotatoire est souvent décrit : celui-ci peut être provoqué chez la plupart des chiens en les faisant rouler sur le dos, mais certains chiens présentent en plus un nystagmus spontané fréquent. Les nerfs crâniens ne présentent pas de déficit.

Le comportement des chiens malades n'est pas modifié. Seule une certaine indifférence à l'environnement peut être notée.

Il a été observé que certains mouvements de la tête et du corps, et certaines situations aggravent les signes cliniques, et ce, dès les premiers stades de la maladie. Par exemple, l'élévation de la tête peut faire apparaître un balancement du corps, une incoordination ou un nystagmus en début d'évolution, alors que ces signes sont absents au repos. Les signes neurologiques sont ainsi exacerbés chez tous les chiens par l'excitation, le soulèvement de la tête, les mouvements brusques ou les situations difficiles comme le franchissement d'un obstacle, les virages ou les pentes. Au fur et à mesure de la progression de la maladie, ces situations peuvent provoquer chez les chiens des chutes ou encore des crises d'opisthotonos.

III-2. Caractéristiques de l'évolution de la maladie

L'ataxie cérébelleuse héréditaire est une maladie qui progresse sur plusieurs mois à plusieurs années : les chiens atteints deviennent incapables de marcher entre 6 mois et plus de 8 ans après le début des symptômes (OLBY *et al.*, 2004 ; communication personnelle Abitbol M., 2009). Pour la majorité des chiens, cette évolution a lieu sur 2 à 4 ans.

La progression de la maladie se fait, selon les chiens, de façon linéaire ou lors de « crises ». Dans ce dernier cas, les signes neurologiques alternent de courtes périodes d'aggravation brutale (les « crises ») avec de longues périodes de stabilisation (OLBY *et al.*, 2004).

IV- DEMARCHE DIAGNOSTIQUE

Etablir un diagnostic d'ataxie cérébelleuse héréditaire nécessite de collecter un maximum d'informations auprès du propriétaire (recueil de l'anamnèse et des commémoratifs) et de l'animal (examens clinique et neurologique, puis examens complémentaires).

La démarche diagnostique se décompose en trois étapes :

- reconnaître l'ataxie,
- identifier l'origine cérébelleuse de l'ataxie,
- déterminer qu'il s'agit de l'ataxie cérébelleuse héréditaire parmi toutes les étiologies possibles d'ataxie cérébelleuse.

IV-1. Reconnaître l'ataxie

La première étape du diagnostic d'ataxie cérébelleuse héréditaire consiste à reconnaître le chien ataxique. L'ataxie est un syndrome qui se caractérise par des troubles de l'équilibre et de la coordination des mouvements, avec conservation de la motricité volontaire. A l'examen clinique, les chiens ataxiques présentent des troubles de la démarche tels que :

- l'astase : difficulté voire impossibilité à garder la station debout ;
- l'abasie : perte plus ou moins complète de la faculté de marcher, sans trouble de la motricité volontaire ou de la sensibilité ;
- l'hypermétrie : trouble de la motilité caractérisé par un mouvement démesuré dont l'amplitude dépasse le but recherché ;
- la dysmétrie : exécution inadéquate des mouvements par rapport au but recherché (trop brusque, trop rapide, trop ample...).

Lorsque les symptômes sont marqués, le diagnostic d'ataxie est facilement établi. Mais lorsque les troubles sont modérés, il peut être difficile de distinguer une ataxie des troubles de la motricité (parésie ou paralysie), d'autant plus que les deux peuvent être présents en même temps. L'ataxie peut parfois être confondue avec une crise convulsive (notamment une crise convulsive partielle d'un membre), ou avec de la fatigabilité ou de la narcolepsie. Le questionnement approfondi du propriétaire et l'examen neurologique permettent néanmoins dans la très grande majorité des cas de faire la part des choses.

IV-2. Identifier l'origine cérébelleuse de l'ataxie

L'ataxie cérébelleuse héréditaire du STA a pour origine une atteinte du cervelet, mais quatre autres structures nerveuses interviennent dans les fonctions d'équilibration et de coordination des mouvements, et peuvent être responsables d'ataxie si elles sont lésées : l'appareil vestibulaire, le cortex cérébral, la moelle spinale et les nerfs périphériques. La deuxième étape du diagnostic consiste donc à localiser l'atteinte au sein du système nerveux.

Les cinq types d'ataxie (cérébelleuse, vestibulaire, spinale, thalamo-corticale et périphérique) diffèrent par leur présentation clinique : aux signes cliniques généraux des ataxies s'ajoutent des signes qui dépendent de la structure touchée, ce qui permet de localiser

l'atteinte. La figure 6 présente une démarche diagnostique qui peut être utilisée pour distinguer les ataxies cérébelleuses des autres.

Figure 6: Démarche diagnostique lors d'ataxie (partie 1/2)
(d'après BLOT, 2006)

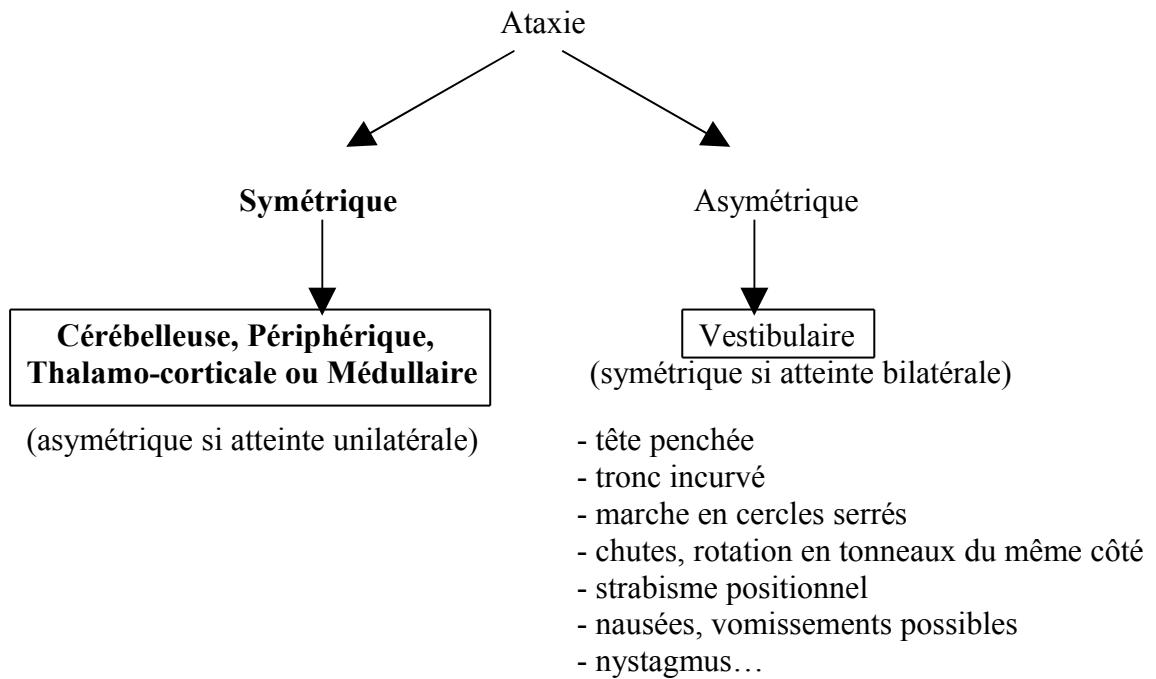
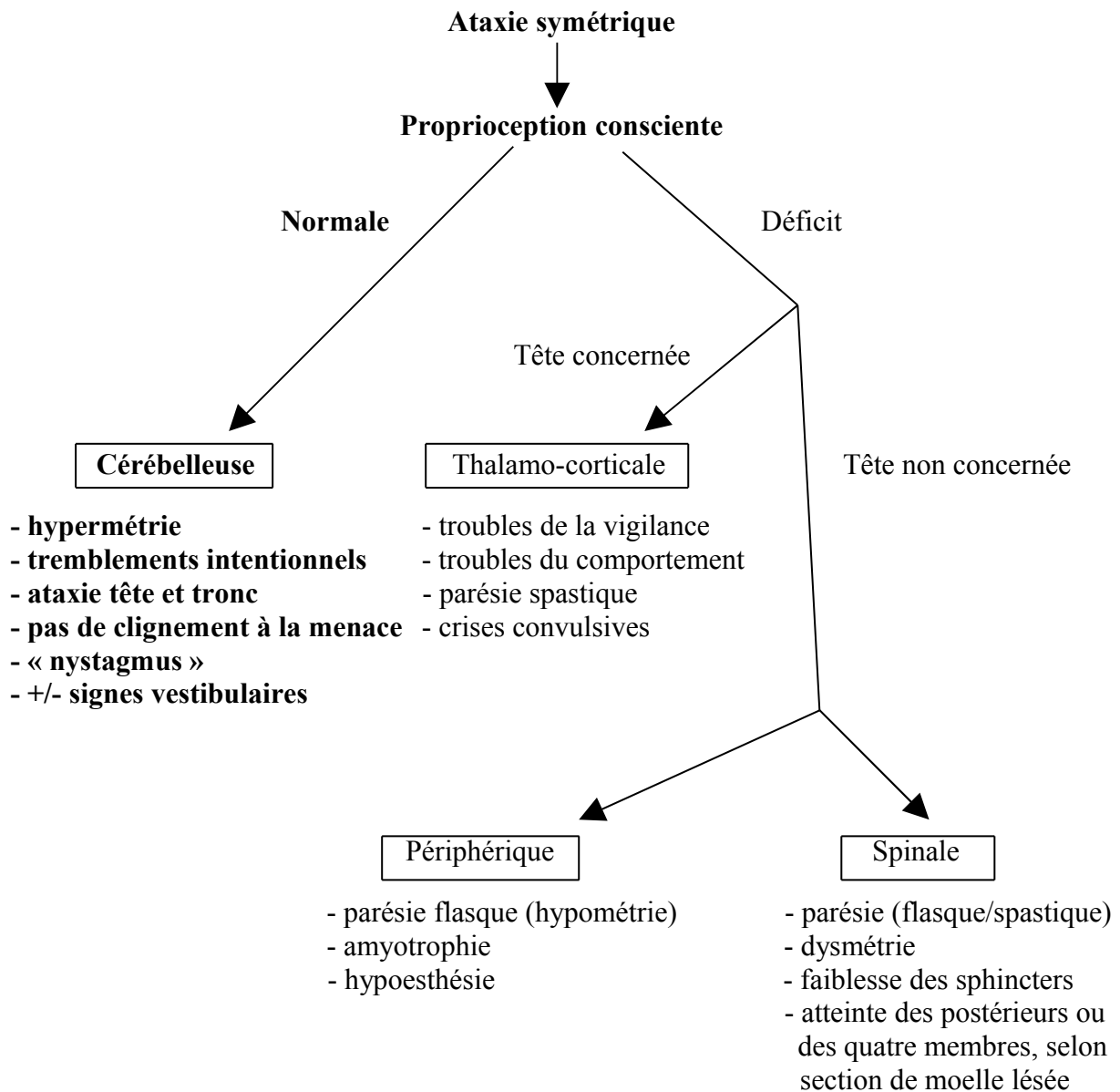


Figure 6: Démarche diagnostique lors d'ataxie (partie 2/2)
(d'après BLOT, 2006)



Une fois l'origine cérébelleuse de l'ataxie identifiée grâce à l'examen physique et neurologique de l'animal, il faut diagnostiquer l'ataxie cérébelleuse héréditaire parmi les différentes causes possibles.

IV-3. Diagnostiquer l'ataxie cérébelleuse héréditaire

L'ataxie cérébelleuse héréditaire ne possède aucun traitement à l'heure actuelle et son pronostic est sombre à moyen ou long terme. Son diagnostic sur l'animal vivant se fait par exclusion des autres causes possibles d'ataxie cérébelleuse. Il est donc important d'avoir une démarche diagnostique rigoureuse car le traitement et le pronostic ne sont pas les mêmes selon l'affection.

IV-3-1. Diagnostic étiologique des ataxies cérébelleuses

De nombreuses causes peuvent être à l'origine d'ataxie cérébelleuse, et chacune d'entre elles a des caractéristiques épidémiologiques (âge d'apparition, mode d'évolution, etc.) et cliniques (présence concomitante de signes extra-cérébelleux) propres. Ces caractéristiques doivent être comparées aux informations obtenues par le questionnement du propriétaire et l'examen clinique afin de hiérarchiser les hypothèses diagnostiques.

Les principales causes sont réunies dans le tableau 4, avec certaines de leurs caractéristiques importantes.

Tableau 4 : Principales affections responsables d'ataxie cérébelleuse, et leurs caractéristiques chez le chien (partie 1/2)
(FUHRER *et al.*, 2007 ; BRAUND, 1994)

	Causes d'atteinte du cervelet	Caractéristiques
Vasculaire	<ul style="list-style-type: none"> • Thromboembolie, hémorragie 	<ul style="list-style-type: none"> • Atteinte cérébelleuse rare ; Apparition brutale des signes.
Traumatique/ Toxique	<ul style="list-style-type: none"> • Traumatisme • Métronidazole 	<ul style="list-style-type: none"> • Apparition brutale, lésion d'autres organes possible. • Apparition des symptômes dès 7 à 12 jours de traitement, généralement plus ; Amélioration si arrêt du traitement.
Anomalie congénitale	<ul style="list-style-type: none"> • Hypogénésie / agénésie du cervelet • Hypomyélinisation 	<ul style="list-style-type: none"> • Signes présents à la naissance et non évolutifs, détectés lors des premiers déplacements, légère amélioration possible si adaptation. • Idem
Infectieux/ Inflammatoire	<ul style="list-style-type: none"> • Méningoencéphalomyélite granulomateuse (focale) • Maladie de Carré • Herpes virose • Mycose / kystes parasitaires • Neospora, Toxoplasma 	<ul style="list-style-type: none"> • Adultes d'âge moyen préférentiellement atteints ; Evolution aiguë à subaiguë, parfois chronique (quelques mois). • Chiens de tous âges atteints ; Forme classique : signes nerveux 1 à 5 semaines après signes oculaires, respiratoires ou digestifs; Autres formes possibles (dont forme exclusivement nerveuse) ; Signes nerveux non cérébelleux fréquents. • Touche surtout des chiots contaminés avant l'âge de 2 sem. Maladie générale avec séquelles cérébello-vestibulaires fréquentes. • Rare en Europe, plus fréquents dans le sud des Etats-Unis. • Chiens de tous âges atteints ; Evolution suraiguë à chronique et progressive.

Tableau 4: Principales affections responsables d'ataxie cérébelleuse,
et leurs caractéristiques chez le chien (partie 2/2)
(FUHRER *et al.*, 2007 ; BRAUND, 1994)

	Causes d'atteinte du cervelet	Caractéristiques
Néoplasique	<ul style="list-style-type: none"> • Méningiome, lymphome, astrocytome, tumeurs du plexus choroïde, médulloblastome • Métastases 	<ul style="list-style-type: none"> • Plus fréquents chez les chiens âgés (> 5 ans) ; Symptômes très discrets au début ; Evolution constante ou par « poussées » successives ; Apparition secondaire de signes d'hypertension intracrânienne possible. • Symptômes non nerveux souvent présents (dus à la tumeur primaire).
Dégénératif	<ul style="list-style-type: none"> • Abiotrophie • Maladies de surcharge (dont l'ataxie cérébelleuse héréditaire du STA) 	<ul style="list-style-type: none"> • Age d'apparition et vitesse de progression dépendant de la race. • Atteinte cérébelleuse isolée rare (certaines races seulement, dont le STA) ; Evolution lente et progressive.

La distinction entre l'ataxie cérébelleuse héréditaire et les autres causes se fait d'abord grâce à l'anamnèse et aux commémoratifs, puis par certains examens complémentaires.

IV-3-2. Recueil de l'anamnèse et des commémoratifs

L'anamnèse et les commémoratifs doivent être comparés aux particularités épidémiologiques et cliniques de l'ataxie cérébelleuse héréditaire. Il est donc important lors du questionnement du propriétaire de se renseigner sur :

- la race de l'animal : seuls les STA, les chiens croisés STA et certainement les american pit bull terriers (race très apparentée au STA et reconnue aux Etats-Unis) sont concernés par la maladie ;
- les éventuels traitements en cours : l'intoxication au métronidazole est à écarter ;
- l'âge d'apparition des symptômes : l'ataxie cérébelleuse héréditaire n'apparaît qu'à l'âge adulte. L'attention du propriétaire est primordiale dans l'âge de détection de la maladie : les propriétaires peu attentifs peuvent tarder à se rendre compte du problème de leur animal, et il est important de bien les interroger pour savoir depuis quand évoluent les symptômes ;
- la durée d'évolution des signes : elle se fait sur plusieurs mois ou plus généralement sur plusieurs années. Si l'animal est amené en consultation après seulement quelques semaines d'évolution, des symptômes très marqués ne sont pas en faveur d'une ataxie cérébelleuse héréditaire ;
- les signes cliniques observés depuis le début de la maladie jusqu'au jour de la consultation : la description des symptômes par le propriétaire est importante car certains chiens atteints ont tendance à se déplacer plus prudemment chez le vétérinaire, et donc à sembler moins ataxiques (OLBY *et al.*, 2004) ; il faut également s'assurer de l'absence de symptômes non neurologiques (digestifs, respiratoires, hémorragiques...) ou de symptômes nerveux extra-cérébelleux dans les jours ou semaines qui précèdent la consultation ;

- la présence éventuelle d'autres cas connus d'ataxie d'origine cérébelleuse chez des chiens apparentés.

IV-3-3. Examens complémentaires

Les affections responsables d'atteinte cérébelleuse chronique, d'apparition progressive et d'évolution lente sont les atteintes inflammatoires infectieuses ou idiopathiques (cérébellites chroniques), les néoplasmes et les atteintes dégénératives (dont l'ataxie cérébelleuse héréditaire). Certains examens complémentaires sont nécessaires pour établir le bon diagnostic.

IV-3-3-1. Analyses de base

Les analyses pratiquées en routine (numération-formule sanguine, biochimie sanguine, analyse d'urine) donnent des résultats dans les valeurs usuelles lors d'ataxie cérébelleuse héréditaire (OLBY *et al.*, 2004 ; HANZLICEK *et al.*, 2003 ; HANZLICEK *et al.*, 2002 ; SPECIALE et DE LAHUNTA, 2003 ; HENKE *et al.*, 2008 ; BUIJTELS *et al.*, 2006).

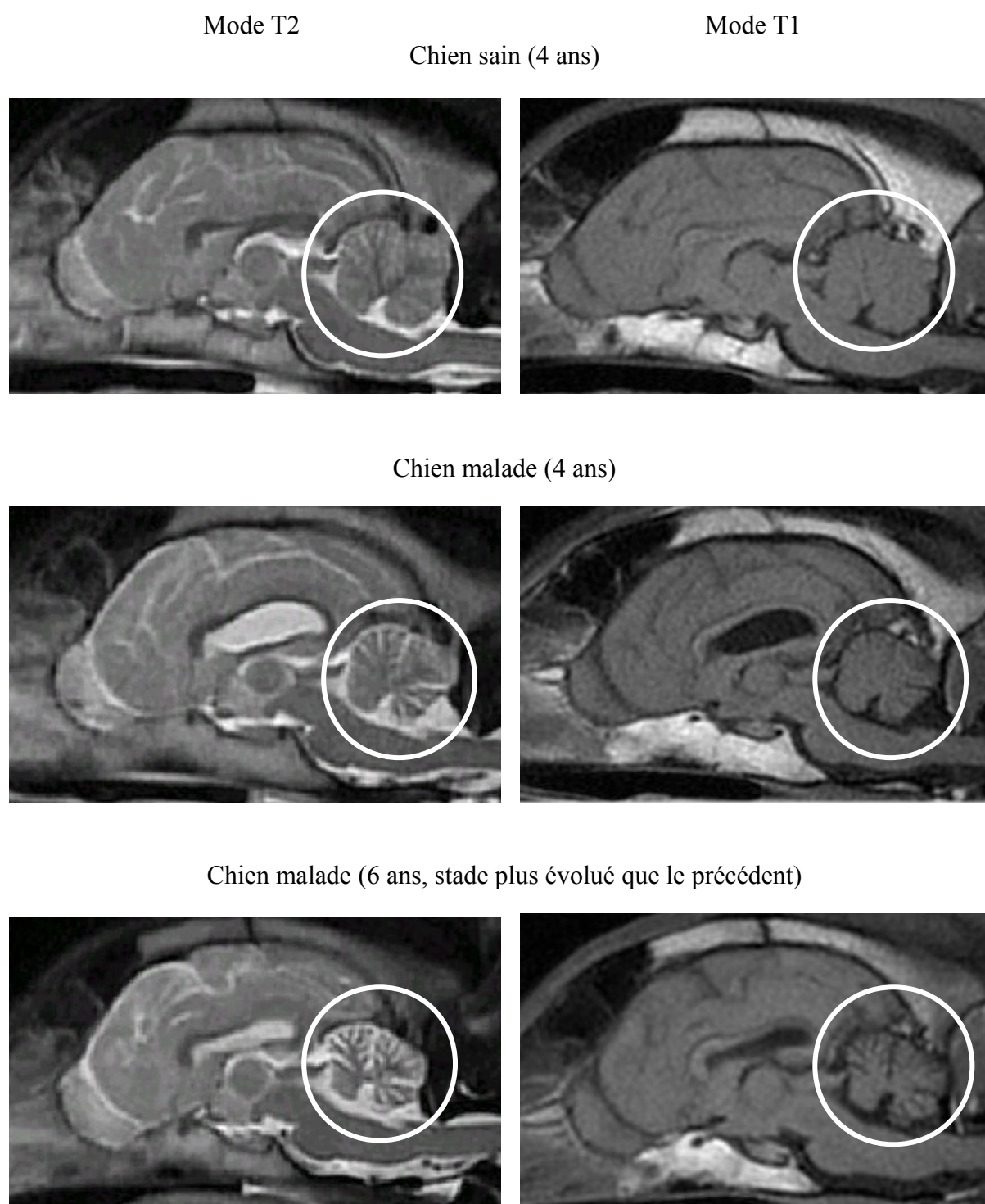
IV-3-3-2. Examens d'imagerie

La visualisation du cervelet, situé à l'intérieur de la boîte crânienne, nécessite d'avoir recours à des techniques d'imagerie avancées : l'imagerie par résonance magnétique (IRM) et le scanner.

L'IRM est l'examen de choix pour l'étude du cervelet, car elle fournit des images en coupe des structures intracrâniennes dans tous les plans de l'espace, et ce avec une excellente résolution. Elle permet ainsi de visualiser les éventuelles anomalies structurales du cervelet, comme la présence d'une masse (tumeur, MEG) ou une modification de la taille de l'organe.

Les anomalies habituellement rencontrées à l'IRM lors d'ataxie cérébelleuse héréditaire sont une atrophie cérébelleuse, une dilatation du 4^{ème} ventricule et un élargissement des sillons du cervelet qui se traduit par l'augmentation de la quantité de liquide cébro-spinal (LCS) autour du folia (OLBY *et al.*, 2004 ; CARON-DEMONT, 2005 ; BUIJTELS *et al.*, 2006 ; THIBAUD *et al.*, 2002 ; HENKE *et al.*, 2008). Ces modifications sont illustrées dans la figure 7. Néanmoins, elles ne sont pas toujours visibles à l'IRM en début d'évolution de la maladie. Dans de rares cas, on obtient une IRM normale du cervelet alors que les symptômes sont présents depuis quelques mois (CARON-DEMONT, 2005).

Figure 7: IRM de l'encéphale d'un chien sain et de deux chiens à des stades différents de la maladie



Crédits : centre de radiothérapie-scanner de l'ENVA

Le cervelet est entouré par un cercle blanc sur chaque image. Le LCS apparaît blanc en mode T2 et noir en mode T1. Les tissus apparaissent gris dans les deux modes. Les anomalies cérébelleuses deviennent plus évidentes au fur et à mesure de la progression de la maladie. L'élargissement des sillons cérébelleux et l'atrophie du cervelet sont soulignés par l'augmentation de la quantité de LCS autour du cervelet et entre ses plis, particulièrement visible en mode T2.

Ces modifications sont subjectives, et il peut être difficile de distinguer clairement à l'IRM les chiens atteints des non atteints. Dans une étude de 2008, HENKE *et al.* ont tenté d'objectiver ces changements morphologiques. Ils ont utilisé pour cela un logiciel permettant de calculer les aires des différentes parties de l'encéphale en coupe sagittale à l'IRM. D'après leur étude, un ratio [aire du cervelet / aire de l'encéphale] inférieur à 13,3% montre que le chien est atteint, avec une sensibilité de 93% et une spécificité de 94%. De même, un ratio [aire du LCS entourant le cervelet / (aire de l'ensemble cervelet + LCS l'entourant)] supérieur à 12,8% distingue les chiens atteints avec une sensibilité de 93% et une spécificité de 100%. Cette méthode est intéressante car elle permet un diagnostic de quasi-certitude du vivant de l'animal. Néanmoins, la nécessité d'utiliser un programme informatique particulier pour la réaliser et de dessiner manuellement les contours des zones en fait une technique contraignante.

Les cérébellites donnent parfois à l'IRM des images similaires à celles des ataxies cérébelleuses héréditaires. Il est donc toujours nécessaire, lors d'atteinte cérébelleuse chronique et évolutive, de compléter l'IRM par une analyse du LCS, afin d'exclure une inflammation.

Le scanner (ou tomodensitométrie) n'est pas le meilleur examen lorsque l'on cherche à mettre en évidence une ataxie cérébelleuse héréditaire. En effet, le cervelet se trouve dans la fosse postérieure de la boîte crânienne, une région rarement interprétable au scanner en raison de nombreux artefacts de bord d'os (FUHRER *et al.*, 2007). Cet examen ne permet donc pas de visualiser de façon détaillée le parenchyme du cervelet, et ne permet pas en particulier de détecter une éventuelle atrophie. Ainsi, les scanners effectués sur des chiens atteints d'ataxie cérébelleuse héréditaire ne montrent pas d'anomalie du cervelet (OLBY *et al.*, 2004, CARON-DEMONT, 2005). Cet examen reste néanmoins intéressant car d'une part, il est plus disponible et moins onéreux que l'IRM, et d'autre part, il permet tout de même d'exclure d'autres affections, comme les tumeurs (même si sa sensibilité pour les lésions tumorales du cervelet n'est pas totale et qu'une tumeur peut donc passer inaperçue, en particulier en début d'évolution). De plus, chez un STA présentant des commémoratifs et des signes cliniques compatibles, un scanner normal et un LCS non inflammatoire, il semble raisonnable d'établir un diagnostic présomptif d'ataxie cérébelleuse héréditaire.

IV-3-3-3. Analyse du liquide cébrospinal (LCS)

L'analyse du LCS détecte les inflammations du système nerveux avec une sensibilité d'environ 80%. Cet examen doit être couplé à l'IRM pour écarter l'hypothèse d'une cérébellite.

A l'examen macroscopique, le LCS est physiologiquement un liquide clair, incolore et limpide, comparable à de l'eau. Lors d'ataxie cérébelleuse héréditaire, son aspect macroscopique n'est pas modifié. La présence d'une turbidité peut traduire la trop grande richesse en cellules ou en protéines du liquide, compatible avec une inflammation. La présence de fibrine est également possible lors d'inflammation.

La quantité de protéines et la cellularité du liquide sont les deux principaux paramètres évalués. Lors d'ataxie cérébelleuse héréditaire, ils sont généralement dans les valeurs usuelles (HANZLICEK *et al.*, 2003). Toutefois, chez certains chiens atteints, une légère augmentation de la protéinorachie a été notée (OLBY *et al.*, 2004 ; SPECIALE et DE LAHUNTA, 2003 ; HENKE *et al.*, 2008), mais toujours sans augmentation de la quantité de cellules. En règle générale, une augmentation des protéines sans hypercellularité oriente plutôt vers une atteinte dégénérative ou une infection virale débutante. Les signes cliniques, qui évoluent en général

depuis plusieurs semaines au moment de la consultation, et les résultats d'imagerie permettent de trancher. L'augmentation simultanée de la quantité de protéines et de la cellularité oriente, elle, vers une cérébellite.

IV-3-3-4. Test génétique

Le test génétique, disponible depuis septembre 2008, permet de connaître le statut génétique (homozygote sauvage, muté, ou hétérozygote) du chien pour la maladie.

L'intérêt du test ADN est multiple, dont diagnostique. Si le chien est hétérozygote ou homozygote sauvage, l'ataxie cérébelleuse héréditaire pourra être exclue, mais les examens complémentaires (imagerie et analyse du LCS) sont nécessaires pour déterminer l'origine des symptômes observés. Un statut homozygote muté indique que le chien testé développera la maladie au cours de sa vie, mais pas que les symptômes qu'il présente à un moment donné sont ceux d'une ataxie cérébelleuse héréditaire. Des causes acquises peuvent être responsables de symptômes similaires, et les examens complémentaires restent indispensables pour les écarter.

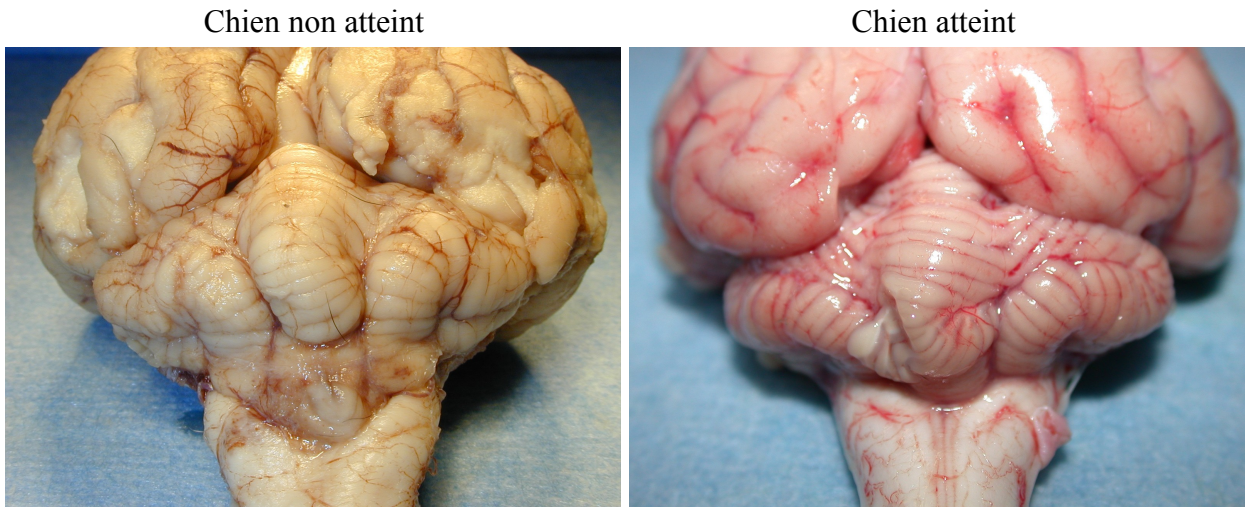
En conclusion, le test génétique ne peut en aucun cas se substituer à l'examen clinique et neurologique, et à la réalisation des examens complémentaires appropriés, mais peut être utilisé pour confirmer le diagnostic.

IV-3-4. Nécropsie et anatomie pathologique

La mort survient en général lorsque le chien ne parvient plus à se déplacer et que les propriétaires décident de l'euthanasie de leur animal. Il est intéressant de procéder à la nécropsie du chien car l'examen du cervelet apporte de nouvelles informations utiles au diagnostic. En particulier, l'histologie du cortex cérébelleux constitue le seul diagnostic de certitude de l'ataxie cérébelleuse héréditaire. Elle est rarement réalisée du vivant de l'animal car la biopsie du cervelet présente un risque non négligeable d'entraîner un déficit cérébelleux.

A l'examen macroscopique de l'encéphale, le cervelet présente une atrophie diffuse (figure 8) qui se traduit par une diminution de son poids : il ne pèse que 5 à 7% du poids de l'encéphale chez les chiens atteints contre 10 à 12% normalement (OLBY *et al.*, 2004 ; CARON-DEMONT, 2005 ; SPECIALE et DE LAHUNTA, 2003 ; SISO *et al.*, 2004). Le folia peut apparaître rétréci en coupe sagittale, ce qui augmente la largeur de l'espace sous-arachnoïdien (BUIJTELS *et al.*, 2006 ; SPECIALE et DE LAHUNTA, 2003 ; HANZLICEK *et al.*, 2003). Un élargissement des ventricules latéraux et une légère atrophie du thalamus ont également été décrits (SISO *et al.*, 2004).

Figure 8: Vues macroscopiques des cervelets d'un chien atteint d'ataxie cérébelleuse héréditaire et d'un chien non atteint



Source : Blot S.

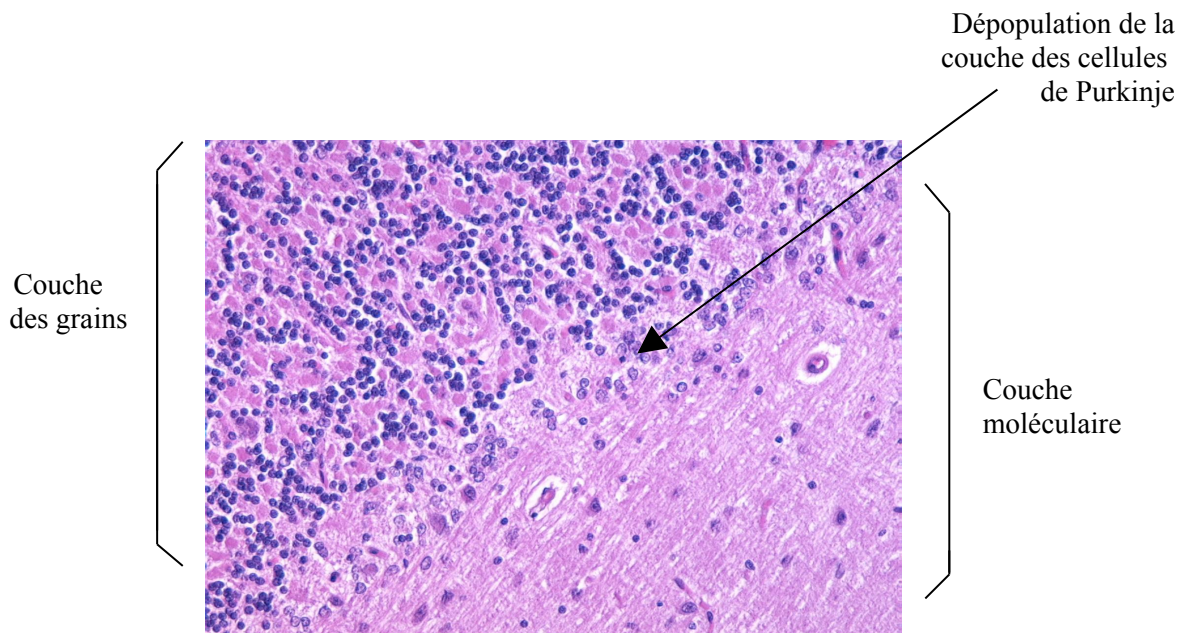
La taille du cervelet du chien atteint est diminuée par rapport à celle du cervelet du chien non atteint. Le pôle caudal du cervelet du chien non atteint a subi un léger écrasement durant son extraction de la boîte crânienne. La différence de coloration entre les deux encéphales est due à la conservation de l'encéphale du chien non atteint dans du formol.

A l'examen microscopique, il est caractéristique d'observer une perte importante des cellules de Purkinje dans tout le cortex du cervelet (figure 9) (OLBY *et al.*, 2004 ; CARON-DEMONT, 2005 ; BUIJTELS *et al.*, 2006 ; SPECIALE et DE LAHUNTA, 2003 ; HANZLICEK *et al.*, 2003). Cette absence est soulignée à la coloration de Bielschowsky, qui fait apparaître que certaines des corbeilles qui entourent normalement les cellules de Purkinje sont vides (OLBY *et al.*, 2004). Les cellules de Purkinje restantes présentent souvent un aspect anormal (corps cellulaire déformé, extrémité axonale gonflée avec des vacuoles claires) ou une position ectopique dans la couche des grains. Au fur et à mesure de la progression de la maladie, la perte de neurones est de plus en plus importante. Elle pourrait atteindre plus de 80% des cellules de Purkinje dans les stades très avancés de la maladie (CARON-DEMONT, 2005 ; OLBY *et al.*, 2004 ; BUIJTELS *et al.*, 2006 ; HANZLICEK *et al.*, 2003). Certains noyaux du thalamus subissent également une dépopulation.

Une substance a été retrouvée dans le cytoplasme des cellules de Purkinje, des neurones des noyaux thalamiques et des macrophages des zones affectées. Cette substance est organisée en de multiples granules qui déforment les cellules et repoussent le noyau et la substance de Nissl vers la périphérie cellulaire. Il a été observé que cette accumulation précède la mort des neurones, mais le mécanisme menant à la mort cellulaire est encore inconnu à ce jour. Les neurones dégénérés sont remplacés par des cellules gliales dans les stades avancés de la maladie.

La substance a été caractérisée comme étant un lipopigment positif à l'acide périodique de Schiff et au noir Soudan et émettant une autofluorescence jaune-verte aux ultraviolets. Les granules contenant cette substance forment ultrastructurellement une alternance de bandes claires et denses contenues dans des lysosomes anormaux. Ces observations ont permis de classer l'ataxie cérébelleuse héréditaire parmi les céroïde-lipofuscinoses neuronales (CLN) (SISO *et al.*, 2004).

Figure 9: Coupe histologique du cortex cérébelleux d'un chien atteint



Coloration hémalun-éosine ; grossissement x250
Crédits : Laboratoire d'Anatomie et Cytologie Pathologique, Hôpital Lariboisière, Paris

La couche des cellules de Purkinje, présente normalement entre la couche moléculaire et la couche des grains, a disparu.

Un amincissement progressif de la couche moléculaire et de la couche des grains est également observé à l'examen microscopique (OLBY *et al.*, 2004 ; SPECIALE et DE LAHUNTA, 2003 ; HANZLICEK *et al.*, 2003). Aux stades avancés de la maladie, il y a une forte diminution du nombre de cellules à grains, alors que les cellules à corbeilles ne sont que focalement touchées (SISO *et al.*, 2004). Ces deux couches peuvent également subir une gliose plus ou moins importante (CARON-DEMONT, 2005, BUIJTELS *et al.*, 2006 ; HANZLICEK *et al.*, 2003).

Occasionnellement, une dégénérescence vacuolaire intracytoplasmique des neurones de noyaux cérébelleux et du noyau olivaire inférieur a été observée chez des chiens malades depuis plus de trois ans. Elle est causée par l'absence de stimulation par les neurones afférents (cellules de Purkinje) qui ont dégénéré. Les noyaux cérébelleux peuvent alors paraître plus riches en cellules : là encore, il se produit une prolifération de cellules gliales, mais qui reste modérée (OLBY *et al.*, 2004 ; BUIJTELS *et al.*, 2006 ; SPECIALE et DE LAHUNTA, 2003 ; SISO *et al.*, 2004). Les neurones des noyaux vestibulaires subissent parfois aussi une dégénérescence vacuolaire chez les chiens malades depuis plus d'un an (SISO *et al.*, 2004).

La substance blanche apparaît généralement comme normale. L'examen du reste de l'encéphale, de la moelle spinale ou des nerfs périphériques ne révèle pas d'anomalie.

V- ASPECTS GENETIQUES DE LA MALADIE

L'origine génétique de l'ataxie cérébelleuse héréditaire a rapidement été suspectée car la fréquence de la maladie dans certaines familles de STA était bien plus élevée que dans la

population générale de la race. Cette hypothèse a été confirmée par analyse génétique et par exclusion des causes acquises possibles.

L'analyse des pedigrees de chiens atteints a ensuite permis de déterminer le mode de transmission de la maladie, et récemment, le gène et la mutation responsables de la maladie ont été découverts.

V-1. Mode de transmission et expression de la maladie

Les analyses statistiques des pedigrees de chiens malades ont montré que l'ataxie cérébelleuse héréditaire est une maladie héréditaire et monogénique (un seul gène en cause). Elles ont aussi permis d'établir que sa **transmission** se fait selon un **mode autosomique récessif** (THIBAUD *et al.*, 2002 ; CARON-DEMONT, 2005 ; OLBY *et al.*, 2004).

Dans une maladie autosomique, le gène responsable se situe sur un autosome (chromosome non sexuel), donc mâles et femelles sont touchés dans les mêmes proportions. Le caractère récessif implique qu'un individu ne peut développer la maladie que s'il possède les deux allèles mutés du gène responsable, autrement dit s'il est homozygote muté pour ce gène.

V-1-1. Lien entre statut génétique et développement de la maladie

Un seul gène et une seule mutation sont responsables de l'ataxie cérébelleuse héréditaire du STA. Trois statuts génétiques sont donc possibles vis-à-vis de la maladie (tableau 5).

Tableau 5 : Déclaration de la maladie en fonction du statut génétique de l'animal

Statut génétique pour le gène en cause	Statut clinique du chien pour l'ataxie cérébelleuse héréditaire	Développement de la maladie ?
Homozygote sauvage (+/+)	Sain	Non
Hétérozygote (+/-)	Porteur sain	Non
Homozygote muté (-/-)	Atteint	Oui

+ : allèle sauvage ; - : allèle muté

Un chien homozygote muté développera la maladie au cours de vie, mais il est impossible de prédire à quel âge.

L'hétérozygote est un porteur sain, il ne développera pas la maladie. En revanche, tout comme l'homozygote muté, il possède l'allèle muté et peut le transmettre à sa descendance.

Le statut génétique de chaque chien peut maintenant être déterminé grâce au test génétique.

V-1-2. Transmission à la descendance

Chaque chiot reçoit un allèle de son père et un allèle de sa mère. Le statut génétique des descendants et donc la proportion de chiots qui développeront la maladie par portée dépendent du statut génétique des parents.

Les accouplements entre homozygotes sauvages et homozygotes mutés ne donnent que des chiots au statut génétique identique à celui de leurs parents pour la maladie :

- **homozygote sauvage (+/+) x homozygote sauvage (+/+)** : seul l'allèle sauvage (+) est apporté par les parents, donc **100% des chiots** seront homozygotes sauvages (+/+) et **ne développeront pas la maladie** ;

- **homozygote muté (-/-) x homozygote muté (-/-)** : seul l'allèle muté (-) est apporté par les parents, donc **100% des chiots** seront homozygotes mutés (-/-) et **développeront la maladie à l'âge adulte**.

Les autres cas de figures sont exposés dans les tableaux 6, 7, 8 et 9. A chaque fois, + désigne l'allèle normal et - désigne l'allèle muté. Les proportions des statuts génétiques pour chaque portée ne constituent que des moyennes statistiques, elles ne reflètent pas forcément les proportions que l'on peut obtenir sur une seule portée, où la distribution des allèles est aléatoire.

Tableau 6 : Accouplement d'un chien homozygote sauvage (+/+) et d'un chien hétérozygote (+/-)

	Mâle	Première copie du gène portée par le mâle (+)	Deuxième copie du gène portée par le mâle (-)
Femelle			
Première copie du gène portée par la femelle (+)		Chiot (+/+) Ne développera pas l'ataxie	Chiot (+/-) Ne développera pas l'ataxie
Deuxième copie du gène portée par la femelle (+)		Chiot (+/+) Ne développera pas l'ataxie	Chiot (+/-) Ne développera pas l'ataxie

Le statut hétérozygote du mâle et homozygote de la femelle est choisi ici à titre d'exemple ; on obtient évidemment le même résultat si on inverse les statuts (mâle homozygote, femelle hétérozygote). Le même raisonnement s'applique à tous les croisements.

On obtient avec cet accouplement 50% de chiots homozygotes sauvages, et 50% de chiots hétérozygotes porteurs sains. **Aucun des chiots ne développera donc l'ataxie cérébelleuse héréditaire**. Cependant, ce type de croisement **continue à propager l'allèle muté (-)** car les chiots porteurs sains pourront à leur tour transmettre l'allèle muté à leur descendance.

Tableau 7 : Accouplement d'un chien homozygote sauvage (+/+) et d'un chien homozygote muté (-/-)

Mâle	Première copie du gène portée par le mâle (-)	Deuxième copie du gène portée par le mâle (-)
Femelle		
Première copie du gène portée par la femelle (+)	Chiot (+/-) Ne développera pas l'ataxie	Chiot (+/-) Ne développera pas l'ataxie
Deuxième copie du gène portée par la femelle (+)	Chiot (+/-) Ne développera pas l'ataxie	Chiot (+/-) Ne développera pas l'ataxie

Cet accouplement produit 100% de chiots hétérozygotes. **Aucun des chiots ne développera l'ataxie cérébelleuse héréditaire, mais ils pourront tous transmettre l'allèle muté à leur descendance.**

Tableau 8 : Accouplement de deux chiens hétérozygotes (+/-)

Mâle	Première copie du gène portée par le mâle (+)	Deuxième copie du gène portée par le mâle (-)
Femelle		
Première copie du gène portée par la femelle (+)	Chiot (+/+) Ne développera pas l'ataxie	Chiot (+/-) Ne développera pas l'ataxie
Deuxième copie du gène portée par la femelle (-)	Chiot (+/-) Ne développera pas l'ataxie	Chiot (-/-) Développera l'ataxie à l'âge adulte

Cet accouplement donne 25% de chiots homozygotes sauvages, 50% de chiots hétérozygotes et 25% de chiots homozygotes mutés. **Un quart des chiens va donc développer une ataxie cérébelleuse héréditaire à l'âge adulte.**

Tableau 9 : Accouplement d'un chien hétérozygote (+/-) et d'un chien homozygote muté (-/-)

Mâle	Première copie du gène portée par le mâle (-)	Deuxième copie du gène portée par le mâle (-)
Femelle		
Première copie du gène portée par la femelle (+)	Chiot (+/-) Ne développera pas l'ataxie	Chiot (+/-) Ne développera pas l'ataxie
Deuxième copie du gène portée par la femelle (-)	Chiot (-/-) Développera l'ataxie à l'âge adulte	Chiot (-/-) Développera l'ataxie à l'âge adulte

Cet accouplement produit 50% de chiots hétérozygotes et 50% de chiots homozygotes mutés. **La moitié de la descendance deviendra ataxique, l'autre moitié ne développera pas la maladie mais transmettra l'allèle muté.**

L'utilisation de chiens homozygotes mutés comme reproducteurs a longtemps été permise par l'apparition tardive des symptômes. Cela a d'ailleurs facilité la propagation de l'allèle muté dans la race. Grâce au test génétique, les croisements impliquant des chiens homozygotes mutés pourront désormais être évités.

V-2. Conséquences sur la planification des accouplements

L'ataxie cérébelleuse héréditaire du STA est une maladie héréditaire actuellement incurable, qui conduit généralement à l'euthanasie de l'animal. C'est pourquoi il est important de planifier les accouplements de façon à, dans un premier temps, limiter la propagation de l'allèle muté et dans un deuxième temps, éliminer cette mutation du patrimoine génétique de la race.

L'utilisation exclusive d'homozygotes sauvages (statut déterminé par le test génétique décrit ci-après) pour la reproduction permettrait évidemment d'éliminer la mutation et de faire disparaître la maladie de la race en quelques années. Cependant, étant donné la fréquence très élevée de l'allèle muté dans la population des STA, cela reviendrait à utiliser un nombre trop restreint de chiens pour la reproduction et donc à appauvrir la variabilité et le potentiel génétiques de la race. D'autres anomalies d'origine génétique, non prises en compte lors du choix des reproducteurs, pourraient alors voir leur fréquence augmenter.

Par conséquent, **l'élimination de l'allèle muté doit se faire très progressivement**, en conservant certains hétérozygotes pour la reproduction. Il est cependant impératif de leur choisir des partenaires homozygotes sauvages pour éviter de produire de nouveaux cas d'ataxie. De plus, les chiots issus de ces accouplements devront être testés génétiquement s'ils sont destinés à la reproduction, car 50% d'entre eux seront des hétérozygotes porteurs sains.

L'utilisation d'un homozygote muté, mâle ou femelle, comme reproducteur est **très fortement déconseillée**, car celui-ci ne peut engendrer que des descendants malades ou porteurs sains. Toutefois, si un reproducteur fortement améliorateur de la race se révèle être homozygote muté, et qu'il est réellement dommage de perdre ses qualités, il peut être

envisagé de l'accoupler avec un partenaire homozygote sauvage. Il s'agit là d'un accouplement à réaliser à **titre exceptionnel**, pour sauver une lignée. Il ne pourra être envisagé **qu'après dépôt d'une demande justifiée et étayée** (caractère exceptionnel du reproducteur) auprès de la Commission d'Élevage de l'American Staffordshire Terrier du CFABAS (ABITBOL, 2008). Les descendants, tous hétérozygotes, devront par la suite être accouplés avec des homozygotes sauvages, comme expliqué précédemment.

V-3. Identification de la mutation en cause

Les travaux d'identification de la mutation génétique responsable de l'ataxie cérébelleuse héréditaire ont été menés par le Laboratoire de Génétique Moléculaire et Cellulaire (UMR955 INRA-ENVA - Dr Marie Abitbol et Dr Laurent Tiret), le Laboratoire de Neurobiologie (UPR de Neurobiologie - Pr Stéphane Blot), le Laboratoire de Génétique et Développement de Rennes (UMR6061 CNRS-Université Rennes1 - Dr Catherine André) et le laboratoire Antagene.

Aucun des gènes déjà identifiés chez l'Homme et l'animal comme responsable de CLN n'a montré de relation avec l'ataxie cérébelleuse héréditaire du STA. Le gène et sa mutation ont donc dû être identifiés par clonage positionnel. Pour cela, l'ADN de 77 chiens (39 malades et 38 sains) a été extrait d'échantillons de sang, puis 247 marqueurs polymorphes, choisis pour leurs positionnements à intervalles réguliers le long des chromosomes canins, ont été génotypés pour chaque chien. Le but de cette étape est d'identifier les marqueurs dont les allèles ségrégent spécifiquement avec le phénotype de la maladie afin de délimiter une région chromosomique contenant le gène recherché. Cette région a été localisée sur le chromosome 9 canin et explorée plus finement grâce à d'autres marqueurs contenus dans celle-ci. L'étude de la corrélation phénotype-génotype de ces marqueurs a ainsi permis de délimiter un intervalle de quelques centaines de kilobases ayant la plus forte probabilité de contenir le gène recherché. Les huit gènes inclus dans cet intervalle, ainsi que cinq autres gènes adjacents, ont été séquencés chez des chiens malades et des chiens sains.

Une mutation, propre à la race STA et ségréguant de manière spécifique avec la maladie, a été identifiée dans un gène situé sur le chromosome 9. Ce gène, jusqu'alors jamais mis en cause dans les CLN humaines ou animales, est peut-être à l'origine d'autres CLN dont l'origine génétique n'a pas encore été identifiée (communication personnelle Abitbol M., 2009). L'identité du gène et de la mutation causale sera prochainement publiée mais reste, au moment de la rédaction de ce manuscrit, encore confidentielle.

La découverte du gène et de sa mutation, brevetée au niveau international par l'INRA et l'ENVA, a permis la mise au point d'un test génétique pour la maladie.

VI- LE TEST GENETIQUE

Ce test est commercialisé de façon exclusive, depuis septembre 2008, par le laboratoire français Antagene, partenaire des recherches (www.antagene.com).

VI-1. Intérêts du test génétique

Les tests génétiques servent à déterminer le statut génétique (homozygote sauvage, muté, ou hétérozygote) d'un animal pour un gène responsable d'une maladie. Dans le cas de l'ataxie cérébelleuse héréditaire du STA, maladie d'apparition tardive, le test permet :

- de savoir si l'animal développera la maladie, avant l'apparition des premiers signes cliniques (test de dépistage) ;
- de sélectionner les reproducteurs et de définir les stratégies de croisement à mettre en œuvre pour limiter la propagation de l'allèle muté ;
- d'exclure cette maladie du diagnostic étiologique, après avoir réalisé l'examen clinique et les examens complémentaires nécessaires (test de diagnostic) (ANDRE *et al.*, 2000).

En aucun cas le test génétique ne peut se substituer à un examen clinique et neurologique complet, et à la réalisation des examens complémentaires appropriés (imagerie et analyse de LCS). Le diagnostic d'ataxie cérébelleuse héréditaire est un diagnostic d'exclusion. Un test révélant un statut homozygote muté indique seulement que le chien testé développera la maladie au cours de sa vie, mais pas que les symptômes qu'il présente à un moment donné sont ceux d'une ataxie cérébelleuse héréditaire. L'examen clinique et les examens complémentaires restent toujours nécessaires pour écarter les causes acquises possibles, qui peuvent être moins graves et/ou traitables. Un test révélant un statut homozygote sauvage ou hétérozygote exclut l'hypothèse d'ataxie cérébelleuse héréditaire, mais les examens complémentaires restent nécessaires pour déterminer l'étiologie des symptômes présentés. C'est pourquoi l'analyse de LCS et l'imagerie doivent toujours être réalisés en premier lieu. Le test génétique peut être réalisé pour confirmer un diagnostic déjà établi par exclusion.

La mutation génétique à l'origine de la maladie chez le STA n'ayant pour l'instant pas été retrouvée chez d'autres races, le test génétique ne peut être utilisé que chez les chiens de race STA et croisés STA.

VI-2. Fiabilité du test génétique

Le test génétique pour l'ataxie cérébelleuse héréditaire est un test direct, car le gène et la mutation ont été identifiés. Cela signifie que le test distingue dans l'ADN du chien testé les formes mutée et sauvage du gène responsable de la maladie. La technique utilisée pour ce test est brevetée par l'INRA et l'ENVA.

Le résultat du test est fiable (sensibilité égale à 100% et spécificité supérieure à 98%), et valable à vie pour tout chien identifié (par puce ou tatouage). La spécificité de ce test n'est pas de 100% car un chien de 9 ans déterminé comme homozygote muté par le test n'a pas développé de symptômes selon son propriétaire au moment de l'écriture de ce manuscrit (communication personnelle Abitbol M., 2009).

VI-3. Réalisation du test génétique

Ce test est facile à mettre en œuvre. L'ADN à analyser est obtenu soit à partir d'un échantillon de sang prélevé sur EDTA, soit par frottis buccal au moyen d'un écouvillon

cytobrosse (l'envoi d'une paillette de sperme est également possible). Le prélèvement doit être réalisé et authentifié par un vétérinaire.

Pour réaliser le frottis buccal, il faut glisser l'écouvillon entre la gencive supérieure et la joue du chien puis appuyer avec le pouce et le tourner pendant 20 secondes. Sinon, il est aussi possible de brosser fermement l'intérieur de la joue en tournant l'écouvillon pendant 20 secondes. Il faut ensuite casser ou couper la tige à 1 cm maximum de l'écouvillon et placer la brosse dans un tube contenant de l'éthanol à 90°. Enfin, le tube doit être bien refermé et protégé pour l'envoi postal au laboratoire. Il est très important lors du prélèvement de bien frotter l'intérieur de la joue pour obtenir des fragments de tissus, car la salive seule ne contient pas d'ADN. L'animal ne doit pas avoir mangé ni bu dans la demi-heure précédent le frottis. Les frottis effectués à l'aide d'un écouvillon coton-tige ne sont pas acceptés (source Internet Antagene, <http://www.antagene.com/uploadfichier/Francais/Mode%20d'emploi.pdf>).

Le laboratoire Antagene dispose d'une licence exclusive pour ce test en France et dans le monde. Depuis novembre 2008, suite à un accord avec Antagene, le laboratoire américain OptiGen agit comme intermédiaire entre les propriétaires américains de STA désireux de faire tester leur chien et le laboratoire français. Il est ainsi possible pour les propriétaires américains d'envoyer un frottis buccal, un échantillon de sang ou de sperme à OptiGen, pour qu'il en extraie l'ADN et l'envoie à Antagene. Une fois le test réalisé, les résultats sont communiqués au laboratoire américain, qui les transmet au propriétaire (source Internet OptiGen, http://www.optigen.com/opt9_cerebellarataxia_amstaff.html).

DEUXIEME PARTIE : CREATION DES PAGES WEB

I- OBJECTIF DES PAGES WEB

L'ataxie cérébelleuse héréditaire du STA est une maladie relativement fréquente dans la race, incurable et transmissible. Les publications sur le sujet sont récentes, assez peu nombreuses et souvent peu accessibles car publiées dans des livres ou des revues vétérinaires. Face à l'inquiétude et au besoin d'information des propriétaires et des éleveurs de STA, de nombreuses pages et forums sur le sujet sont apparues sur Internet. Néanmoins, beaucoup de ces informations éparpillées sur la toile sont fausses ou incomplètes. Suite à la découverte en 2008 de la mutation génétique responsable de la maladie et à la mise au point d'un test génétique permettant son dépistage, il semblait important de fournir une source complète, fiable et accessible à tous des connaissances actuelles disponibles sur l'ataxie cérébelleuse héréditaire du STA.

Ces pages web sont la source d'informations officielle du laboratoire de neurobiologie de l'ENVA, qui a participé à la découverte de l'anomalie génétique. Elles ont été réalisées aussi bien à destination des propriétaires et des éleveurs de STA que des vétérinaires et étudiants vétérinaires. L'information des propriétaires et des éleveurs est primordiale car seule une gestion raisonnée de la reproduction de la race peut éviter la naissance de nouveaux cas et, à terme, éradiquer la maladie. Les vétérinaires, eux, sont susceptibles de rencontrer cette maladie en consultation et doivent être capables de la diagnostiquer et de conseiller les propriétaires.

Un des intérêts majeurs du média Internet est l'accès facile et international aux informations : le document est consultable par tous, à tout moment. De plus, l'existence d'une version anglaise permet son ouverture au public anglophone. Enfin, la possibilité d'actualiser rapidement et facilement les informations en fonction de l'évolution des connaissances constitue un autre intérêt majeur de ce média.

Le manque d'interactivité est par contre une des limites d'un site Internet. Afin d'y remédier, une adresse mail a été créée: « k9ncl@vet-alfort.fr ». Cette adresse permet, entre autres, aux internautes de poser des questions ou d'émettre des suggestions ou des remarques sur le site. Le site pourra ainsi être amené à évoluer en fonction des demandes des utilisateurs.

En aucun cas ces pages web ne peuvent se substituer à la consultation du vétérinaire, car lui seul est capable de diagnostiquer la maladie après examen de l'animal et de conseiller les propriétaires. Afin d'éviter tout auto-diagnostic de la part des propriétaires, la partie du site relative au diagnostic de la maladie est présentée sous la forme d'un document dont l'accès est réservé aux vétérinaires.

II- ELABORATION DES PAGES WEB

Les pages spécialisées sur l'ataxie cérébelleuse héréditaire du STA ont été créées de manière à s'intégrer au site du laboratoire de neurobiologie de l'ENVA (www.labneurobio.fr) déjà existant. Les pages possèdent donc la même présentation que les pages déjà existantes de ce site.

Leur conception a nécessité l'utilisation des logiciels :

- Nvu© pour la création des pages et de leurs connexions, à partir d'une page modèle du site du laboratoire de neurobiologie,
- Adobe Photoshop CS4© pour le traitement des photographies (recadrage, réduction) et l'intégration des tableaux et des schémas diagnostiques.

Le logiciel Paint© a également été utilisé pour la création du schéma de la page « Anatomie et rôles du cervelet » et pour le graphe de la page « Diagnostic ».

Les photographies proviennent des différents services de l'ENVA qui ont reçu des STA atteints d'ataxie cérébelleuse héréditaire.

III- PRESENTATION DES PAGES WEB

Les pages sont accessibles à partir du site Internet du laboratoire de neurobiologie de l'ENVA (www.labneurobio.fr), dans la rubrique « Clinique ». Le site Internet de l'ENVA (www.vet-alfort.fr) possède également un lien vers ces pages.

L'architecture des pages consacrées à l'ataxie cérébelleuse héréditaire est présentée dans l'Annexe 1.

III-1. Page d'accueil

La page d'accueil, intitulée « Présentation », est la première page rencontrée par le visiteur. Elle expose quelques généralités sur l'ataxie cérébelleuse héréditaire, notamment la découverte récente de l'anomalie génétique responsable et la mise au point du test génétique.

Cette page est présentée dans la figure 10. Elle est constituée d'une fenêtre principale, à droite, qui contient le texte de la page, et d'une fenêtre à gauche qui contient le menu permettant de naviguer entre les pages. Le menu comporte les liens vers les pages :

- Présentation
- Anatomie et rôles du cervelet
- Présentation clinique
- Diagnostic
- Transmission de la maladie
- Test génétique
- Glossaire
- Publications sur le sujet

Grâce à ce menu, toutes les pages consacrées à l'ataxie cérébelleuse héréditaire sont accessibles directement. Le visiteur peut ainsi choisir de découvrir les pages dans l'ordre présenté, comme un cours, ou d'accéder directement à l'information de son choix.

Certains mots ou expressions pouvant poser des difficultés de compréhension au grand public apparaissent oranges et soulignés dans le texte. Ces mots renferment un lien direct vers leurs définitions dans la page « Glossaire », accessibles en cliquant dessus. Des adresses Internet de sites apparaissent également oranges et soulignées, et contiennent les liens vers ces sites.

Figure 10 : Capture d'écran du début de la page d'accueil

ATAXIE CEREBELLEUSE HEREDITAIRE DU STAFFORDSHIRE TERRIER AMERICAIN

PRÉSENTATION

L'ataxie cérébelleuse héréditaire de l'*american staffordshire terrier* (staffordshire terrier américain ou STA) est une maladie **spécifique de cette race** et des races apparentées (*american pit bull terrier* et chiens de type pit bull). Elle se traduit par l'apparition de symptômes nerveux, notamment une **ataxie**, chez le chien **adulte**. Cette maladie est due à une forme de **dégénérescence** du cervelet d'origine génétique appelée **ceroïde-lipofuscinose neuronale** (CLN).

La maladie touche 5,3% des chiens STA dans le monde et 3,4% aux Etats-Unis (statistiques 2008 fournies par le laboratoire Antagene).

A l'heure actuelle, il n'y a pas de traitement permettant de guérir le chien ou même de ralentir la progression des symptômes.

Depuis les premières observations portant sur l'ataxie cérébelleuse héréditaire au début du siècle, de nombreux progrès ont été réalisés dans la connaissance de la présentation clinique, du diagnostic et de la transmission de cette maladie héréditaire.

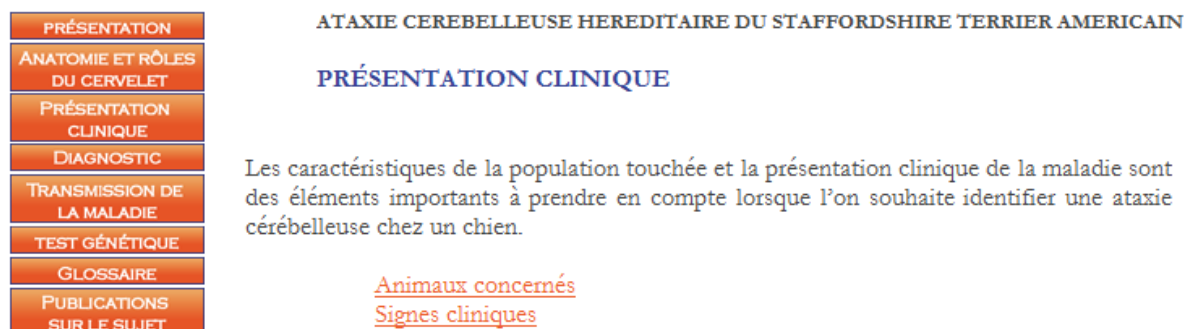
La mutation génétique responsable de la maladie a été découverte récemment à la suite d'une collaboration entre le Laboratoire de Génétique Moléculaire et Cellulaire (UMR955 INRA-ENVA - Dr Marie Abitbol et Dr Laurent Turet), le Laboratoire de Neurobiologie (UPR de Neurobiologie - Pr Stéphane Blot), le Laboratoire de Génétique et Développement de Rennes (UMR6061 CNRS-Université Rennes1 - Dr Catherine André) et la société Antagene. **Un test génétique est disponible depuis septembre 2008** ; il est actuellement pratiqué en exclusivité par le laboratoire Antagene (<http://www.antagene.com>).

Dans la fenêtre de gauche, les différentes entrées du menu apparaissent sous forme de boutons oranges. La fenêtre principale, à droite, contient le texte spécifique de la page.

III-2. Autres pages

A l'exception des deux dernières pages (« Glossaire » et « Publications sur le sujet »), les autres pages consacrées à l'ataxie cérébelleuse héréditaire constituent chacune un chapitre sur la maladie. Toutes les pages possèdent la même présentation que la page d'accueil. Les pages « Présentation clinique », « Transmission de la maladie » et « Test génétique » sont en plus divisées en sous-chapitres, auxquels le visiteur peut accéder directement dans chaque page grâce à un menu interne. Celui-ci se présente sous la forme d'une liste des titres de sous-chapitres oranges et soulignés, située après l'introduction de la page. La figure 11 présente une capture d'écran du début de la page « Présentation clinique » à titre d'exemple : le menu interne de la page est constitué des titres « Animaux concernés » et « Signes cliniques ».

Figure 11 : Capture d'écran du début de la page « Présentation clinique »



Animaux concernés

La présentation clinique et les lésions dégénératives du cervelet présentes lors de l'ataxie cérébelleuse héréditaire du STA ont également été observées chez des chiens **american pit bull terrier** (race non reconnue en France) et des **chiens de type pitbull** (toutes ces races partagent des origines communes).

L'anomalie génétique responsable de la maladie chez le STA est actuellement recherchée chez d'autres races de chiens atteints de dégénérescence cérébelleuse, notamment chez les races apparentées au STA.

Cette maladie se déclare à l'**âge adulte**. Les premiers symptômes apparaissent **entre 3 et 5 ans** dans une grande majorité des cas, mais la maladie peut se déclarer chez des chiens âgés de 1 à 9 ans.

Les mâles et les femelles sont touchés dans les mêmes proportions.

Signes cliniques

L'ataxie cérébelleuse héréditaire est une maladie d'**apparition insidieuse**. Elle se manifeste d'abord par une « **maladresse** », voire une anomalie faible de la démarche, surtout lors de certaines **situations difficiles** comme la montée ou la descente d'un escalier, les changements de direction ou la nage (risque de noyade). Cette maladresse est

En cliquant sur les entrées « Animaux concernés » ou « Signes cliniques » oranges et soulignées situées après l'introduction, le visiteur accède directement à la partie du texte correspondante.

La page « Anatomie et rôles du cervelet » expose succinctement la localisation, l'anatomie et les fonctions de cet organe. Ce rappel est surtout destiné à faire comprendre au grand public pourquoi une atteinte du cervelet produit des symptômes tels que ceux rencontrés lors d'ataxie cérébelleuse héréditaire.

La page « Présentation clinique » explique quel type de chien peut être touché par la maladie et en décrit les symptômes et leur évolution.

La page « Diagnostic » ne présente pas directement la démarche diagnostique pour la maladie, afin d'éviter que les propriétaires de STA ne tentent de diagnostiquer eux-mêmes leurs animaux sans aller consulter leur vétérinaire. Cette page propose cependant aux vétérinaires d'obtenir un document traitant du diagnostic de la maladie sur simple demande à l'adresse mail « k9ncl@vet-alfort.fr ». Ce document est présenté en Annexe 2. Cette adresse permet également aux internautes de poser des questions ou d'émettre des remarques sur le site.

La page « Transmission de la maladie » explique comment se transmet cette maladie héréditaire et comment planifier en conséquence les accouplements pour ne plus produire de chiens atteints d'ataxie cérébelleuse héréditaire.

La page « Test génétique » développe la mise au point de ce test, sa réalisation pratique et ses applications ainsi que ses limites.

La page « Glossaire » contient la liste des définitions de tous les mots et expressions apparaissant en orange et souligné dans le texte. En cliquant sur l'un de ces mots, le visiteur arrive directement sur sa définition dans cette page.

La page « Publications sur le sujet » contient une liste des articles scientifiques parus sur l'ataxie cérébelleuse héréditaire du STA.

Afin de faciliter l'accès international à l'information, une version en anglais du site est disponible en cliquant sur le drapeau anglais situé en haut à droite de la page.

CONCLUSION

La création d'une source Internet complète et accessible à tous sur l'ataxie cérébelleuse héréditaire du STA était nécessaire au vu de la fréquence, dans la race, de cette maladie héréditaire toujours incurable. Les pages web permettent aux propriétaires et aux éleveurs de chiens STA de mieux connaître cette maladie. Elles développent en particulier son mode de transmission ainsi que les intérêts et les limites du test génétique disponible depuis 2008. Un des objectifs principaux de ces pages web est donc d'aider les éleveurs, par l'information, à planifier au mieux les accouplements pour ne plus produire de chiens malades et à éradiquer, à terme, la mutation génétique responsable de la maladie. Les pages web ont également pour but d'aider les vétérinaires dans leur démarche diagnostique et dans leur rôle de conseiller auprès des éleveurs ; pour cela, elles proposent de fournir aux vétérinaires, sur simple demande à l'adresse mail indiquée, un document contenant toutes les informations nécessaires au diagnostic de la maladie.

Un site Internet ne garde son intérêt que s'il est régulièrement mis à jour. Le contenu du site est donc amené à évoluer avec les connaissances acquises sur la maladie, mais aussi en fonction des questions et remarques émises par les utilisateurs à l'adresse mail fournie.

BIBLIOGRAPHIE

ANDERSEN WD, ANDERSEN BG. (1994) *Atlas of canine anatomy*. Philadelphia : LEA & FEBIGER, 1230 p.

ANDRE C, RENIER C, GALIBERT F, CHAUDIEU G. (2000) Les tests génétiques dans l'espèce canine : utilité, usage, résultats. *Prat. Méd. Chir. Anim. Comp.*, n°5, 343-349.

BARONE R, BORTOLAMI R. (2004) *Anatomie comparée des mammifères domestiques, Tome 6, Neurologie I: Système nerveux central*. Paris : Vigot, 654 p.

BERRY ML, BLAS-MACHADO U. (2003) Cerebellar abiotrophy in a miniature schnauzer. *Can. Vet. J.*, **44**(8), 657-659.

BILDFELL RJ, MITCHELL SK, DE LAHUNTA A. (1995) Cerebellar cortical degeneration in a Labrador retriever. *Can. Vet. J.*, **36**(9), 570-572.

BLOT S. (2006) *Ataxie - démarche diagnostique*. Polycopié. Ecole Nationale Vétérinaire d'Alfort, Unité Pédagogique de Médecine. 22p.

BRAUND KG. (1994) *Clinical syndromes in veterinary neurology*. 2nd ed. Saint-Louis: Mosby, 477p.

BRAUND KG (2003) Storage disorders. In: Braund's clinical neurology in small animals: localization, diagnosis and treatment. International Veterinary Information Service (www.ivis.org), Ithaca NY: Vite C. H. and Braund K.G.

BUIJTELS JJ, KROEZE EJ, VOORHOUT G, SCHELLENS CJ, VAN NES JJ. (2006) Cerebellaire corticale degeneratie bij een amerikaanse staffordshire terriër. *Tijdschr. Diergeneeskd.*, **131**, 518-522.

CANTILE C, SALVADORI C, MODENATO M, ARISPICI M, FATZER R. (2002) Cerebellar granuloпрival degeneration in an Italian hound. *J. Vet. Med. A. Physiol. Pathol. Clin. Med.*, **49**(10), 523-525.

CARMICHAEL KP, MILLER M, RAWLING CA, FISCHER A, OLIVER JE, MILLER BE. (1996) Clinical, hematologic and biochemical features of a syndrom in Bernese mountain dogs characterized by hepatocerebellar degeneration. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, **208**(8), 1277-1279.

CARMICHAEL S, GRIFFITHS IR, HARVEY MJ. (1983) Familial cerebellar ataxia with hydrocephalus in bull mastiffs. *Vet. Rec.*, **112**(15), 354-358.

CARON-DEMONT S. (2005) *Caractérisation d'une ataxie héréditaire chez le staffordshire terrier américain*. Thèse Med. Vet., Alfort, 62p.

CHIEFFO C, STALIS IH, VAN WINCKLE TJ, HASKINS ME, PATTERSON DF. (1994) Cerebellar Purkinje's cell degeneration and coat color dilution in a family of Rhodesian ridgeback dogs. *J. Vet. Int. Med.*, **8**(2), 112-116.

CORDY DR, SNELBAKER HA. (1952) Cerebellar hypoplasia and degeneration in a family of airedale dogs. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.*, **11**(3), 324-328.

CUMMINGS JF, DELAHUNTA A. (1988) A study of cerebellar and cerebral cortical degeneration in miniature Poodle pups with emphasis on the ultrastructure of Purkinje cell changes. *Acta Neuropathol.*, **75**, 261-271.

DE LAHUNTA A. (1983) *Veterinary neuroanatomy and clinical neurology*. 2nd ed. Philadelphia: W.B. Saunders, 471p.

DE LAHUNTA A, AVERILL DR. (1976) Hereditary cerebellar cortical and extrapyramidal nuclear abiotrophy in Kerry blue Terriers. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, **168**(12), 1119-1124.

DE LAHUNTA A, FENNER WR, INDRIER RJ, MELLICK PW, GARDNER S, BELL JS. (1980) Hereditary cerebellar cortical abiotrophy in the Gordon Setter. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, **177**(6), 538-841.

DE LAHUNTA A, GLASS E. (2009) *Veterinary neuroanatomy and clinical neurology*. Saint-Louis: Saunders Elsevier, 540 p.

FLEGEL T, MATIASEK K, HENKE D, GREVEL V. (2007) Cerebellar cortical degeneration with selective granule cell loss in Bavarian mountain dogs. *J. Small Anim. Pract.*, **48**(8), 462-465.

FUHRER L, FANUEL-BARRET D, MOISSONNIER P. (2007) *Neurologie du chien et du chat*. Issy-Les-Moulineaux : Masson, 326p.

GANDINI G, BOTTERON C, BRINI E, FATZER R, DIANA A, JAGGY A. (2005) Cerebellar cortical degeneration in three English bulldogs: clinical and neuropathological findings. *J. Small Anim. Pract.*, **46**(6), 291-294.

HANZLICEK D, SRENK P, GAILLARD C *et al.* (2002) Cerebellar cortical abiotrophy in two american staffordshire terriers. *In: European Society of Veterinary Neurology 15th Annual Symposium*. Philadelphia PA, September 2002. *J. Vet. Intern. Med.*, n°17, 254.

HANZLICEK D, KATHMANN I, BLEY T, SRENK P, BOTTERON C, GAILLARD C *et al.* (2003) Zerebelläre kortikale abiotrophie beim american staffordshire terrier: klinische und pathologische beschreibung von drei fällen. *Schweiz. Arch. Tierheilk.*, **145**, 369-375.

HARTLEY WJ, BARKER JSF, WANNER RA, FARROW BRH. (1978) Inherited cerebellar degeneration in the Rough Coated Collie. *Aust. Vet. J.*, **8**, 1-7.

HENKE D, BOTTCHEP P, DOHERR MG, OECHTERING G, FLEGEL T. (2008) Computer-assisted magnetic resonance imaging brain morphometry in american staffordshire terriers with cerebellar cortical degeneration. *J. Vet. Intern. Med.*, **22**, 969-975.

HIGGINS RJ, LE COUTEUR RA, KORNEGAY JN, COATES JR. (1998) Late-onset progressive spinocerebellar degeneration in Brittany Spaniel dogs. *Acta Neuropathol.*, **96**(1), 97-101.

HOC P. (2002) *Exploration clinique de l'encéphale des carnivores domestiques*. Thèse Méd. Vét., Nantes ; n°35, 361 p.

HOERLEIN BF. (1987) *Canine neurology-diagnosis and treatment*. 2nd ed. Philadelphia : SAUNDERS, 534 p.

JALANKO A, BRAULKE T. (2009) Neuronal ceroid lipofuscinoses. *Biochim. Biophys. Acta*, **1793**, 697-709.

JOHNSON RP, NEER TM, PARTINGTON BP, CHO DY, PARTINGTON CR. (2001) Familial cerebellar ataxia with hydrocephalus in bull mastiffs. *Vet. Radiol. Ultrasound*, **42**(3), 246-249.

JOKINEN TS, RUSBRIDGE C, STEFFEN F, VIITMAA R, SYRIA P, DE LAHUNTA A *et al.* (2007) Cerebellar cortical abiotrophy in Lagotto Romagnolo dogs. *J. Small Anim. Pract.*, **48**(8), 470-473.

JOLLY RD, PALMER DN, STUDDERT VP, SUTTON RH, KELLY WR, KOPPANG N *et al.* (1994) Canine ceroid-lipofuscinoses: a review and classification. *J. Small Anim. Pract.*, **35**(6), 299-306.

KATZ ML, SANDERS DN, MOONEY BP, JOHNSON GS. (2007) Accumulation of glial fibrillary acidic protein and histone H4 in brain storage bodies of Tibetan terriers with hereditary neuronal ceroid lipofuscinosis. *J. Inherit. Metab. Dis.*, **30**(6), 952-963.

KENT M, GLASS E, DELAHUNTA A. (2000) Cerebellar cortical abiotrophy in a Beagle. *J. Small Anim. Pract.*, **41**(7), 312-323.

KUHNEL W. (1997) *Atlas de poche d'histologie*. 2nd ed. Paris : ed. Médecine-Sciences Flammarion, 480 p.

NARFSTROM K, WRIGSTAD A, EKESTEN B, BERG AL. (2007) Neuronal ceroid lipofuscinosis : clinical and morphologic findings in nine affected Polish Owczarek Nizinny (PON) dogs. *Vet. Ophthalmol.*, **10**(2), 111-120.

NIBE K, KITA C, MOROZUMI M, AWAMURA Y, TAMURA S, OKUNO S *et al.* (2007) Clinicopathological features of canine neuroaxonal dystrophy and cerebellar cortical abiotrophy in Papillon and Papillon-related dogs. *J. Vet. Med. Sci.*, **69**(10), 1047-1052.

OLBY N, BLOT S, THIBAUD JL, PHILLIPS J, O'BRIEN DP, BURR J *et al.* (2004) Cerebellar cortical degeneration in adult american staffordshire terriers. *J. Vet. Intern. Med.*, **18**, 201-208.

PALMER DN, TYYNELA J, VAN MIL HC, WESTLAKE VJ, JOLLY RD. (1997) Accumulation of sphingolipid activator proteins (SAPs) A and D in granular osmiophilic

- deposits in miniature Schnauzer dogs with ceroid-lipofuscinosis. *J. Inherit. Metab. Dis.*, **20**(1), 74-84.
- RIIS RC, CUMMINGS JF, LOEW ER, DE LAHUNTA A. (1992) Tibetan terrier model of canine ceroid lipofuscinosis. *Am J Med Genet*, **42**, 615-621.
- ROSSMEISL JH, DUNCAN R, FOX J, HERRING ES, INZANA KD. (2003) Neuronal ceroid-lipofuscinosis in a labrador retriever. *J. Vet. Diagn. Invest.*, **15**, 457-460.
- SANDY JR, SLOCOMBE RF, MITTEN RW, JEDWAB D. (2002) Cerebellar abiotrophy in a family of Border Collie dogs. *Vet. Pathol.*, **39**(6), 736-738.
- SISO S, NAVARRO C, HANZLICEK D, VANDEVELDE M. (2004) Adult onset thalamocerebellar degeneration in dogs associated to neuronal storage of ceroid lipopigment. *Acta neuropathol.*, **108**, 386-392.
- SPECIALE J, DE LAHUNTA A. (2003) Cerebellar degeneration in a mature staffordshire terrier. *J. Am. Anim. Hosp. Assoc.*, **39**, 459-462.
- STEINBERG HS, VAN WINKLE T, BELL JS, DELAHUNTA A. (2000) Cerebellar degeneration in Old English Sheepdogs. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, **217**(8), 1162-1165.
- TIPOLD A, FATZER R, JAGGY A, MOORE P, VANDEVELDE M. (2000) Presumed immune-mediated cerebella granuloprival degeneration in the Coton de Tulear breed. *J. Neuroimmunol*, **110**, 130-133.
- THIBAUD JL, DELISLE F, GRAY F *et al.* (2002) Cerebellar ataxia in american staffordshire terriers. In: *European Society of Veterinary Neurology 15th Annual Symposium*. Philadelphia PA, September 2002. *J. Vet. Intern. Med.*, n°17, 257.
- VANDEVELDE M, FATZER R. (1980) Neuronal ceroid-lipofuscinosis in older dachshunds. *Vet. Pathol.*, **17**, 686-692.
- VAN DER GRINTEN E, ENGELHARDT S, BRUNNBERG L, GRUBER AD. (2007) Zentrale Blindheit und andere zentralnervöse Störungen bei einer Dachsbracke mit Zeroidlipofuszinose. *Kleintierpraxis*, **52**(1), 21-27.
- VAN DER MERWE LL, LANE E. (2001) Diagnosis of cerebellar cortical degeneration in a Scottish terrier using magnetic resonance imaging. *J. Small Anim. Pract.*, **42**(8), 409-412.
- VAN TONGEREN SE, VAN VONDEREN IK, VAN NESS JJ, VAN DEN INGH TSGAM. (2000) Cerebellar cortical abiotrophy in two Portuguese Podenco littermates. *Vet. Q.*, **22**(3), 172-174.
- WHEELER S, RUSBRIDGE C. (1996) Neurological syndrome in Italian Spinones. *Vet. Rec.*, **138**(9), 216.

Sources internet

ABITBOL M. (2008) Recommandations d'élevage concernant l'ataxie cérébelleuse chez l'américain staffordshire terrier. In : *Les races du Club-la santé. L'ataxie cérébelleuse (ou lipofuscinose céroïde) chez l'américain staffordshire terrier*. [en-ligne] : cfabas [http://www.cfabas.fr/recommandations_ataxie.html], (consulté le 15 juin 2009).

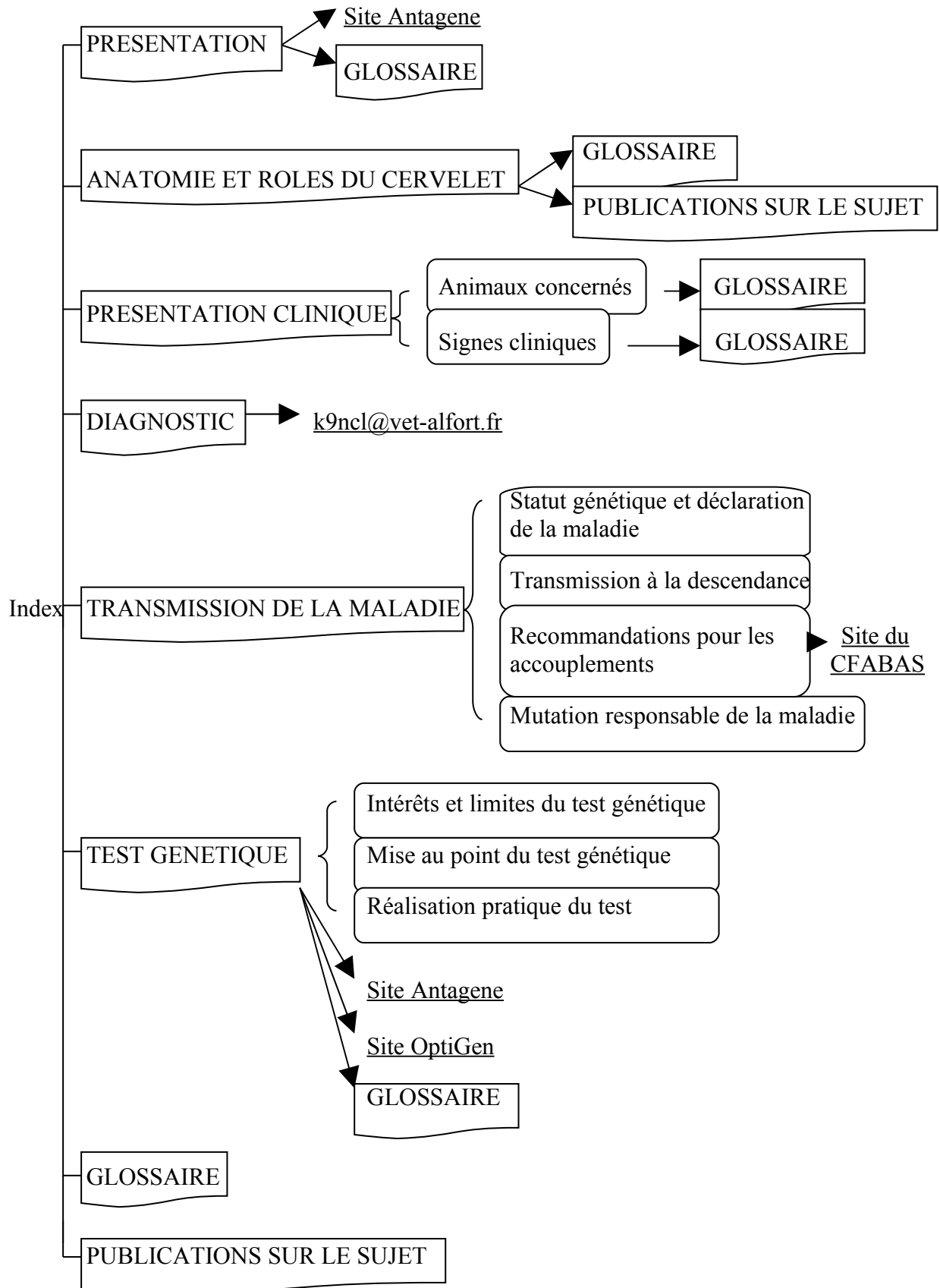
Antagene. *Mode d'emploi* [pdf], Mis à jour le 04 juin 2009 [http://www.antagene.com/uploadfichier/Francais/Mode%20d'emploi.pdf], (consulté le 10 juin 2009).

Canine Genetic Diseases Network. *Neuronal canine ceroid lipofuscinosis basics* [en-ligne], 2009, Columbia. [http://www.caninegeneticdiseases.net/CL_site/basicCL.html], (consulté le 04 décembre 2009).

OLBY (2006) Cerebellar degeneration in american staffordshire terriers: finding the abnormal gene. In: *Staffordshire Terrier Club of America*. [pdf] : Staffordshire Terrier Club of America [http://www.amstaff.org/documents/cafindabnormalgene.pdf], (consulté le 06 Mai 2009).

OptiGen. DNA test for cerebellar ataxia in the American Staffordshire Terrier. In : *Optigen for the genetic advantage*. [en ligne], 2005 (modifié le 30 octobre 2008), Ithaca. [http://www.optigen.com/opt9_cerebellarataxia_amstaff.html], (consulté le 17 mai 2009).

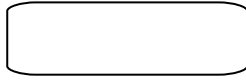
ANNEXE 1 : Arborescence des pages web



Légende :



Signet en tête de page (titre du chapitre)



Partie à l'intérieur de la page (titre du sous-chapitre)



Ensemble des parties (sous-chapitres) contenues dans chaque page



Lien accessible par simple clic de la souris sur un mot surligné

Site Antagene Lien vers une page extérieure au site

ANNEXE 2 : Document traitant du diagnostic de l'ataxie cérébelleuse héréditaire du STA (destiné aux vétérinaires)

DIAGNOSTIC DE L'ATAXIE CEREBELLEUSE HEREDITAIRE DU STAFFORDSHIRE TERRIER AMERICAIN

Le diagnostic de l'ataxie cérébelleuse héréditaire du vivant de l'animal se déroule en trois étapes : il faut d'abord identifier l'ataxie, puis localiser son origine au cervelet, et enfin établir qu'il s'agit de l'ataxie cérébelleuse héréditaire.

Il est important de suivre une démarche rigoureuse pour arriver au bon diagnostic car **d'autres maladies peuvent se manifester par des symptômes similaires et être traitées médicalement ou chirurgicalement** contrairement à l'ataxie cérébelleuse héréditaire de l'*american staffordshire terrier* (staffordshire terrier américain ou STA) qui reste incurable à ce jour.

Plan du document

- 1) Reconnaître une ataxie d'origine cérébelleuse
- 2) Diagnostic étiologique des ataxies cérébelleuses
- 3) Diagnostiquer l'ataxie cérébelleuse héréditaire
 - Etape 1: Importance de l'anamnèse et des commémoratifs
 - Etape 2: Examens complémentaires
 - Etape 3: Examen anatomo-pathologique

1) Reconnaître une ataxie d'origine cérébelleuse

Les deux premières étapes du diagnostic d'ataxie cérébelleuse héréditaire consistent à s'assurer que les signes cliniques présentés par le chien correspondent à une ataxie et que cette ataxie est d'origine cérébelleuse.

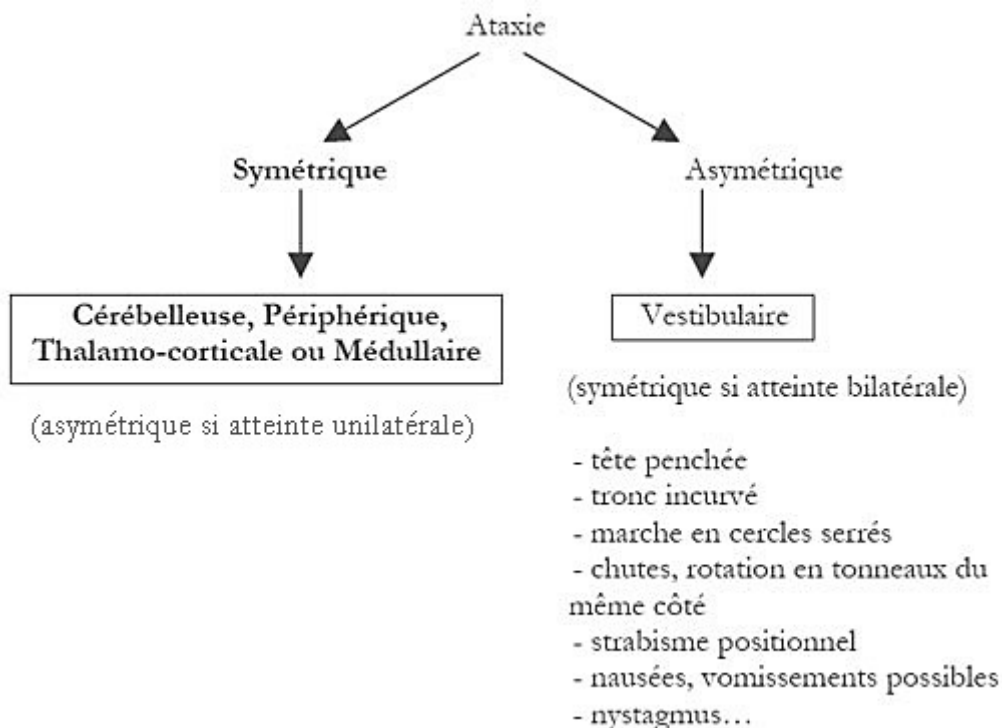
L'ataxie est un syndrome neurologique qui se caractérise cliniquement par des troubles de l'équilibre et de la coordination des mouvements avec une motricité volontaire conservée. Quelle que soit l'origine de l'ataxie, on peut observer les signes suivants :

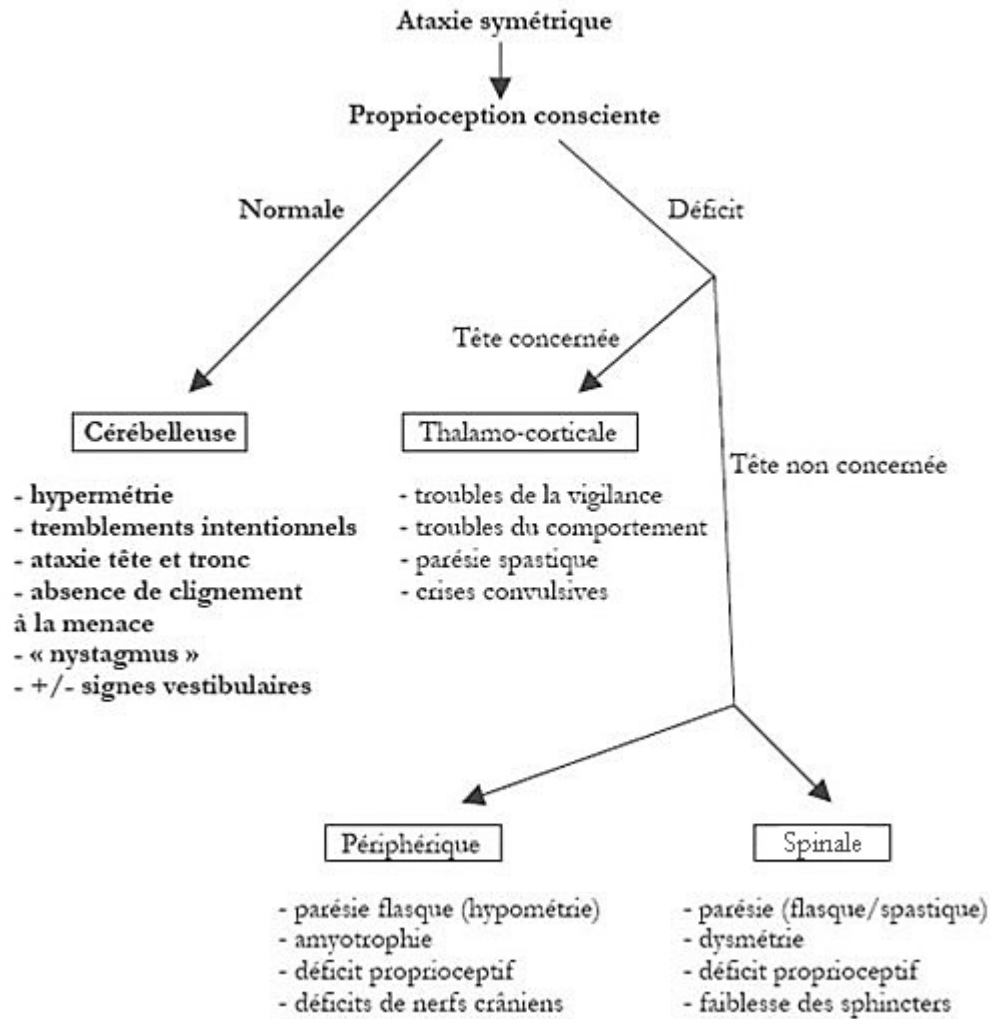
- l'astasia : difficulté voire impossibilité à maintenir l'équilibre au repos.
- l'abasia : perte plus ou moins complète de la faculté de marcher, sans trouble de la motricité volontaire ou de la sensibilité.
- la dysmétrie : exécution inadéquate des mouvements par rapport au but recherché (trop brusque, trop rapide, trop ample...).

L'ataxie ne doit pas être confondue avec la parésie ou la paralysie, les convulsions, la fatigabilité ou la narcolepsie. L'anamnèse et l'examen clinique et neurologique permettent de les distinguer.

Selon la localisation de l'atteinte au sein du système nerveux, l'ataxie peut être d'origine vestibulaire (atteinte de l'appareil vestibulaire), cérébelleuse (atteinte du cervelet), spinale (atteinte de la moelle spinale), thalamo-corticale (atteinte du cortex cérébral et du thalamus) ou périphérique (atteinte des nerfs périphériques). La démarche diagnostique présentée ci-dessous permet de distinguer, lors d'ataxie, la localisation cérébelleuse des autres localisations.

Démarche diagnostique lors d'ataxie





Une fois l'origine cérébelleuse déterminée, il faut différencier l'ataxie cérébelleuse héréditaire des autres affections pouvant causer une ataxie cérébelleuse.

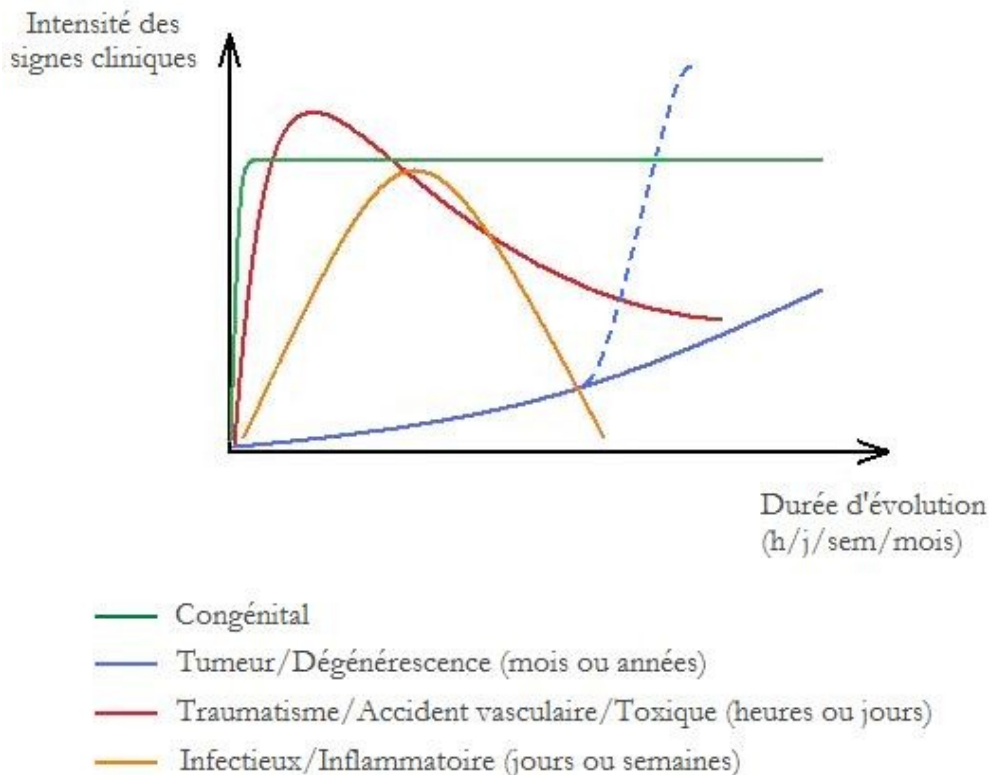
2) Diagnostic étiologique des ataxies cérébelleuses

Lors d'atteinte neurologique, **les signes cliniques dépendent de la localisation des lésions** et non de la nature de celles-ci. Ainsi, une lésion du cervelet, quelle qu'elle soit, provoquera un syndrome cérébelleux et donc une ataxie. **De nombreuses affections sont donc à envisager lors d'ataxie cérébelleuse :**

- causes vasculaires : thromboembolie, hémorragie
- cause traumatique
- cause toxique : métronidazole administré à forte dose pendant au moins 7 à 12 jours
- anomalies congénitales : hypogénésie ou agénésie du cervelet, hypomyélinisation
- causes inflammatoires / infectieuses : méningoencéphalomyélite granulomateuse (MEG), maladie de Carré, herpès-virose, mycoses, néosporose, toxoplasmose, kystes parasitaires
- causes néoplasiques : méningiome, lymphome, astrocytome, tumeur du plexus choroïde, médulloblastome, et métastases de tumeurs
- causes dégénératives : maladie de surcharge (comme l'ataxie cérébelleuse héréditaire qui est une céroïde-lipofuscinose neuronale), abiotrophie

Cependant, les profils évolutifs de ces affections sont très différents, comme illustré sur le graphique suivant : certains types de maladies progressent lentement sur plusieurs mois alors que d'autres se manifestent très brusquement mais régressent rapidement par exemple. La connaissance de ces profils constitue une aide au diagnostic.

Intensité des signes cliniques en fonction de la durée d'évolution
pour les différents types d'affections cérébelleuses



3) Diagnostiquer l'ataxie cérébelleuse héréditaire

Etape 1: Importance de l'anamnèse et des commémoratifs

L'anamnèse et les commémoratifs doivent être comparés aux particularités épidémiologiques et cliniques de l'ataxie cérébelleuse héréditaire. Il est donc important lors du questionnement du propriétaire de se renseigner sur :

- la **race** de l'animal : en effet, cette maladie ne touche que les STA (et peut-être les american pit bull terrier et les chiens de type pitbull)
- les éventuels **traitements en cours** : l'intoxication au métronidazole est à écarter
- l'**âge d'apparition** des symptômes : l'ataxie cérébelleuse héréditaire n'apparaît qu'à l'âge adulte. L'attention du propriétaire est primordiale dans l'âge de détection de la maladie, et il est important de bien l'interroger pour savoir depuis quand évoluent les symptômes
- la **durée d'évolution** des signes : elle se fait sur plusieurs mois ou plus généralement sur plusieurs années. Si l'animal est amené en consultation après seulement quelques semaines

d'évolution, des symptômes déjà très marqués ne sont pas en faveur d'une ataxie cérébelleuse héréditaire

- le **type d'évolution** : l'ataxie cérébelleuse héréditaire peut évoluer par crises séparées par des périodes de stabilisation des signes neurologiques ou progresser de façon continue

- les **signes cliniques observés** depuis le début de la maladie jusqu'au jour de la consultation : la description des symptômes par le propriétaire est importante car les chiens atteints ont tendance à se déplacer plus prudemment chez le vétérinaire et donc à sembler moins ataxiques

- la présence d'**autres cas connus d'ataxie** d'origine cérébelleuse chez des chiens apparentés

Étape 2: Examens complémentaires

L'ataxie cérébelleuse héréditaire du STA présente une apparition insidieuse et une progression lente, caractéristiques comparables à celle des atteintes inflammatoires chroniques (infectieuses ou idiopathiques) et des tumeurs. Certains examens complémentaires sont donc nécessaires pour établir le bon diagnostic.

Les analyses de routine (numération-formule sanguine, biochimie sanguine, analyse d'urine) donnent des résultats dans les valeurs usuelles chez les chiens atteints d'ataxie cérébelleuse héréditaire.

Les examens d'imagerie (imagerie par résonance magnétique et scanner) sont capitaux dans la construction du diagnostic, car ils permettent de visualiser le cervelet.

L'**Imagerie par Résonance Magnétique (IRM)** est l'examen de choix pour l'étude du cervelet car elle fournit des images en coupe des structures intracrâniennes dans tous les plans de l'espace (dont la coupe médiane), et ce avec une excellente résolution. Il permet ainsi de visualiser les éventuelles masses (tumeur, MEG) ou changements de taille du cervelet.

Les anomalies habituellement rencontrées à l'IRM lors d'ataxie cérébelleuse héréditaire sont une **atrophie cérébelleuse, une dilatation du quatrième ventricule et un élargissement des sillons** (espaces entre les plis) **du cervelet**.

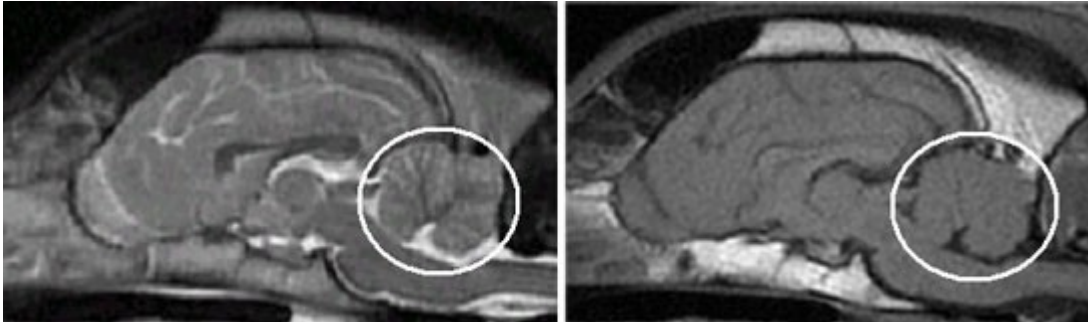
Ces changements sont subjectifs, et il est parfois difficile de distinguer clairement les chiens atteints et les chiens non atteints. Une étude (Henke *et al.*, 2008) a montré que la comparaison de l'aire du cervelet avec celle de l'encéphale, ou de l'aire du liquide cérébro-spinal (LCS) entourant le cervelet, avec l'aire de l'ensemble cervelet et LCS l'entourant sur la coupe médiane à l'IRM, peuvent permettre d'établir un diagnostic de quasi-certitude du vivant de l'animal. Cependant, cette technique est contraignante car elle nécessite l'utilisation d'un programme informatique spécifique (Scion Image Beta 4.03) et le dessin manuel des contours des différentes zones.

Les cérébellites donnent parfois à l'IRM des images similaires à celles obtenues lors d'ataxie cérébelleuse héréditaire. Il est donc toujours nécessaire, lors d'atteinte cérébelleuse chronique et évolutive, de **compléter l'IRM avec une analyse du LCS** afin d'exclure l'hypothèse inflammatoire.

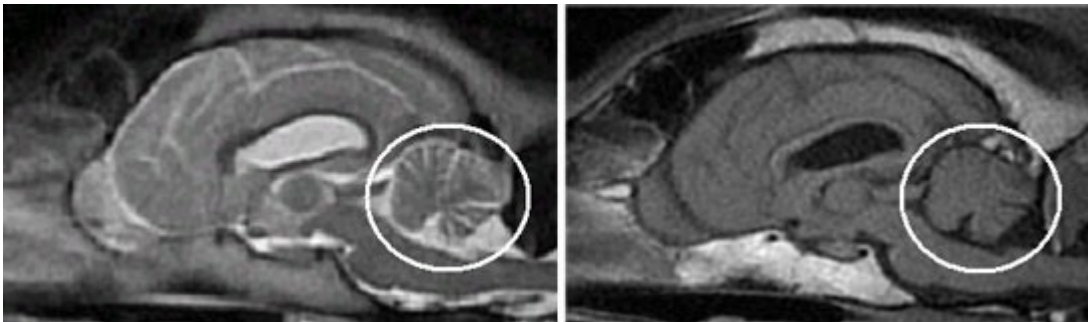
IRM de l'encéphale d'un chien sain et de deux chiens à des stades différents de la maladie
(Photos du laboratoire de neurobiologie et du centre de radiothérapie-scanner, ENVA)

Mode T2

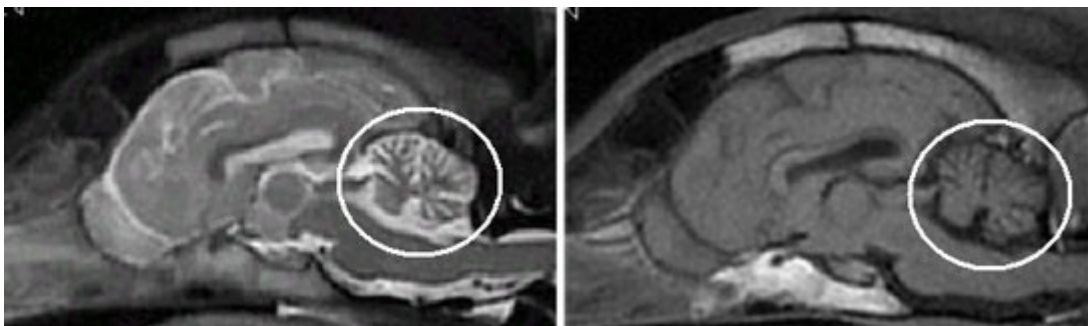
Mode T1



Chien sain (4 ans)



Chien malade (4 ans)



Chien malade (6 ans, stade plus évolué que le précédent)

Le **scanner** (ou tomodensitométrie) ne permet pas de visualiser le cervelet de façon détaillée car de nombreux artéfacts de bords d'os masquent le parenchyme cérébelleux, ce qui rend l'image difficilement interprétable. Le scanner donne une image normale du cervelet lors d'ataxie cérébelleuse héréditaire (l'atrophie n'est pas visible), mais cet examen permet tout de même d'**exclure les tumeurs** (sauf parfois en début d'évolution, car la sensibilité dans la détection des lésions tumorales n'est pas totale), et reste **plus disponible et moins onéreux que l'IRM**.

Une analyse du LCS doit être réalisée afin d'**exclure une inflammation du cervelet**. Un LCS trouble avec augmentation simultanée de la protéinorachie (quantité de protéines) et de la cellularité (quantité de cellules) est en faveur d'une inflammation. Lors d'ataxie cérébelleuse

héréditaire, l'aspect macroscopique du LCS n'est pas modifié (liquide clair et incolore), et la protéinorachie et la cellularité sont dans les valeurs usuelles. Toutefois, une légère augmentation de la quantité de protéines, sans modification de la cellularité, est parfois observée.

Le test génétique, disponible depuis septembre 2008 auprès du laboratoire Antagene (www.antagene.com), est un nouvel outil permettant de confirmer un diagnostic d'ataxie cérébelleuse héréditaire, car seuls les chiens homozygotes mutés développent la maladie au cours de leur vie. Les chiens homozygotes sauvages ou hétérozygotes ne peuvent pas souffrir de cette maladie.

ATTENTION : Le test génétique ne peut pas remplacer les examens complémentaires décrits précédemment : un chien présentant une ataxie cérébelleuse progressive apparue à l'âge adulte peut très bien avoir développé une affection acquise (tumeur, inflammation...) même s'il est homozygote muté. La prise en compte de l'âge du chien, de la progression des signes et la réalisation d'examens complémentaires restent nécessaires pour ne pas faire d'erreur de diagnostic.

Étape 3: Examen anatomo-pathologique

Cet examen consiste à étudier les modifications macroscopiques et microscopiques du cervelet. L'histologie du cortex cérébelleux constitue le seul diagnostic de certitude de l'ataxie cérébelleuse héréditaire. Elle est réalisée après la mort de l'animal, car la biopsie du cervelet sur l'animal vivant est possible mais elle est rarement effectuée étant donné le risque non négligeable de séquelles neurologiques. La mort survient en général lorsque le chien ne parvient plus à se déplacer ni à s'alimenter seul et que les propriétaires décident de faire euthanasier leur animal.

Macroscopiquement, le cervelet présente une atrophie diffuse qui se traduit par une diminution de son poids; il ne pèse que 5 à 7% du poids de l'encéphale, contre 10 à 12% normalement. Un élargissement des ventricules latéraux et une légère atrophie du thalamus ont également été décrits.

Vues macroscopiques du cervelet d'un chien sain et du cervelet d'un chien atteint (Photos du laboratoire de neurobiologie)



Chien sain

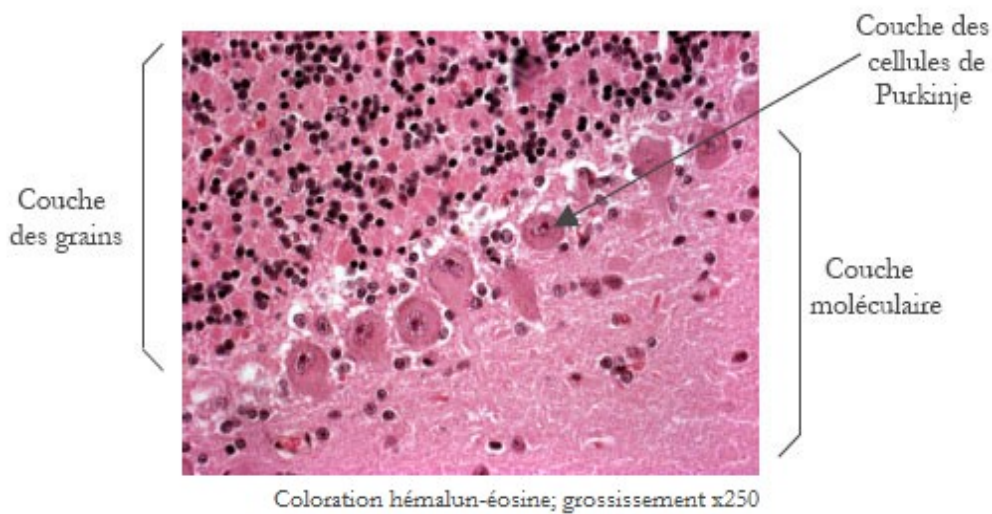
Chien atteint

Microscopiquement, les trois couches constituant le cortex cérébelleux (couche moléculaire, couche des cellules de Purkinje et couche des grains) sont touchées. Il est caractéristique de la maladie d'observer une **perte importante des cellules de Purkinje** dans tout le cortex cérébelleux. Certains noyaux du thalamus subissent également une perte de neurones. Au cours de la progression de la maladie, le nombre de cellules nerveuses mourant prématurément est de

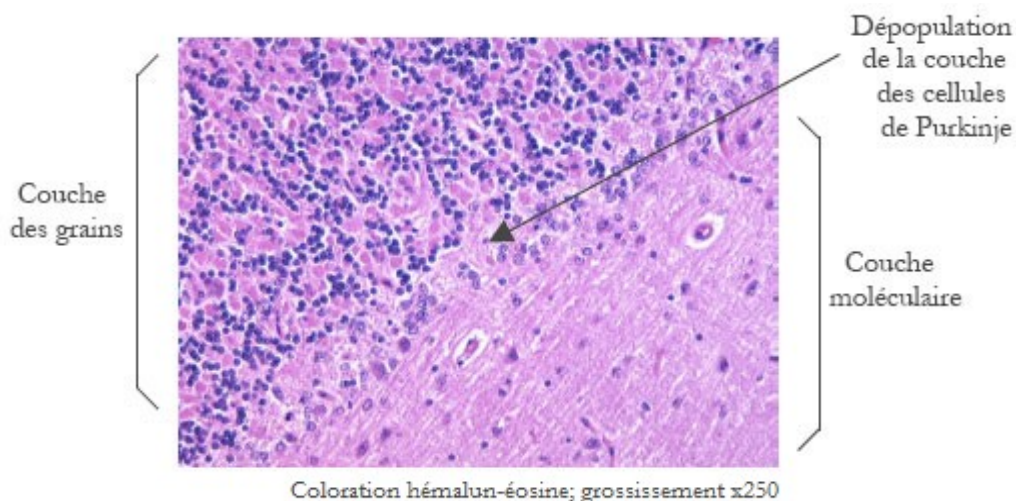
plus en plus important (jusqu'à 80% des cellules de Purkinje dans les stades très avancés). Une substance, identifiée comme étant un lipopigment autofluorescent aux ultraviolets et positif au Periodic Acid-Schiff (PAS) **s'accumule dans ces neurones** avant leur mort et provoque leur déformation. Cette caractéristique classe l'ataxie cérébelleuse héréditaire du STA dans les **céroïde-lipofuscinoses neuronales (CLN)**. Les neurones détruits sont progressivement remplacés par des astrocytes.

Vues microscopiques du cortex cérébelleux d'un chien sain et d'un chien atteint
(Photo de l'unité d'histologie et anatomie pathologique de l'ENVA et du laboratoire d'anatomie et cytologie pathologique, hôpital Lariboisière Paris)

Chien sain



Chien atteint



Un **amincissement de la couche moléculaire et de la couche des grains** est également observé à l'examen microscopique. Les cellules mourant prématurément sont là encore remplacées par des cellules gliales. Une dégénérescence des neurones des noyaux cérébelleux, du noyau olivaire inférieur et des noyaux vestibulaires est parfois décrite dans les stades avancés de la maladie. La substance blanche apparaît généralement comme normale. L'examen du reste de l'encéphale, de la moelle spinale ou des nerfs périphériques ne révèle pas d'anomalie.

L'ATAXIE CEREBELLEUSE HEREDITAIRE DU STAFFORDSHIRE TERRIER AMERICAIN (SUPPORT MULTIMEDIA)

NOM et prénom : BOUGUEN Sabine

Résumé :

L'ataxie cérébelleuse héréditaire est une encéphalopathie d'origine génétique, due à une forme de dégénérescence du cervelet appelée céréoïde-lipofuscinose neuronale. Elle touche les chiens adultes de race Staffordshire terrier américain et probablement aussi de certaines races apparentées. Sa transmission est de type autosomique récessif. Aucun traitement n'est disponible à l'heure actuelle, mais un test génétique permet maintenant de rechercher la mutation responsable.

Ce travail de thèse s'attache à développer un outil d'information pour les propriétaires, éleveurs et vétérinaires qui peuvent être confrontés à cette maladie. A travers des pages web intégrées au site du laboratoire de neurobiologie de l'ENVA, il permet un accès facile aux principales connaissances actuelles sur la maladie et sur son test génétique.

Ce manuscrit permet de faire un rappel bibliographique sur lequel s'appuient les données du site, et d'expliquer brièvement la construction des pages web et leur structure.

Mots-clés :

ATAXIE, MALADIE HEREDITAIRE, MALADIE GENETIQUE, DEGENERESCENCE, CERVELET, CEROIDE-LIPOFUSCINOSE NEURONALE, SITE INTERNET, ANIMAUX ADULTES, RACE CANINE, CARNIVORE, CHIEN, STAFFORDSHIRE TERRIER AMERICAIN

Jury :

Président : Pr.

Directeur : Pr. S. Blot

Assesseur : Dr. M. Abitbol

Adresse de l'auteur :

Sabine BOUGUEN

7 parc des Acacias

65000 TARBES

HEREDITARY CEREBELLAR ATAXIA IN THE AMERICAN STAFFORDSHIRE TERRIER (MULTIMEDIA INTERFACE)

SURNAME and given name : BOUGUEN Sabine

Summary :

Hereditary cerebellar ataxia is a genetic brain disease due to a form of cerebellar degeneration called neuronal ceroid-lipofuscinosis. It affects adult American Staffordshire terriers and probably also some related breeds. It segregates as an autosomal recessive trait. There is no treatment at the present time, but a genetic test is now available to detect the causal gene mutation.

This thesis attempts to develop an information resource for owners, breeders and veterinary surgeons who may have to deal with this disease : web pages that are included into the ENVA neurobiology laboratory website and allow easy access to the main up-to-date knowledge of the disease and its genetic test.

This manuscript presents the literature on this disease that was used to build up the website, and briefly explains the making of the web pages and their structure.

Keywords :

ATAXIA, HEREDITARY DISEASE, GENETIC DISEASE, DEGENERATION, CEREBELLUM, NEURONAL CEROID LIPOFUSCINOSIS, WEBSITE, ADULT ANIMALS, CANINE BREED, CARNIVORE, DOG, AMERICAN STAFFORDSHIRE TERRIER

Jury :

President : Pr.

Director : Pr. S. Blot

Assessor : Dr. M. Abitbol

Author's address :

Sabine BOUGUEN

7 parc des Acacias

65000 TARBES