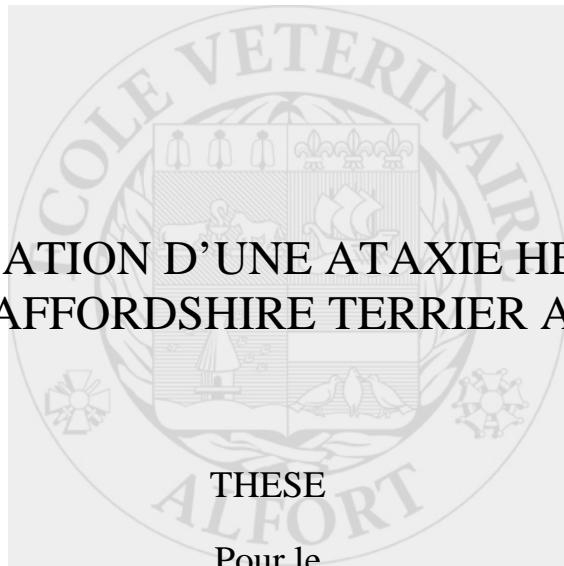


# ÉCOLE NATIONALE VETERINAIRE D'ALFORT

---

Année 2005



DOCTORAT VETERINAIRE

Présentée et soutenue publiquement devant  
LA FACULTE DE MEDECINE DE CRETEIL

le.....  
par

Stéphanie, Hélène, Bernadette **CARON-DEMONT**  
Née le 12 février 1979 à Creil (Oise)

## JURY

**Président : M.  
Professeur à la Faculté de Médecine de CRETEIL**

### Membres

Directeur : Dr. S. BLOT  
Maître de conférences à l'Ecole nationale vétérinaire d'Alfort  
Assesseur : Dr. L. TIRET  
Maître de conférences à l'Ecole nationale vétérinaire d'Alfort

## LISTE DES MEMBRES DU CORPS ENSEIGNANT

Directeur : M. le Professeur COTARD Jean-Pierre

Directeurs honoraires : MM. les Professeurs PARODI André-Laurent, PILET Charles

Professeurs honoraires: MM. BORDET Roger, BUSSIERAS Jean, LE BARS Henri, MILHAUD Guy, ROZIER Jacques, THERET Marcel, VUILLAUME Robert

## DEPARTEMENT DES SCIENCES BIOLOGIQUES ET PHARMACEUTIQUES (DSBP)

Chef du département : M. BOULOUIS Henri-Jean, Professeur - Adjoint : M. DEGUEURCE Christophe, Professeur

-UNITE D'ANATOMIE DES ANIMAUX DOMESTIQUES Mme CREVIER-DENOIX Nathalie, Professeur* M. DEGUEURCE Christophe, Professeur Mlle ROBERT Céline, Maître de conférences M. CHATEAU Henri, AERC	- UNITE D'HISTOLOGIE , ANATOMIE PATHOLOGIQUE M. CRESPEAU François, Professeur * M. FONTAINE Jean-Jacques, Professeur Mme BERNEX Florence, Maître de conférences Mme CORDONNIER-LEFORT Nathalie, Maître de conférences
-UNITE DE PATHOLOGIE GENERALE , MICROBIOLOGIE, IMMUNOLOGIE Mme QUINTIN-COLONNA Françoise, Professeur* M. BOULOUIS Henri-Jean, Professeur Mme VIALE Anne-Claire, Maître de conférences	-UNITE DE BIOCHIMIE M. BELLIER Sylvain, Maître de conférences* M. MICHAUX Jean-Michel, Maître de conférences
-UNITE DE PHYSIOLOGIE ET THERAPEUTIQUE M. BRUGERE Henri, Professeur * Mme COMBRISSON Hélène, Professeur M. TIRET Laurent, Maître de conférences	- UNITE DE VIROLOGIE M. ELOIT Marc, Professeur * Mme ALCON Sophie, Maître de conférences contractuel
-UNITE DE PHARMACIE ET TOXICOLOGIE Mme ENRIQUEZ Brigitte, Professeur * Mme HUYNH-DELERME, Maître de conférences contractuel M. TISSIER Renaud, Maître de conférences	-DISCIPLINE : PHYSIQUE ET CHIMIE BIOLOGIQUES ET MEDICALES M. MOUTHON Gilbert, Professeur
	-DISCIPLINE : BIOLOGIE MOLECULAIRE Melle ABITBOL Marie, Maître de conférences contractuel
	-DISCIPLINE : ETHOLOGIE M. DEPUTTE Bertrand, Professeur

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

Chef du département : M. FAYOLLE Pascal, Professeur - Adjointe : Mme BEGON Dominique , Professeur

-UNITE DE MEDECINE M. POUCHELON Jean-Louis, Professeur* M. CLERC Bernard, Professeur Mme CHETBOUL Valérie, Professeur M. MORAILLON Robert, Professeur M. BLOT Stéphane, Maître de conférences M. ROSENBERG Charles, Maître de conférences contractuel Melle MAUREY Christelle, Maître de conférences contractuel	- UNITE DE PATHOLOGIE CHIRURGICALE M. FAYOLLE Pascal, Professeur * M. MAILHAC Jean-Marie, Maître de conférences M. MOISSONNIER Pierre, Professeur Mme VIATEAU-DUVAL Véronique, Maître de conférences M. DESBOIS Christophe, Maître de conférences Mlle RAVARY Bérangère, AERC (rattachée au DPASP) M. ZILBERSTEIN Luca, Maître de Conférences contractuel M. HIDALGO Antoine, Maître de Conférences contractuel
- UNITE DE CLINIQUE EQUINE M. DENOIX Jean-Marie, Professeur * M. TNIBAR Mohamed, Maître de conférences contractuel M. AUDIGIE Fabrice, Maître de conférences Mme DESJARDINS-PESSON Isabelle, Maître de confér..contractuel	- UNITE DE RADIOLOGIE Mme BEGON Dominique, Professeur* M. RUEL Yannick, AERC
-UNITE DE REPRODUCTION ANIMALE M. MIALOT Jean-Paul, Professeur * (rattaché au DPASP) M. NUDELmann Nicolas, Maître de conférences Mme CHASTANT-MAILLARD Sylvie, Maître de conférences (rattachée au DPASP ) M. FONTBONNE Alain, Maître de conférences M. REMY Dominique, Maître de conférences (rattaché au DPASP) Melle CONSTANT Fabienne, AERC (rattachée au DPASP)	- UNITE DE PARASITOLOGIE ET MALADIES PARASITAIRE M. CHERMETTE René, Professeur * M. POLACK Bruno, Maître de conférences M. GUILLOT Jacques, Professeur Melle MARIGNAC Geneviève, Maître de conférences contractuel
	M. PARAGON Bernard, Professeur (rattaché au DEPEC) M. GRANDJEAN Dominique, Professeur (rattaché au DEPEC)

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

Chef du département : M. CERF Olivier, Professeur - Adjoint : M. BOSSE Philippe, Professeur

-UNITE DES MALADIES CONTAGIEUSES M. TOMA Bernard, Professeur M. BENET Jean-Jacques, Professeur* Mme HADDAD HOANG XUAN Nadia, Maître de confér.contractuel M. SANAA Moez, Maître de conférences	- UNITE DE ZOOTECHNIE, ECONOMIE RURALE M. BOSSE Philippe, Professeur M. COURREAU Jean-François, Professeur* Mme GRIMARD-BALLIF Bénédicte, Maître de conférences Mme LEROY Isabelle, Maître de conférences M. ARNE Pascal, Maître de conférences M. PONTER Andrew, Maître de conférences
-UNITE D'HYGIENE ET INDUSTRIE DES ALIMENTS D'ORIGINE ANIMALE M. BOLNOT François, Maître de conférences * M. CARLIER Vincent, Professeur M. CERF Olivier, Professeur Mme COLMIN Catherine, Maître de conférences M. AUGUSTIN Jean-Christophe, Maître de conférences	- UNITE DE PATHOLOGIE MEDICALE DU BETAIL ET DES ANIMAUX DE BASSE-COUR Mme BRUGERE-PICOUX Jeanne, Professeur M. MAILLARD Renaud, Maître de conférences associé M. MILLEMANN Yves, Maître de conférences* M. ADJOU Karim, Maître de conférences

Ingénieurs Professeurs agrégés certifiés (IPAC) :

Mme CONAN Muriel, Professeur d'Anglais

Mme CALAGUE, Professeur d'Education Physique

\* Responsable de l'Unité

AERC : Assistant d'Enseignement et de Recherche Contractuel

A Monsieur le Professeur

Professeur à la Faculté de Médecine de Crétel,  
qui nous fait l'honneur d'accepter la présidence de notre jury de thèse.  
Hommage respectueux.

A Monsieur BLOT

Maître de conférences à l'Ecole Nationale Vétérinaire d'Alfort,  
qui a accepté de diriger cette thèse.  
Qu'il trouve ici le témoignage de notre reconnaissance.

A Monsieur TIRET

Maître de conférences à l'Ecole Nationale Vétérinaire d'Alfort,  
pour l'attention qu'il a porté à notre travail.  
Qu'il soit assuré de notre gratitude.

A Madame Gray

Qui nous a fait l'honneur de réaliser nos analyses histologiques.  
Hommage respectueux

A Jean-Laurent THIBAUT,  
A Jean-Louis KESSLER,  
A Marie ABITBOL,  
A Marine MAUBRAS

Pour leur aide et leur disponibilité.

A Guilhem,  
Pour tout l'amour, le bonheur et le soutien qu'il apporte dans ma vie

A mes parents,  
Pour leur soutien, leur confiance et tout ce qu'ils font pour moi.

A ma sœur,  
Pour toutes nos confidences.

A ma famille et ma belle-famille,  
Pour tous leurs encouragements et leurs attentions.

A mes amis : Sky, Romi, Pépette, Marie, Guillaume, Nico et les autres,  
Pour leur présence dans les bons et les mauvais moments (et aussi les très bons...).

A Bernard Werber,  
Parce qu'après tout, lui aussi m'a aidée.

# Sommaire

<b>Introduction</b>	p. 5
<b>I - Les dégénérescences cérébelleuses</b>	p. 6
<b>A - Anatomie et physiologie du cervelet et expression clinique d'une atteinte cérébelleuse</b>	p. 6
1 - Anatomie	p. 7
2 - Afférences et efférences du cervelet	p. 9
3 - Histologie	p. 11
4 - Rôles du cervelet	p. 12
5 - Syndrome cérébelleux	p. 12
<b>B - Les dégénérescences cérébelleuses du Chien</b>	p. 14
1 - Les dégénérescences cérébelleuses du chiot	p. 14
1.1 Dégénérescences cérébelleuses néonatales	p. 15
a. Tableau clinique	p. 15
b. Signes neuro-anatomopathologiques	p. 16
c. Transmission	p. 17
1.2 Dégénérescences cérébelleuses juvéniles	p. 17
a. Tableau clinique	p. 19
b. Signes neuro-anatomopathologiques	p. 20
c. Transmission	p. 20
2 - Les dégénérescences cérébelleuses du Chien adulte	p. 20
a. Tableau clinique	p. 21
b. Signes neuro-anatomopathologiques	p. 23
c. Transmission	p. 22
<b>C - Les dégénérescences cérébelleuses chez l'Homme</b>	p. 27
1. Les ataxies cérébelleuses autosomiques dominantes	p. 27
1.1 Les ataxies cérébelleuses autosomiques dominantes	
de type I	p. 27
a. SCA1	p. 27
b. SCA2	p. 29
c. SCA3 ou maladies de Machado-Joseph	p. 29
1.2 Les ataxies cérébelleuses autosomiques dominantes de type II et de type III	p. 31
a. SCA6	p. 31
b. SCA7	p. 31

<b>2. Les ataxies cérébelleuses autosomiques récessives</b>	p. 32
2.1 Les ataxies autosomiques récessives congénitales	p. 32
2.2 Les ataxies autosomiques récessives métaboliques	p. 32
a. L'abétalipoprotéinémie	p. 32
b. le syndrome Cockayne de Type 1	p. 33
c. le xeroderma pigmentosum	p. 33
2.3 les ataxies cérébelleuses autosomiques récessives par défaut de réparation de l'ADN	p. 33
2.4 Les ataxies autosomiques récessives progressives	p. 33
a. l'ataxie de Friedreich	p. 33
b. l'ataxie héréditaire avec déficit en vitamine E	p. 34

<b>D – Les modèles murins d'ataxie cérébelleuse</b>	p. 35
1. La souche mutante Lurcher (LC)	p. 35
2. la souche mutante Nervous (NR)	p. 35
3. la souche mutante Purkinje Cell Degeneration (PCD)	p. 35
4. la souche mutante Reeler (RL)	p. 36
5. la souche mutante Staggerer (SG)	p. 36
6. la souche mutante Weaver (WV)	p. 36

## **II - Etude rétrospective chez le Staffordshire terrier américain**

p. 37

<b>A - Matériel et méthodes</b>	p. 37
1. Animaux	p. 37
2. Examens complémentaires	p. 37
3. Histologie	p. 38

<b>B - Résultats et discussion</b>	p. 38
1. Population et mode de transmission	p. 38
2. Signes cliniques	p. 43
3. Evolution	p. 47
4. Examens complémentaires	p. 50
5. Histologie	p. 54

<b>C – Perspective de caractérisation moléculaire de la maladie</b>	p. 56
---	-------

<b>Conclusion</b>	p. 58
-------------------	-------

<b>Bibliographie</b>	p. 60
----------------------	-------

## **Sommaire des figures**

Figure 1 : Tronc cérébral et partie dorsale du rhinencéphale	p. 6
Figure 2 : Vue dorsolatérale du tronc cérébral	p. 7
Figure 3 : Coupe sagittale du cervelet	p. 8
Figure 4 : Afférences du cervelet	p. 10
Figure 5 : Efférences du cervelet	p. 10
Figure 6 : Coupe histologique d'un cervelet normal	p. 11
Figure 7 : Pedigree d'une partie des chiens de notre étude	p. 39
Figure 8 : Familles nucléaires avec statut cliniques de chaque membre (partie 1/2)	
	p. 41
Figure 8 : Familles nucléaires avec statut cliniques de chaque membre (partie 2/2)	
	p. 42
Figure 9 : Chien présentant une augmentation du polygone de sustentation	p. 44
Figure 10 : IRM de l'encéphale d'un chien sain et d'un chien malade	p. 51
Figure 11 : images macroscopiques de cervelets d'un individu sain et d'un d'individu malade	p. 54
Figure 12 : Histologie d'un individu malade	p. 55
Figure 13 : Simulation de croisement entre 2 individus porteurs sains	p. 57

## Sommaire des tableaux

Tableau 1 : Symptômes pouvant être observés lors d'atteinte cérébelleuse	p. 13
Tableau 2 : Ages d'apparition des dégénérescences cérébelleuses juvéniles selon les races	p. 18
Tableau 3 : Récapitulatif des données cliniques et lésionnelles des dégénérescences cérébelleuses du chien (partie 1/3)	p. 24
Tableau 3 : Récapitulatif des données cliniques et lésionnelles des dégénérescences cérébelleuses du chien (partie 2/3)	p. 25
Tableau 3 : Récapitulatif des données cliniques et lésionnelles des dégénérescences cérébelleuses du chien (partie 3/3)	p. 26
Tableau 4 : Symptômes liés à une mutation SCA 1	p. 28
Tableau 5 : Symptômes liés à une mutation SCA 2	p. 29
Tableau 6 : Symptômes liés à une mutation SCA 3	p. 30
Tableau 7 : Symptômes d'une SCA 6	p. 31
Tableau 8 : Symptômes liés à une mutation SCA7	p. 32
Tableau 9 : Symptômes de l'ataxie de Friedreich	p. 34
Tableau 10 : Données cliniques et examens neurologiques des animaux de notre étude (partie 1/2)	p. 45
Tableau 10 : Données cliniques et examens neurologiques des animaux de notre étude (partie 2/2)	p. 46
Tableau 11 : Symptômes présentés par les animaux malades depuis moins de 6 mois (groupe 1)	p. 48
Tableau 12 : Symptômes présentés par les animaux malades depuis plus de 6 mois et moins d'un an (groupe 2)	p. 49
Tableau 13 : Symptômes présentés par les animaux malades depuis plus d'un an et moins de 2 ans (groupe 3)	p. 49
Tableau 14 : Symptômes présentés par les animaux malades depuis plus de 2 ans (groupe 4)	p. 50
Tableau 15 : Fréquence des symptômes en fonction des groupes	p. 50
Tableau 16 : Examens complémentaires pratiqués sur les animaux de notre étude	p. 53

# Introduction

Les dégénérescences cérébelleuses sont des maladies rencontrées dans de nombreuses espèces. Elles sont connues chez l'Homme, le Chien, le Cheval, le Mouton. Chez l'animal, ces dégénérescences prématurées sont causées par le défaut d'un facteur métabolique intrinsèque inconnu. On parle alors d'abiotrophie. Chez le Chien, de nombreuses races sont touchées par ces dégénérescences cérébelleuses. Pour certaines de ces races, la maladie est bien documentée et connue depuis plusieurs décennies. C'est le cas notamment pour la dégénérescence cérébelleuse du Kerry blue terrier dont DELAHUNTA et AVERILL firent une étude précise et détaillée dès 1976.

Nous nous intéresserons ici à la dégénérescence cérébelleuse d'une race précise : **le staffordshire terrier américain**. Dans cette race, la dégénérescence cérébelleuse est de connaissance récente et peu détaillée. En effet, les parutions les plus anciennes datent de 2003 et ne concernent à chaque fois un ou deux animaux (SPECIALE et DELAHUNTA , 2003 ; HANZLICEK *et al.* , 2003).

Toujours en 2003, THIBAUD *et al.* présentaient les premiers résultats d'une étude rétrospective menée sur 11 chiens staffordshire terriers américains atteints de dégénérescence cérébelleuse. Notre étude est la suite de ce premier travail puisqu'elle comprend, entre autres, ces mêmes animaux.

Le premier objectif de notre travail est d'établir le tableau clinique de la maladie chez le staffordshire terrier américain. Le second objectif est de savoir si cette maladie est héréditaire et le cas échéant, de déterminer son mode de transmission. Afin de répondre à ces questions, nous avons effectué une étude rétrospective sur 43 Staffordshire terriers américains touchés par cette maladie.

Ce travail s'organise en deux grandes parties.

La première partie est une étude bibliographique. Nous y rappelons d'abord l'anatomie et la physiologie du cervelet. Puis, nous décrivons les dégénérescences cérébelleuses des autres races de Chien et celles rencontrées chez l'Homme.

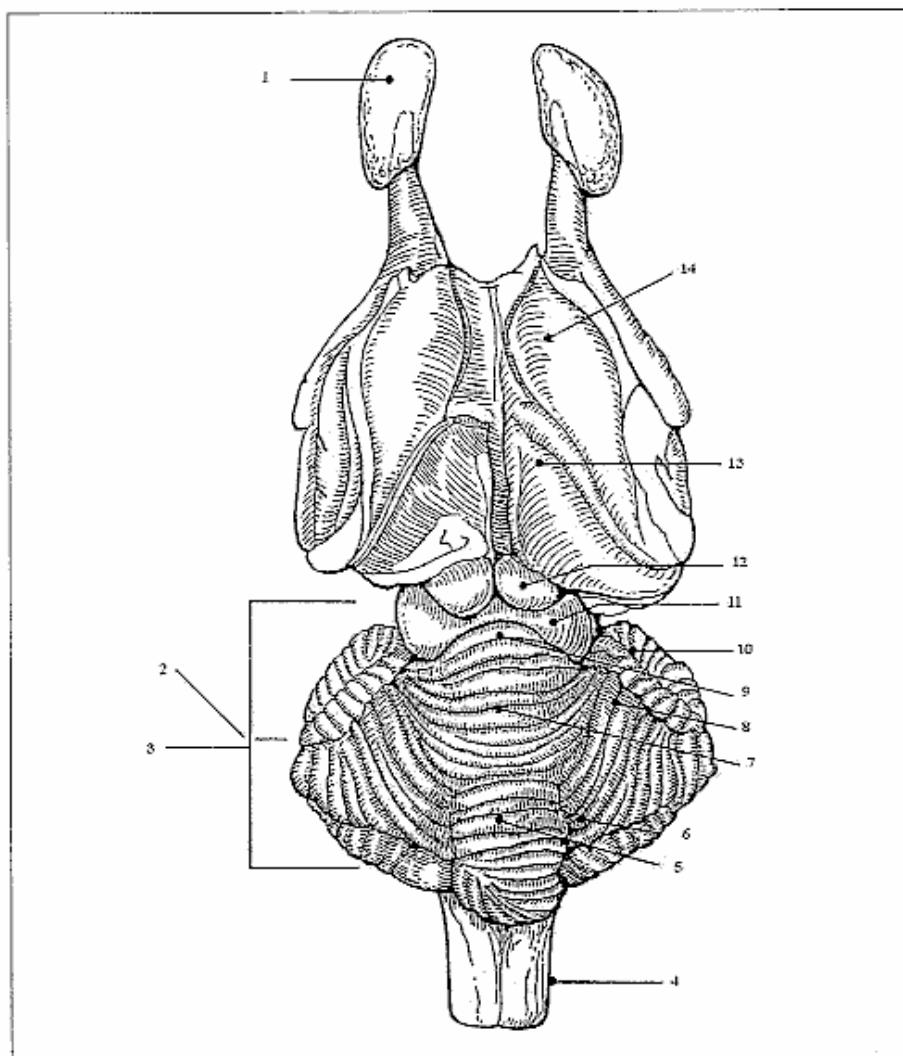
La seconde partie est une étude rétrospective de chiens Staffordshire terriers américains souffrant de dégénérescence cérébelleuse. Elle comporte une étude du tableau clinique et lésionnel de la maladie, suivie d'une analyse de l'arbre généalogique des individus étudiés.

# I - Les dégénérescences cérébelleuses

## A - Anatomie et physiologie du cervelet et expression clinique d'une atteinte cérébelleuse

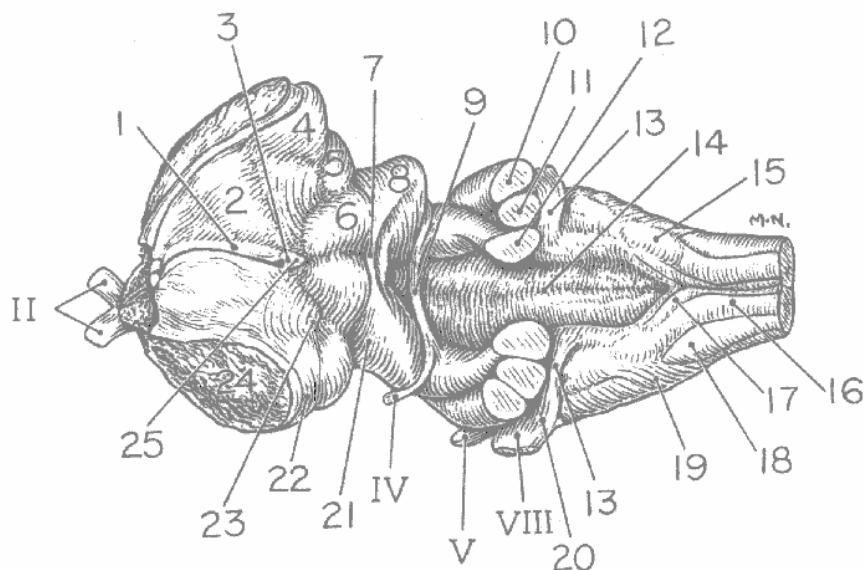
Le cervelet dérive de la partie dorsale du métencéphale. Son poids varie de 5 à 10 grammes chez le Chien. C'est une partie profondément fissurée (plissée), plus ou moins globulaire, de l'encéphale, se situant caudalement au mésencéphale et au pôle occipital du cerveau et dorsalement au 4<sup>ème</sup> ventricule (Fig. 1). La partie moyenne de la face ventrale du cervelet forme une partie du toit du 4<sup>ème</sup> ventricule, entre le voile médullaire rostral et le voile médullaire caudal. Ventralement, le cervelet est relié au tronc cérébral par les pédoncules cérébelleux rostraux, les pédoncules cérébelleux moyens et les pédoncules cérébelleux caudaux (Fig. 2).

Figure 1 : Tronc cérébral et partie dorsale du rhinencéphale  
(d'après ANDERSON et ANDERSON, 1994)



- 1 : bulbe olfactif / 2 : lobule ansiforme / 3 : hémisphère cérébelleux gauche / 4 : moelle épinière / 5 : vermis du lobe gauche / 6 : lobule paramédian / 7 : fissure primaire / 8 : lobe paraflocculaire dorsal / 9 : vermis de lobe rostral / 10 : lobe paraflocculaire ventral / 11 : collicule caudal / 12 : collicule rostral / 13 : thalamus / 14 : noyau caudé

Figure 2 : Vue dorsolatérale du tronc cérébral  
(d'après EVANS, 1979)



1 : strie médullaire thalamique / 2 : thalamus dorsal / 3 : commissure habenulaire / 4 : corps géniculé latéral / 5 : corps géniculé médial / 6 : colliculus supérieur / 7 : commissure du colliculus inférieur / 8 : colliculus inférieur / 9 : décussation des fibres du nerf trochléaire / 10 : pédoncule cérébelleux médial / 11 : pédoncule cérébelleux inférieur / 12 : pédoncule cérébelleux supérieur / 13 : noyau cochléaire dorsal / 14 : sulcus dorsal médian / 15 : noyau cunéiforme accessoire / 16 : faisceau cunéiforme / 17 : faisceau gracile / 18 : faisceau spinal du nerf trijumeau / 19 : fibre arquée externe / 20 : noyau cochléaire ventral gauche / 21 : brachium du colliculus inférieur / 22 : faisceau optique / 23 : brachium du colliculus supérieur / 24 : surface de section entre le cortex et le tronc cérébral / 25 : épiphyse / II : nerfs optiques / IV : nerf trochléaire / V : nerf trijumeau / VIII : nerf vestibulocochléaire.

## 1 - Anatomie

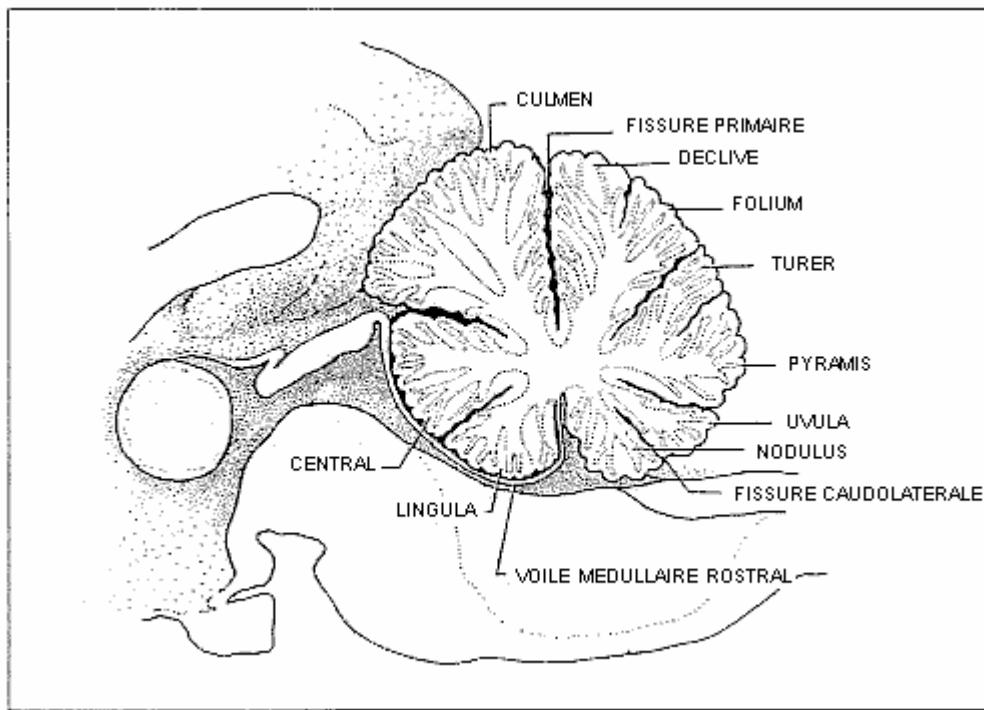
Dans sa morphologie, le cervelet est beaucoup moins développé chez les carnivores domestiques que chez l'Homme, ce qui rend la terminologie humaine difficile à adapter. D'un point de vue topographique, le cervelet est divisé en une partie médiane, le **vermis**, et **deux hémisphères cérébelleux**. Le vermis et les hémisphères cérébelleux sont subdivisés en plusieurs **lobules**. Globalement, on distingue :

- un **vermis**, central, correspondant au paléocervelet (ou cervelet bulbospinal) qui intervient dans le **contrôle** du tonus de **posture antigravitationnelle**, les **mouvements automatiques** semi-volontaires et **l'équilibre dynamique**. Il reçoit des afférences spinales, trigéminées, diencéphaliques et mésencéphaliques
- **deux hémisphères cérébelleux**, correspondant au néocervelet (ou cervelet cérébral) qui contrôlent la **motricité volontaire** et **semi-volontaire**. Leur développement est proportionnel à celui des hémisphères cérébraux, desquels ils reçoivent un double des principales afférences,
- les **lobes flocculonodulaires**, latéroventraux, correspondant à l'archicervelet (ou cervelet vestibulaire). Ils interviennent dans la **coordination** des mouvements axiaux, **l'équilibre statique** et **l'orientation spatiale**.

Tous sont subdivisés par des fissures et des sillons en lobes et lobules (fig. 3); Comme le cerveau, le cervelet possède un cortex périphérique et de la substance blanche sous le cortex dans laquelle sont noyées des masses nucléaires centrales : noyau dentelé, noyau fastigial et noyaux interposés. Ces noyaux forment les noyaux cérébelleux.

Le **cortex cérébelleux** est constitué de la feuille cérébelleuse, qui correspond aux circonvolutions du cortex cérébral. La **substance blanche** est appelée le corps médullaire. Elle connecte le cortex cérébelleux avec les **noyaux cérébelleux** et le tronc cérébral, par l'intermédiaire des pédoncules cérébelleux. L'arrangement des substances grise et blanche dans le cortex cérébelleux ressemble à un arbre, particulièrement en section médiane, et est appelé l'arborescence cérébelleuse ou "arbre de vie".

Figure 3 : Coupe sagittale du cervelet  
(d'après ANDERSON et ANDERSON, 1994)



Dans les phases précoces du développement, la fissure uvulonodulaire (ou caudolatérale), première fissure cérébelleuse à apparaître, divise le cervelet en un lobe flocculonodulaire caudalement et un corps cérébelleux rostralement. Puis, le lobe flocculonodulaire reste comparativement petit et est presque entièrement caché sur la face ventrale par le corps cérébelleux, qui s'agrandit considérablement et forme la majeure partie du cervelet. La fissure primaire, deuxième fissure cérébelleuse à apparaître, divise le corps cérébelleux en un lobe rostral et un lobe caudal. En dépit de sa considérable profondeur, la fissure primaire n'est pas facilement détectable parmi le grand nombre de feuilles similaires, à moins que le cervelet ne soit coupé en deux. Le **lobe flocculonodulaire** est associé au **système vestibulaire**. Le **lobe rostral** reçoit des fibres de la **moelle épinière**, du **système**

trigéminé et des **noyaux olivaires** de la moelle allongée. Le **lobe caudal** a surtout des connexions **corticopontocérébelleuses**.

Les **noyaux cérébelleux** de chaque côté consistent, latéromédialement, en un noyau cérébelleux **latéral**, les noyaux cérébelleux **interposés** et le noyau **fastigial**. Ils sont localisés au centre du cervelet, dorsalement au toit du 4<sup>ème</sup> ventricule. Ils reçoivent des fibres du cortex cérébelleux et donnent naissance aux fibres efférentes du cervelet. Le noyau cérébelleux latéral (ou dentelé) est le plus grand du groupe ; Les noyaux interposés sont deux masses nucléaires plus petites et moins distinctes. Les noyaux fastigiaux droit et gauche sont adjacents dans le plan médian.

## **2 - Afférences et efférences du cervelet**

Les fibres afférentes et efférentes du cervelet passent dans les pédoncules cérébelleux.

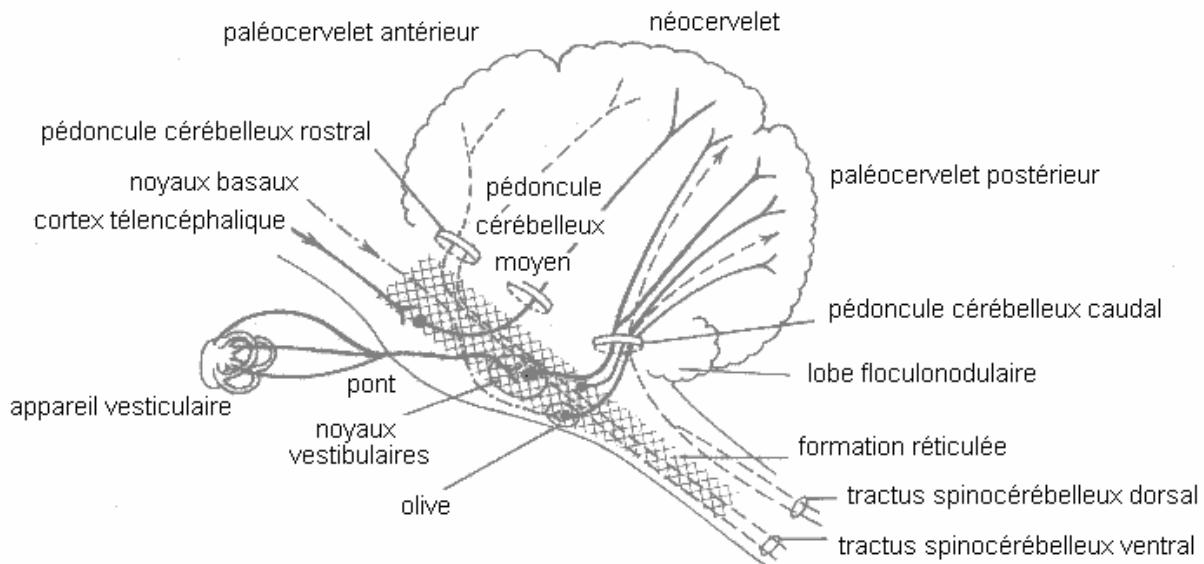
Le **pédoncule cérébelleux rostral** est le plus médial des trois. Il conduit surtout des fibres efférentes issues du noyau cérébelleux latéral et des noyaux interposés rostrolement au noyau rouge et aux noyaux thalamiques latéral et ventral controlatéraux. Le **faisceau spinocérébelleux ventral** atteint le pédoncule cérébelleux rostral et entre dans le cervelet rostrolement.

Le **pédoncule cérébelleux moyen** se situe plus latéralement que les deux autres. Il est constitué de la continuité des fibres transverses du pont, qui conduisent les **influx corticopontocérébelleux** des noyaux pontiques au cortex cérébelleux.

Le **pédoncule cérébelleux caudal** a le plus grand nombre de composantes. Il transmet des informations proprioceptives générales et spéciales ainsi que des informations motrices. Il est constitué de fibres spinocérébelleuses, de fibres trigéminocérébelleuses et de fibres fastigiobulbaires. Les **fibres spinocérébelleuses** viennent du faisceau spinocérébelleux dorsal. Les **fibres olivocérébelleuses** sont originaires du noyau olivaire et forment le faisceau olivocérébelleux. Les **fibres arquées superficielles** sont subdivisées en fibres arquées superficielles dorsales, dérivées du noyau cunéiforme latéral à la face dorsolatérale de la moelle allongée, et en fibres arquées superficielles ventrales, qui sont originaires du noyau arqué dans la partie caudale du métencéphale ventral, du noyau du funiculus latéral dans la moelle allongée caudale et de cellules disséminées de la formation réticulée. Les **fibres vestibulocérébelleuses** viennent des noyaux vestibulaires et rejoignent les fibres directes issues de la partie vestibulaire du nerf vestibulocochléaire. Les **fibres fastigiobulbaires** prennent naissance dans le noyau fastigial, et, après décussation partielle, passent par l'intermédiaire de la partie médiale du pédoncule cérébelleux caudal dans les noyaux vestibulaires, les noyaux moteurs du tronc cérébral et la formation réticulée.

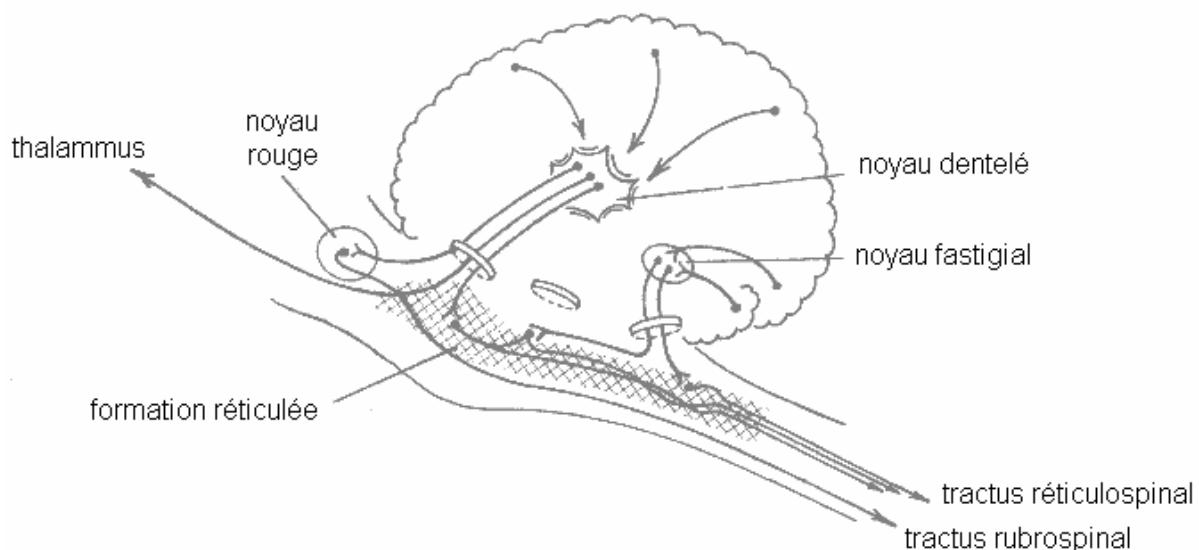
Les **fibres afférentes** (fig. 4) proviennent donc de la **moelle épinière** (tractus spinocérébelleux dorsal et ventral pour la proprioception inconsciente), de la **moelle allongée** (tractus olivocérébelleux pour les **voies extrapyramidales**, vestibulocérébelleux pour l'**équilibration** et **réticulocérébelleux**) et du **pont** (tractus pontocérébelleux qui reçoit les informations motrices du **tractus pyramidal** via les fibres corticopontiques).

**Figure 4 : Afférences du cervelet**  
(d'après HOERLEIN, 1987)



Les **fibres efférentes** (fig. 5), quant à elles, passent presque toutes par les noyaux cérébelleux. La première cible est le cortex cérébral via le thalamus, pour le contrôle du tractus pyramidal, avec la création d'une boucle de contrôle mutuel : cortex cérébral - thalamus - noyaux pontiques - cervelet - thalamus - cortex cérébral. La deuxième cible est le **tronc cérébral** et principalement le noyau rouge, ce qui donne également un contrôle des **voies extrapyramidales** et la formation d'une autre boucle de contrôle mutuel : cortex cérébral (éventuellement) - noyau lenticulaire du corps strié - noyau rouge - olive - cervelet - noyau rouge - noyau lenticulaire - cortex cérébral.

**Figure 5 : Efférences du cervelet**  
(d'après HOERLEIN, 1987)

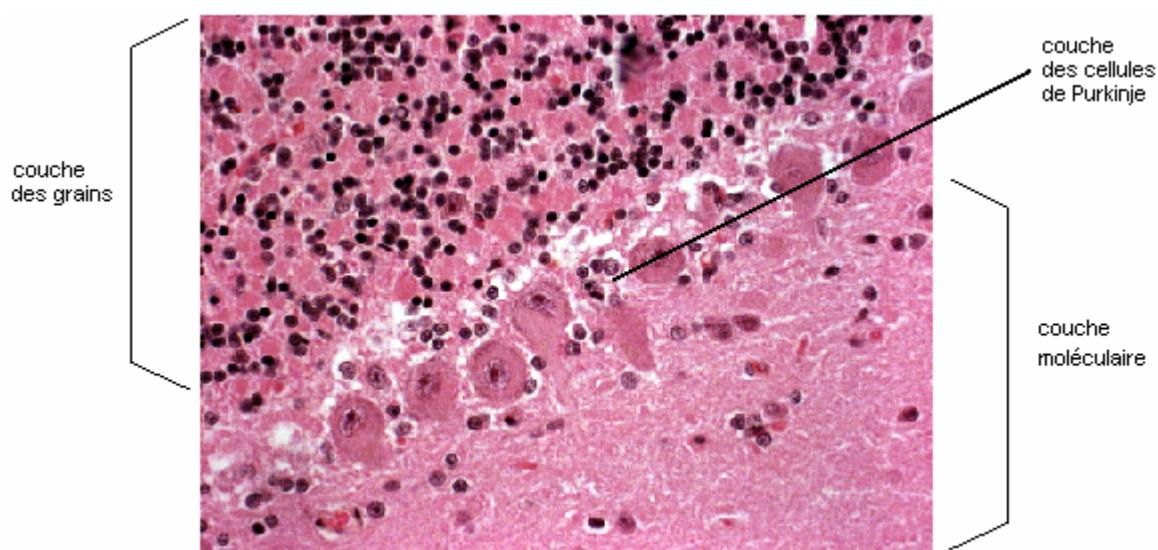


### 3 - Histologie

La surface du cervelet, découpée par des sillons en un grand nombre de **circonvolutions** étroites (ou lamelles cérébelleuses), est constituée d'une couche de substance grise, le **cortex cérébelleux**. La substance blanche centrale se ramifie et forme l'axe (lame médullaire) de chaque lamelle cérébelleuse. La substance blanche comporte les fibres nerveuses myélinisées des projections du cervelet.

Au niveau du cortex cérébelleux, on distingue une couche externe, la **couche moléculaire** (stratum molecular) et une couche interne, la **couche des grains** (stratum granulosum). Entre ces deux couches se trouve la **couche des cellules de Purkinje** (stratum neuronorum piriformium) (fig. 5)

Figure 6 : Coupe histologique d'un cervelet normal



Coloration argentique selon Bodian ; gros. X250  
Crédits : service d'anatomie pathologique de l'ENVA

La couche des grains est constituée de petites cellules serrées les unes contre les autres. Sa structure granuleuse est due à la densité des nombreuses petites cellules dont on ne voit que les noyaux sur les préparations de routine. La couche moléculaire comporte des cellules étoilées et des cellules en corbeille. La couche des cellules de Purkinje est constituée par les péricaryons alignés des cellules de Purkinje.

A partir du péricaryon de la cellule de Purkinje, s'élève un **arbre dendritique** de plus en plus ramifié qui s'étend dans la couche moléculaire, jusqu'au niveau de la membrane limitante gliale externe. La dendrite primaire, la plus importante, se ramifie en dendrites secondaires et tertiaires qui s'épanouissent dans la couche moléculaire sous forme d'une **arborisation en espalier**. Ainsi, les territoires propres aux différentes cellules de Purkinje peuvent se superposer. Dans le tiers inférieur de la couche moléculaire, immédiatement au-dessus des péricaryons des cellules de Purkinje, se trouvent des faisceaux de fibres, parallèles à la couche des grains et perpendiculaires à l'arbre dendritique. Il s'agit d'axones de cellules en corbeille, ou **fibres tangentielles**. Les axones des cellules de Purkinje, seuls éléments efférents du cortex cérébelleux, se terminent au niveau des neurones des noyaux cérébelleux.

## **4 - Rôles du cervelet**

Le **cervelet** intervient ainsi dans :

- la **coordination fine** des **mouvements volontaires** (accomplissement de mouvements complexes par contrôle de l'ajustement spatial et de l'ordonnancement temporel des mouvements),
- la **proprioception inconsciente** (que l'on teste par les réactions posturales),
- l'**équilibration** (les centres bulbaires et cérébelleux permettent à l'animal de maintenir ou de recouvrer l'équilibre en toute circonstance) : c'est lui qui intègre les informations transmises par le nerf vestibulaire via les corps trapézoïdes et les noyaux vestibulaires.

Il compare les intentions de l'activité musculaire, naissant dans le cortex et les noyaux basaux, à l'acte, et fait les ajustements adéquats par facilitation ou inhibition. Il est placé en dérivation des grandes voies ascendantes et descendantes : il intervient par un système de feed-back qui permet le contrôle et coordonne le mouvement avant et pendant sa réalisation. Il régule les opérations nécessaires à la motricité volontaire, adapte un mouvement à une situation donnée, mais **n'intervient pas dans l'initiation du mouvement**.

## **5 - Syndrome cérébelleux**

Le cervelet est principalement au cœur de trois grands types de tractus : les tractus efférents et afférents du néocortex, le tractus destiné à la colonne motrice de la moelle épinière (système extrapyramidal) et les tractus proprioceptifs. Il entre également en relation avec le noyau cochléaire. Il influence donc surtout **l'activité motrice**. Il participe au maintien de **l'équilibre** et du **tonus musculaire**. Il est responsable de la **coordination des mouvements**. Il contrôle l'amplitude et la fréquence des mouvements sans être en fait initiateur de l'activité motrice.

Les signes caractéristiques des anomalies cérébelleuses comprennent l'**ataxie** (unilatérale ipsilatérale ou généralement bilatérale), une **augmentation du polygone de sustentation**, des **tremblements intentionnels**, une **dysmétrie** souvent caractérisée par une **hypermétrie** accompagnée d'un tonus musculaire souvent normal. L'atteinte concerne ainsi à la fois la tête et les membres (contrairement aux lésions de la moelle épinière). Des tremblements non intentionnels peuvent être présents.

Certaines formes de **nystagmus** peuvent parfois être observées dans les affections cérébelleuses. Il s'agit en fait de tremblements intentionnels des globes oculaires qui s'accentuent lorsque l'animal modifie l'orientation de son regard et se fixe sur un nouveau champ visuel.

Une **lésion** du cervelet, surtout si elle concerne aussi le mésencéphale et le pont, peut se présenter avec un tableau clinique différent, à savoir une **hypertonie des extenseurs des membres thoraciques**, une **flexion des membres pelviens** et un **opisthotonus**. Les affections traumatiques du cervelet sont toutefois rarement isolées car le cervelet est relativement bien protégé à l'intérieur de la boîte crânienne.

Des lésions diffuses du cervelet peuvent provoquer une **absence de réponse de clignement à la menace** alors que la vision est conservée. En effet, les voies responsables de cette réponse effectuent un relais cérébelleux.

Les principaux symptômes observés lors de syndrome cérébelleux sont présentés dans le tableau 1.

Tableau 1 : Symptômes pouvant être observés lors d'atteinte cérébelleuse  
(D'après HOC, 2002, modifié)

<b>Ataxie symétrique</b> (augmentation du polygone de sustentation, hypermétrie, dysmétrie, démarche au pas de l'oie des 4 membres, tronc oscillant...)
<b>Mouvements</b> spastiques, maladroits, chancelants, saccadés et initiation du mouvement retardée
<b>Tremblements intentionnels</b>
<b>Réactions posturales</b> retardées avec réponses exagérées
<b>Diminution</b> ou <b>absence</b> de réponse de clignement à la <b>menace</b> (ipsilatéral, bilatéral) avec vision normale
<b>Nystagmus</b> (oscillations)
<b>Anisocorie</b> (mydriase controlatérale)
<b>Opisthotonus</b> (rare) (lésion du lobe rostral du cervelet)
<b>Signes vestibulaires</b>
<b>Tremblements</b> au repos (non intentionnels)
Test de <b>Romberg négatif</b>

Le **test de Romberg** consiste à observer les modifications d'une ataxie, lors de la suppression de la vision. Le test est dit **positif** si l'ataxie est aggravée (**ataxie vestibulaire**) et **négatif** si l'ataxie n'est pas modifiée (**ataxie cérébelleuse**).

L'expression clinique peut être classée en fonction de la région cérébelleuse atteinte :

- **archicervelet** : troubles de l'équilibre statique, oscillations, vertiges, hypotonie musculaire, animal couché sur le côté lésé,
- **paleocervelet** : troubles de l'équilibre dynamique, incoordination motrice, démarche ébrieuse, hypermétrie, déficit proprioceptif,
- **neocervelet** : manque de coordination dans l'espace, hypotonie marquée,

voire de façon encore plus précise :

- **noyaux dentelés** : tremblements, hypertonie des muscles extenseurs,
- **noyaux interposés** : dysmétrie, déficit proprioceptif,
- **cortex du lobe caudal** : hypotonie musculaire,
- **lobe rostral** : opisthotonus, hyperextension des membres postérieurs,
- **lobe flocculonodulaire** : syndrome vestibulaire paradoxal...

**Le syndrome vestibulaire paradoxal** (HOC, 2002 ; QUESNEL et PARENT, 1995 ; BERIGAUD et WOIMANT, 1983)

Ce syndrome est caractérisé par des **signes vestibulaires centraux contradictoires** : **inclinaison de la tête et du cou controlatérale et déficit proprioceptif ipsilatéral**, ainsi qu'un **nystagmus** avec une phase rapide dirigée vers la lésion.

La cause de ce syndrome est une **atteinte du cervelet ou du pédoncule cérébelleux**. L'ablation expérimentale d'un pédoncule cérébelleux caudal ou d'un lobe flocculonodulaire reproduit cette symptomatique (HOLLIDAY, 1980).

Ce syndrome s'explique par la **communication étroite existant entre le système vestibulaire et le cervelet**. Le lobe flocculonodulaire contrôle les noyaux vestibulaires ipsilatéraux. De plus, le pédoncule cérébelleux caudal est le trajet emprunté par les neurones afférents et efférents reliant le système vestibulaire au cervelet d'un même côté. En résumé, le lobe flocculonodulaire et le pédoncule caudal sont les composants vestibulaires du cervelet.

Les signes vestibulaires s'expliquent par le fait que **le noyau flocculonodulaire du cervelet a une action inhibitrice sur les noyaux vestibulaires ipsilatéraux qui, eux-mêmes, ont une action inhibitrice sur les noyaux vestibulaires controlatéraux**. Ainsi, une lésion du lobe flocculonodulaire gauche entraîne une activité accrue des noyaux vestibulaires gauches et une accentuation de l'activité inhibitrice sur les noyaux vestibulaires droits. Cette lésion provoque donc une hyperactivité des noyaux vestibulaires gauche et une hypoactivité des noyaux vestibulaires droits. Ceci se traduit par une inclinaison de la tête, du cou et du tronc vers la droite, due à une inhibition des muscles extenseurs et une facilitation des muscles fléchisseurs, et par un nystagmus avec une phase rapide vers la gauche.

**Le déficit proprioceptif est dû à l'atteinte des voies spinocérébelleuses ipsilatérales** (voies afférentes de la proprioception inconsciente) qui passent à proximité des noyaux vestibulaires et pénètrent dans le cervelet par les pédoncules cérébelleux caudaux et rostraux. Une atteinte à gauche entraînera un déficit proprioceptif à gauche.

Une **parésie** est parfois observée lors de syndrome vestibulaire paradoxal. Elle peut être ipsi- ou controlatérale en fonction des voies motrices atteintes (certaines décussent, d'autre non). En règle générale, une atteinte du système extrapyramidal provoque une hémi-parésie ipsilatérale ou une tétraparésie. Du fait de la proximité des structures nerveuses les unes par rapport aux autres, une lésion extensive peut provoquer des troubles neurologiques inattendus et rendre l'interprétation délicate.

Une **dysmétrie de la tête et une hypermétrie ipsilatérale des membres** peut aussi être présente dans le syndrome vestibulaire paradoxal, par atteinte du cervelet.

Enfin, on peut observer un **déficit des nerfs crâniens ipsilatéraux**.

## **B - Les dégénérescences cérébelleuses du Chien**

### **1 - Les dégénérescences cérébelleuses du chiot**

Les dégénérescences cérébelleuses du chiot sont connues dans un grand nombre de races.

Elles sont présentes chez les beagles, les rhodesian ridgeback, les caniches nains, les setters irlandais, les podengo portugais, les kerry blue terriers, les labradors, les bergers australiens, les border collies, les coton de Tuléar, les scottish terriers, les airedales, les springer spaniel anglais, les rough coated collies, et les samoyèdes.

Les signes cliniques, dans ces différentes races, sont en général assez homogènes. Ils définissent un **syndrome cérébelleux**, les symptômes s'aggravant avec le temps.

On peut cependant distinguer deux catégories dans ces atteintes du chiot.

La **première catégorie** regroupe les races pour lesquelles les **premiers symptômes apparaissent vers 3 semaines**, soit à l'âge où les chiots commencent normalement à marcher. On parlera **d'atteinte néonatale**. Pour ces chiots atteints très précocement, l'acquisition de la marche sera absente ou imparfaite. Cette catégorie de dégénérescence cérébelleuse concerne les beagles (YASUBA et al., 1988), les rhodesian ridgeback, les caniches nains (CUMMINGS et DELAHUNTA, 1988), les setters irlandais et les podengo portugais (VAN TONGEREN et al., 2000).

La **seconde catégorie** de dégénérescence cérébelleuse du chiot regroupe des **atteintes plus tardives**. On parlera **d'atteinte juvénile**. Les chiots malades vont donc présenter une acquisition normale (ou subnormale) de la marche. Une ataxie va ensuite apparaître progressivement. Cette catégorie regroupe les kerry blue terriers, les labradors, les bergers australiens, les border collies, les cotonniers de Tuléar, les scottish terriers, les airedales, les bergers allemands, les springer spaniel anglais, les rough coated collies et les samoyèdes.

### **1.1 Dégénérescences cérébelleuses néonatales**

Chez les beagles, les rhodesian ridgeback, les caniches nains, les setters irlandais et les podengo portugais, **les premiers symptômes apparaissent vers la 3<sup>e</sup> semaine** de vie du chien, à l'âge où les chiots commencent normalement à marcher.

#### **a. Tableau clinique**

KENT et al. (2000) et YASUBA et al. (1988) décrivent chez les beagles atteints des **chutes** beaucoup plus fréquentes que chez les autres chiots indemnes de la portée. Pour CUMMINGS ET DELAHUNTA (1988) et CHIEFFO et al. (1994), les caniches nains et les rhodesian ridgeback décrits sont eux **incapables de tenir debout** sans aide, le décubitus sternal étant même difficile (le chiot roule sur le côté). Selon VAN TONGEREN et al. (2000), un des deux podengo portugais atteints observés était capable de marcher avec des chutes fréquentes, alors que le second en était incapable. Ces deux podengo portugais étaient **incapables de manger seuls**. Ces chiots présentaient donc un retard de croissance par rapport au reste de la portée.

Lorsque la marche est possible, les auteurs décrivent une **ataxie symétrique avec dysmétrie**. KENT et al. (2000) décrivent chez les beagles une alternance d'hypermétrie et d'hypométrie. Pour les autres races, les auteurs ne caractérisent pas la dysmétrie.

Des **tremblements intentionnels** sont décrits dans toutes les races.

KENT et al. (2000) décrivent chez les beagles une **augmentation du polygone de sustentation**. Pour les autres races, ce symptôme n'est pas rapporté.

Les caniches nains et les beagles présentent une **augmentation du tonus musculaire des 4 membres**, une **absence de clignement à la menace** et un **nystagmus pathologique** (sa nature n'étant pas précisée). Le nystagmus et l'absence de clignement à la menace ne sont pas rapportés par VAN TONGEREN

*et al.* (2000) pour le podengo portugais, mais les auteurs décrivent des mouvements ataxiques des yeux. CHIEFFO *et al.* (1994) décrivent chez le Rhodesian ridgeback un nystagmus horizontal.

CUMMINGS et DELAHUNTA (1988) et CHIEFFO *et al.* (1994) rapportent chez les caniches nains et les rhodesian ridgeback atteints des **crises transitoires d'opisthotonus**. Les auteurs ne précisent pas si ces crises sont spontanées ou déclenchées.

Les signes cliniques s'aggravent rapidement et, en **quelques semaines**, les chiots deviennent **incapables de se déplacer, parfois de manger seuls**. L'euthanasie des beagles intervient alors que les chiots ont 14 semaines (YASUBA *et al.* 1988).

#### b. Signes neuro-anatomopathologiques

A l'autopsie, seul le cervelet présente des anomalies. **La taille du cervelet est diminuée**. KENT *et al.* (2000) décrivent des cervelets dont le poids correspond à 5% du poids total de l'encéphale (poids normal du cervelet : 10 à 12% du poids total de l'encéphale). Les circonvolutions sont atténues et les sillons plus marqués.

Du point de vue histologique, la modification la plus remarquable est la **perte importante des cellules de Purkinje**, associée à un **amincissement et une dépopulation de la couche moléculaire et de la couche des grains**. Au niveau de ces zones lésées, les cellules gliales de Bergmann sont en nombre plus important (**gliose réactionnelle**).

Dans la couche des cellules de Purkinje, la coloration de Bodian marque les emplacements vides des corps des cellules de Purkinje disparues (YASUBA *et al.*, 1988). (Le protéinate d'argent imprègne les neurofibrilles.) Cela prouve une perte des cellules de Purkinje et non une agénésie.

Ces lésions du **cortex cérébelleux** sont préférentiellement rencontrées dans les **hémisphères** chez le podengo portugais, le rhodesian ridgeback et le beagle (VAN TONGEREN *et al.*, 2000 et YASUBA *et al.*, 1988). Chez le caniche nain, le **vermis** est plus touché que les hémisphères.

Les cellules de Purkinje peuvent présenter **deux types de lésions** : certaines ont un **cytoplasme gonflé** de vacuoles alors que d'autres ont un **aspect contracté** avec un noyau pycnotique et un cytoplasme éosinophile. Selon CUMMINGS et DELAHUNTA (1988), la dégénérescence vacuolaire serait consécutive à une dilatation du réticulum endoplasmique et à une perte des ribosomes. Les cellules de Purkinje à l'aspect contracté présentent une perte des corps de Nissl, une accumulation de mitochondries et de corps lamellaires.

**La cause primaire de ces dégénérescences reste cependant inconnue.**

VAN TONGEREN *et al.* (2000) observent chez le podengo portugais quelques lésions de **dégénérescence wallérienne des neurones de la substance blanche** dans les circonvolutions les plus touchées.

YASUBA *et al.* (1988) décrivent, **dans les noyaux cérébelleux** des beagles atteints, des **neurones dégénératifs** au cytoplasme gonflé et au noyau excentré. Mais ces lésions des noyaux cérébelleux ne sont pas retrouvées chez les beagles observés par KENT *et al.* (2000).

### c. Transmission

Chez les beagles, un **mode de transmission héréditaire, autosomique et récessif** est proposé (KENT *et al.*, 2000).

Pour les podengo portugais et les caniches nains, en raison du petit nombre de cas observés (seulement 2 chiots de même portée observés dans ces 2 races), une anomalie acquise ou familiale peut être proposée (CUMMING et DELAHUNTA, 1988, et VAN TONGEREN *et al.*, 2000).

Pour le rhodesian ridgeback, un mode de transmission autosomique récessif est proposé. Tous les chiots atteints de cette race présentent une robe à la couleur diluée. CHIEFFO *et al.* (1994) supposent donc une liaison entre le gène responsable de la dégénérescence cérébelleuse et celui responsable de la robe diluée ; cela est d'ailleurs le cas dans d'autres espèces comme la souris ou le chat.

### **1.2. Dégénérescences cérébelleuses juvéniles**

Chez les kerry blue terriers, les labradors, les border collies, les bergers australiens, les coton de Tuléar, les scottish terriers, les samoyèdes, les springer spaniel anglais, les bouviers bernois, les bull mastiffs et les airedales, l'apparition est moins précoce que dans les races précédentes. Les propriétaires rapportent donc que le chiot a commencé à marcher en suivant la même progression qu'un chiot indemne. Puis, quand la maladie apparaît, le chiot semble "régresser" et chuter de plus en plus souvent.

#### a. Tableau clinique

L'âge d'apparition des premiers symptômes est en général de quelques semaines (tab. 2).

Tableau 2 : Ages d'apparition des dégénérescences cérébelleuses juvéniles selon les races

	âge d'apparition des premiers symptômes	remarque
Kerry Blue Terrier	9-16 semaines (DELAHUNTA et AVERILL, 1976)	1 cas rapporté d'apparition à 26 semaines (VITE <i>et al.</i> , 1996)
Labrador	9-17 semaines (BILDFELL <i>et al.</i> , 1995)	
Border Collie	6-8 semaines (SANDY <i>et al.</i> , 2002)	
Bergers australiens	6-12 semaines (THOMAS et ROBERTSON, 1989)	
Coton de Tuléar	7-8 semaines (TIPOLD <i>et al.</i> , 2000)	
Scottish terrier	12 semaines (VAN DER MERWE et LANE, 2001)	1 seul cas connu
Airedale	< 6 mois (DELAHUNTA, 1990)	
Bull Mastiff	4-9 semaines (DELAHUNTA, 1990)	
Bull Terrier	< 3 mois (DELAHUNTA, 1990)	
Springer spaniel anglais	6-16 semaines (DELAHUNTA, 1990)	
Berger allemand	6-16 semaines (DELAHUNTA, 1990)	
Setter irlandais	< 3 mois (DELAHUNTA, 1990)	
Rough Coated Collie	4-12 semaines (DELAHUNTA, 1990)	
Samoyède	< 6 mois (DELAHUNTA, 1990)	
Bouvier bernois	6-8 semaines (CARMICHAEL <i>et al.</i> , 1996)	

Le premier symptôme est en général une **dysmétrie**, évidente d'abord sur les membres postérieurs puis sur les quatre membres. Alors que l'**ataxie s'aggrave**, on observe une **augmentation du polygone de sustentation**.

Les **tremblements intentionnels** apparaissent quelques semaines après les premiers signes d'ataxie, sauf chez les border collies et les bergers australiens, où ils sont présents dès le début de la maladie (SANDY *et al.*, 2002 et THOMAS et ROBERTSON, 1989). VAN DER MERWE et LANE (2001) ne rapportent pas de tremblement intentionnel chez le scottish terrier qu'ils ont observé.

Les auteurs rapportent des **déficits proprioceptifs** après quelques semaines chez les kerry blue terriers, les bergers australiens, les bouviers bernois et les scottish terriers. Ce déficit est en général plus marqué sur les membres postérieurs.

Une **augmentation du tonus des muscles** s'installe en cours d'évolution. Ce symptôme n'est pas observé chez le berger australien, le border collie et le coton de Tuléar.

**La réponse du clignement à la menace est progressivement perdue.**

Aucun nystagmus pathologique n'est rapporté pour ces races, sauf chez le bouvier bernois où il demeure cependant inconstant.

Après plusieurs semaines, alors que l'ataxie augmente et entraîne des **chutes** de plus en plus fréquentes, une **astasie** apparaît.

Les symptômes progressent jusqu'à ce que le chien ne puisse plus tenir debout sans support. L'euthanasie est alors inévitable. Pour les kerry blue terriers, les euthanasies interviennent environ 20 semaines après l'apparition des premiers symptômes de la maladie.

On peut noter que les **labradors** observés par BILDFELL *et al.* (1995) présentent une **évolution des symptômes plus lente** puisque les chiens sont euthanasiés vers 12 mois. De plus, ces labradors demeurent toujours capables de se tenir debout. Ils présentent en revanche des **crises d'opisthotonos** de plus en plus fréquentes. Ce symptôme n'est pas rapporté pour les autres races.

## b. Signes neuro-anatomopathologiques

A l'autopsie, le **cervelet a une taille diminuée** avec un amincissement des circonvolutions.

DELAHUNTA et AVERILL (1976), dans leur étude sur les kerry blue terriers, rapportent une corrélation entre la durée d'évolution des symptômes et le poids du cervelet. Ainsi, après un mois d'évolution, le poids du cervelet correspond à 12% du poids de l'encéphale total (poids normal du cervelet : 10 à 12% du poids de l'encéphale total).

Après 3 et 6 mois d'évolution, ce pourcentage est respectivement de 8 et 7,4%.

L'anomalie histologique majeure concerne le **cortex cérébelleux** avec une **perte des cellules de Purkinje** associée à une **réaction gliale**, une **réduction de densité de la couche des grains**. Une dégénérescence wallérienne modérée des neurones de la substance blanche est parfois observée. Ces lésions sont observées **dans l'ensemble du cortex (hémisphères et vermis)** pour la majorité des races.

DELAHUNTA et AVERILL (1976) ont effectué des analyses histologiques à différents stades d'évolution de la maladie chez des **kerry blue terriers**. La **lésion initiale** est une perte des cellules de Purkinje. Alors que la dépopulation des cellules de Purkinje s'amplifie, la couche des grains perd une partie de ses corps cellulaires. **Après 1 à 2 mois d'évolution**, une dégénérescence bilatérale et symétrique de l'olive apparaît : ces corps cellulaires deviennent distendus et remplis de multiples vacuoles, puis disparaissent. **Après 2 à 3 mois d'évolution**, une dégénérescence progressive et rapide touche le centre des deux noyaux caudés. La dégénérescence des cellules est suivie par une cavitation de ces noyaux caudés. Quelques semaines après l'atteinte des noyaux caudés, la *substantia nigra* est touchée.

MONTGOMERY et STORTS (1984) ont proposé une hypothèse expliquant cet enchaînement de dégénérescences. La **dégénérescence neuronale primaire est une dégénérescence excitotoxique** qui touche les neurones ayant des récepteurs à glutamate et recevant les terminaisons axonales qui utilisent l'acide glutamique comme neurotransmetteur excitateur. Un excès de stimulation par le glutamate causerait la mort de ces neurones hyperstimulés. Cela peut se produire si une quantité trop grande de glutamate (ou un analogue) est libérée, si la recapture du glutamate par les astrocytes est déficiente, ou si les récepteurs à glutamate ont une affinité excessive avec le glutamate.

Les cellules de Purkinje ont des récepteurs à glutamate qui sont activés par l'acide glutamique, libéré par les cellules de la couche des grains. Les neurones des noyaux caudés ont des récepteurs à glutamate activés par l'acide glutamique, libéré par les neurones corticostriés. La **cause primaire de la dégénérescence des cellules de Purkinje et des neurones des noyaux caudés serait donc un trouble par excès de la fonction excitatrice du glutamate**.

Les neurones de l'olive se projettent vers les dendrites des cellules de Purkinje alors qu'une grande partie des neurones de la *substantia nigra* se projette vers le noyau caudé. La dégénérescence des cellules de l'olive et des noyaux caudés serait donc due à la perte de leurs cellules cibles (**dégénérescence secondaire rétrograde**).

Pour les labradors, BILDFELL *et al.* (1995) observent aussi des anomalies dégénératives dans les noyaux cérébelleux, l'olive et les noyaux vestibulaires.

Chez le border collie (SANDY *et al.*, 2002), les analyses histologiques sont différentes. L'anomalie majeure est une **perte importante à complète de la couche des grains**, alors que le nombre des cellules de Purkinje semble normal.

Chez le coton de Tuléar (TIPPOLD *et al.*, 2000), l'analyse histologique présente une **dépopulation de la couche des grains**, alors que les **cellules de Purkinje semblent épargnées**. La couche moléculaire est amincie ou normale. Ces lésions touchent surtout le vermis. TIPPOLD *et al.* (2000) rapportent une **infiltration importante et diffuse de lymphocytes T CD3+ dans les lésions**, mais aussi dans la couche moléculaire et autour des vaisseaux. Il existe une corrélation entre l'atteinte de la couche des grains et la quantité de lymphocytes T présents : chez un chien où la couche des grains est très touchée, le nombre de lymphocytes T est très important (et vice versa). **Une anomalie héréditaire auto-immune est donc proposée chez le Coton de Tuléar.**

Notons que chez le bouvier bernois, les anomalies cérébelleuses (dégénérescence des cellules de Purkinje et amincissement de la couche moléculaire et de la couche des grains) sont associées à une **atteinte hépatique**. CARMICHAEL *et al.* (1996) décrivent une dégénérescence et une fibrose hépatique ainsi que la formation d'un shunt secondaire. De plus, des autopsies réalisées sur des bouviers bernois ataxiques depuis seulement 2 semaines n'ont révélé aucune anomalie macroscopique ou histologique.

#### c. Transmission

Chez le kerry blue terrier (DELAHUNTA et AVERILL, 1976) et le rough coated collie (DELAHUNTA, 1990), la **transmission héréditaire avec un mode autosomique récessif** est prouvée.

Le même mode de transmission est supposé pour le airedale, le bouvier bernois, le coton de Tuléar, le samoyède et le border collie (DELAHUNTA, 1990).

Pour le scottish terrier et le labrador, un trop petit nombre de cas rapporté ne permet pas de proposer un mode de transmission, ni même de proposer une origine clairement héréditaire de la maladie.

## **2 - Les dégénérescences cérébelleuses du Chien adulte**

Les dégénérescences cérébelleuses de l'adulte sont des maladies beaucoup plus rares chez le Chien. Elles sont connues chez le setter Gordon, l'épagneul breton et le bobtail.

#### a. Tableau clinique

Les **premiers symptômes** apparaissent chez le **jeune adulte** pour le **setter Gordon et le bobtail** : entre six mois et deux ans pour le setter Gordon (DELAHUNTA *et al.*, 1980) et entre 6 et 40 mois pour le bobtail (STEINBERG *et al.*, 2000).

Selon HIGGINS *et al.* (1997), chez l'épagneul breton, la maladie touche des adultes plus âgés : de 8 à 11 ans (pour 7 chiens sur 8, le 8<sup>e</sup> atteint dès 5 ans).

Les symptômes sont ceux d'une **ataxie d'origine cérébelleuse**. Ils évoluent avec le temps et sont chroniques.

Le premier signe clinique est l'apparition progressive des **troubles de la coordination**, au début mis en évidence lors de situations particulières, comme des virages brusques ou des montées d'escalier. L'**hypermétrie**, d'abord visible surtout sur les pattes avant, se généralise progressivement aux quatre membres. Alors que l'**ataxie** s'aggrave, une **astasie** et une **augmentation du polygone de sustentation** (surtout visible sur les membres postérieurs) apparaissent.

STEINBERG *et al.* (1981) et HIGGINS *et al.* (1997) rapportent une **augmentation du tonus des muscles** sur les membres antérieurs et au niveau du cou chez le setter Gordon et l'épagneul breton.

Un **nystagmus pathologique** est rapporté chez le setter Gordon et l'épagneul breton. Ce symptôme ne semble pas systématique chez le setter gordon. STEINBERG *et al.* (1981) décrivent ce symptôme pour 4 setters Gordon atteints sur 6. Les auteurs n'ont pas précisé si ce nystagmus pathologique était horizontal ou vertical.

Une **diminution ou une perte de la réponse du clignement à la menace** est rapportée pour le bobtail et le setter gordon. STEINBERG *et al.* (2000) précisent que ce symptôme est inconstant chez le bobtail, alors que STEINBERG *et al.* (1981) l'ont rencontré chez les 6 setters Gordon de leur étude.

HIGGINS *et al.* (1997) rapportent des **tremblements intentionnels** chez les épagneuls bretons atteints. STEINBERG *et al.* (1981) observent de légers tremblements de la tête chez 2 setters Gordon atteint sur 6, mais pas de tremblements intentionnels. STEINBERG *et al.* (2000) rapportent des tremblements de la tête chez 2 bobtails atteints sur 24, mais pas de tremblements intentionnels. Ces tremblements, qu'ils soient intentionnels ou non, apparaissent alors que la maladie évolue déjà depuis plusieurs mois.

En fin d'évolution, le chien peut présenter des **crises** durant lesquelles il va positionner son **cou en hyperextension et tendre ses membres thoraciques**. Ces épisodes sont observés chez le setter Gordon (STEINBERG *et al.*, 1981) et l'épagneul breton (HIGGINS *et al.*, 1997).

Tous ces **symptômes s'installent progressivement et l'évolution est lente**. Ils causent cependant des chutes fréquentes de l'animal et une mobilité de plus en plus difficile ; d'où la nécessité d'euthanasier l'animal. Les 8 épagneuls bretons observés par HIGGINS *et al.* (1997) ont été euthanasiés entre 6 mois et 4 ans après l'observation des premiers symptômes par les propriétaires. Chez le bobtail et le setter Gordon, l'évolution se fait aussi sur plusieurs mois ou années.

## b. Signes neuro-anatomopathologiques

L'autopsie d'un setter Gordon atteint par DELAHUNTA *et al.* (1980) met en évidence une **atrophie marquée du cervelet** : le poids de celui-ci ne correspond qu'à 5,5% du poids total du cerveau (10 à 12% pour la normale). STEINBERG *et al.* (1980) observent eux aussi une diminution de taille marquée du cervelet chez les setters Gordon malades (poids du cervelet égal à 11 g pour un animal atteint contre 15,3 g pour un animal témoin).

HIGGINS *et al.* (1997) et STEINBERG *et al.* (2000) affirment qu'aucune modification macroscopique n'est visible sur l'encéphale des épagneuls bretons et des bobtails atteints.

Pour le setter Gordon et le bobtail, les modifications histologiques sont strictement confinées au cervelet.

Chez le setter Gordon, DELAHUNTA *et al.* (1980) décrivent une **importante perte des cellules de Purkinje et une diminution variable de la densité des cellules de la couche des grains**. Ces modifications sont observées sur l'**ensemble du cortex cérébelleux** mais semblent plus importantes au niveau des lobules IV, V et VI du vermis. Les cellules de Purkinje sont totalement absentes de nombreuses zones du cortex cérébelleux. **La couche moléculaire est modérément amincie** au niveau de certaines de ces zones. La couche des grains présente un amincissement variable et une densité cellulaire diminuée. Lorsque les lésions touchent deux circonvolutions adjacentes, le sillon les séparant est élargi. La grande majorité des cellules de Purkinje encore présentes est normale. Cependant, DELAHUNTA *et al.* (1980) rapportent qu'un petit nombre d'entre elles présente un noyau excentré et un cytoplasme gonflé mais homogène. Les neurones du noyau dentelé cérébelleux sont normaux mais un nombre augmenté de cellules gliales est observé.

Chez le bobtail, STEINBERG *et al.* (2000) rapportent une **perte des cellules de Purkinje associée à une réaction gliale, un amincissement de la couche des grains et une augmentation de la densité cellulaire de la couche moléculaire**. Ces lésions sont localisées aux circonvolutions du **cortex vermal et paravermial**. Un nombre augmenté de cellules gliales est observé dans tous les noyaux cérébelleux de 5 chiens atteints sur 6. Selon STEINBERG *et al.* (2000), l'augmentation de la cellularité de la couche moléculaire peut être consécutive à la perte des cellules de Purkinje et des cellules de la couche des grains. L'amincissement de la couche des grains serait consécutif à une perte des cellules ou à une diminution de leur production.

Dans cette même étude, l'analyse histologique de 4 des 22 animaux malades autopsiés n'a pas révélé d'anomalie. Les auteurs ne précisent pas si ces 4 animaux étaient ou non en début d'évolution clinique.

Chez le bobtail et le setter Gordon, **aucune cause extrinsèque expliquant la dégénérescence des cellules de Purkinje n'a été proposée**. On parle donc d'abiotrophie puisque cette mort prématurée est due à une anomalie métabolique intrinsèque inconnue.

Chez l'épagneul breton, HIGGINS *et al.* (1997) rapportent des **lésions du cervelet mais aussi du tronc cérébral et de la moelle épinière haute**.

Pour le cervelet, l'anomalie majeure est **une perte importante des cellules de Purkinje au niveau du vermis** (une perte quantifiée à 32 à 67%, selon les localisations, par rapport à la normale) **mais aussi des hémisphères latéraux** (pertes quantifiées de 30 à 50%). Comme chez le setter Gordon, on observe quelques rares cellules de Purkinje au cytoplasme gonflé et au noyau excentré. Là où les cellules de Purkinje ont disparu, on trouve des cellules gliales de Bergmann dans la couche moléculaire. Les cellules de Purkinje dégénératives présentent une **prolifération de neurophilaments hyperphosphorylés** au sein de leur cytoplasme.

Dans le noyau dentelé, on observe une atrophie et une perte neuronale associées à une astrocytose modérée et la présence d'axones sphéroïdes.

**Les noyaux gracile et cunéiforme et les cornes dorsales de la moelle épinière cervicale et thoracique présentent des neurones dégénérés** et une légère microgliose. Les plus importantes lésions sont trouvées dans les faisceaux graciles et cunéiformes avec une dégénérescence de la myéline, la formation d'axones sphéroïdes, une infiltration de macrophages et une astrogliose.

**Ainsi, chez l'épagneul breton, la dépopulation des cellules de Purkinje semble être liée à une accumulation de neurofilaments hyperphosphorylés.** Ces neurofilaments peuvent impliquer un défaut de fonctionnement du transport axonal et donc induire la mort prématuée de ces neurones. Cependant, **la cause initiale de cette accumulation reste inconnue.**

TATALICK *et al.* (1993) rapportent un cas particulier d'abiotrophie cérébelleuse chez un épagneul breton, caractérisé par une perte des cellules de la couche des grains. L'animal présentait les premiers signes cliniques dès 2 ans 1/2 (la maladie touche en général les épagneuls bretons âgés de 8 à 11 ans selon HIGGINS *et al.*, 1997). Les symptômes étaient ceux d'une ataxie cérébelleuse dégénérative. L'analyse histologique du cervelet était particulière ; elle montrait un amincissement des couches des grains et moléculaire. Les cellules de Purkinje étaient normales en nombre et en morphologie.

### c. Transmission

Dans ces trois races de chien, le **caractère héréditaire** de la maladie est admis. Chez le setter Gordon, une **transmission autosomique récessive** est prouvée (STEINBERG *et al.*, 1981). Chez le bobtail et l'épagneul breton, le même mode de transmission est suspecté mais non prouvé.

Pour ces trois races, le gène incriminé semble ancien et largement disséminé dans la race (les animaux atteints sont en effet trouvés sur tous les continents et issus de lignées éloignées). On parle d'effet fondateur fort.

L'ensemble des données cliniques, lésionnelles et génétiques des différentes dégénérescences cérébelleuses sont retrouvées dans le tableau 3.

Tableau 3 : Récapitulatif des données cliniques et lésionnelles des dégénérescences cérébelleuses du chien (partie 1/3)

	âge d'apparition	signes cliniques	progression	lésions	transmission
<b>Airedale</b>	< 6 mois	ataxie, hypermétrie, pas de tremblement de la tête	plutôt rapide (quelques semaines, mois)	dégénérescence des cellules de Purkinje atteinte des noyaux cérébelleux	autosomique récessive
<b>Beagle</b> KENT et al. (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 4 membres, tremblements intentionnels de la tête	rapide (quelques semaines)	dégénérescence des cellules de Purkinje avec amincissement des couches moléculaire et des grains lesions localisées seulement aux hémisphères ou dans tout le cortex selon les études	autosomique récessive supposée
<b>Berger australien</b> THOMAS et ROBERTSON (1989)	6 - 12 semaines	tremblements intentionnels (tête), ataxie, hypermétrie, diminution de la proprioception consciente	plutôt rapide (quelques semaines, mois)	dégénérescence des cellules de Purkinje (surtout au niveau du vermis) dégénérescence wallérienne modérée des neurones de la substance blanche	autosomique récessive supposée
<b>Bobtail</b> STEINBERG et al. (2000)	6 - 40 mois	ataxie, hypermétrie, astasie, augmentation du polygone de sustentation, perte du réflexe de clignement à la menace, tremblements intentionnels (inconstants)	lente (plusieurs mois ou années)	dégénérescence des cellules de Purkinje dans le cortex vermal et paravermial amincissement de la couche des grains augmentation de la densité cellulaire de la couche moléculaire	autosomique récessive supposée
<b>Border Collie</b> SANDY et al. (2002)	6 - 8 semaines	tremblements intentionnels (tête), ataxie, hypermétrie	rapide (quelques semaines)	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
<b>Bouvier bernois</b> CARMICHAEL et al. (1996)	6 - 8 semaines	raideur des membres postérieurs, ataxie, hypermétrie, tremblements de la tête, nystagmus, déficit proprioceptif conscient, perte du réflexe de clignement à la menace, amaurose troubles hépatiques associés	rapide (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
<b>Bull Mastiff</b> DELAHUNTA (1990)	10 semaines	ataxie, 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
<b>Caniche nain</b> CUMMINGS et DELAHUNTA (1988)	2 - 3 semaines	incapable de marcher, décubitus sternal difficile, dysmétrie, spasticité, tremblements intentionnels, perte du réflexe de clignement à la menace, nystagmus vertical provoqué (inconstant), crises d'opisthotonus	rapide (quelques semaines)	dégénérescence des cellules de Purkinje avec gliose réactionnelle (surtout dans le vermis) dégénérescence de neurones dans le cortex cérébral	2 cas rapportés issus de la même portée

**Tableau 3 : Récapitulatif des données cliniques et lésionnelles des dégénérescences cérébelleuses du chien (partie 2/3)**

	âge d'apparition	signes cliniques	progression	lésions	transmission
<b>Kerry Blue Terrier</b> DELAHUNTA et AVERHILL (1976)	9 - 12 semaines	ataxie, hypermétrie, tremblements intentionnels, déficit proprioceptif, augmentation du tonus musculaire, perte du réflexe de clignement à la menace	plutôt rapide (quelques semaines, mois)	dégénérescence des cellules de Purkinje dans tout le cortex cérébelleux (cause excitotoxique) dégénérescence des neurones des noyaux caudés, de l'olive et de la <i>substantia nigra</i>	autosomique récessive
<b>Labrador</b> BILDFELL et al. (1996)	9 - 17 semaines	ataxie, hypermétrie, augmentation du polygone de sustentation, tremblements intentionnels, augmentation du tonus musculaire, crises d'opisthotonos en fin d'évolution	plutôt lente (plusieurs mois)	dégénérescence des cellules de Purkinje dans tout le cortex cérébelleux hypocalorilaté des couches des grains moléculaires dégénérescence des neurones des noyaux cérébelleux, vestibulaires et de l'olive	autosomique récessive supposée
<b>Podengo portugais</b> VAN TONGEREN et al. (2000)	2 - 3 semaines	marche impossible ou chutes très fréquentes (selon les cas), incapable de manger seul, ataxie	rapide (quelques semaines)	dégénérescence des cellules de Purkinje (surtout au niveau des hémisphères) amincissement des couches moléculaires et des grains dégénérescence wallérienne des neurones de la substance blanche	? (seulement 2 cas rapportés issus de la même portée)
<b>Rhodesian ridgeback</b> CHIEFFO et al. (1994)	2 - 3 semaines	incapable de marcher, ataxie, crise d'opisthotonos, tremblements intentionnels, nystagmus horizontal, perte du réflexe de clignement à la menace	rapide (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
<b>Rough Coated Collie</b> DELAHUNTA (1990)	4 - 12 semaines	ataxie, tremblements intentionnels, rigidité des membres postérieurs, hypermétrie, perte du réflexe de clignement à la menace	rapide (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 épinière	autosomique récessive
<b>Scottish terrier</b> VAN DER MERWE et LANE (2001)	12 semaines	ataxie, hypermétrie, augmentation du polygone de sustentation, déficit proprioceptif conscient, perte du réflexe de clignement à la menace	lente (plusieurs mois)	dégénérescence des cellules de Purkinje sans gliose réactionnelle pas d'autre modification	1 seul cas connu

**Tableau 3 : Récapitulatif des données cliniques et lésionnelles des dégénérescences cérébelleuses du chien (partie 3/3)**

	âge d'apparition	signes cliniques	progression	lésions	transmission
<b>Coton de Tuléar</b> TIPOLD et al. (2000)	7 - 8 semaines	ataxie, hypermétrie, tremblements intentionnels, perte du réflexe de clignement à la menace	rapide (quelques semaines)	perte importante ou complète de la couche des grains avec gliose réactionnelle au niveau du cortex vermis cellulaires de Purkinje indemnes couche moléculaire amincie infiltration de lymphocytes T au niveau des lésions (trouble héréditaire autoimmun supposé)	peu de cas rapportés, autosomique récessive supposée
<b>Epagneul breton</b> HIGGINS et al. (1997)	8 - 11 ans	ataxie, hypermétrie, augmentation du polygone de sustentation, astasie, augmentation du tonus musculaire, nystagmus pathologique, tremblements intentionnels	lente (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 épinière cervicale	autosomique récessive supposée
<b>Setter Gordon</b> DELAHUNTA et al. (1980)	6 mois - 2 ans	ataxie, hypermétrie, augmentation du tonus musculaire des membres antérieurs et du cou, nystagmus pathologique (inconstant), perte du réflexe de clignement à la menace	lente (plusieurs mois ou années)	dégénérescence des cellules de Purkinje surtout au niveau du vermis	autosomique récessive
<b>Springer spaniel anglais</b> DELAHUNTA (1990)	6 - 16 semaines	ataxie, dysmétrie			

## **C - Les dégénérescences cérébelleuses chez l'Homme**

Chez l'Homme, il convient de distinguer les ataxies cérébelleuses à transmission autosomique dominante des ataxies cérébelleuses à transmission autosomique récessive. Les ataxies cérébelleuses à transmission autosomique dominante sont en grande majorité des maladies qui se déclarent à l'âge adulte, alors que les ataxies cérébelleuses à transmission autosomique récessive forment un groupe plus hétérogène.

### **1 - Les ataxies cérébelleuses autosomiques dominantes**

Selon la classification de Harding, elle se divise en **3 groupes** (GOURSOT, 2003).

Type I : le syndrome cérébelleux est associé à une ophtalmoplégie, une atrophie optique, une démence et un syndrome extrapyramidal. Les loci responsables sont : SCA1 (Spino Cerebellar Ataxia 1), SCA2, SCA3, SCA4, SCA5.

Type II : Le syndrome cérébelleux est associé à une rétinite pigmentaire. Le locus responsable est SCA7.

Type III : seul un syndrome cérébelleux est observé. Les loci responsables sont : SCA6 et SCA10.

Les plus fréquentes sont les SCA1, SCA2, SCA3, SCA6 et SCA7.

#### **1.1 Les ataxies cérébelleuses autosomiques dominantes de type I**

##### a. SCA1 (tab. 4)

Le gène incriminé est situé sur le bras court du chromosome 6. La mutation correspond à une répétition de triplet CAG et code une protéine nommée Ataxine 1.

La répétition de tri-nucléotides est à l'origine d'expansions polypeptidiques de glutamines. Ces dernières seraient responsables d'un gain de fonction toxique proportionnel à la longueur des polyglutamines. Au-delà d'un seuil de répétition de glutamine, il y aurait un changement conformationnel des protéines correspondantes aboutissant à des phénomènes d'agrégation sous la forme d'inclusion intranucléaires neuronales. Ces anomalies de conformation généreraient un gain de fonction toxique. Les polyglutamines se localisent principalement dans le noyau et leur clivage protéolytique par des protéines nucléaires favoriserait ou modulerait l'agrégation dans le noyau. Ces protéines nucléaires seraient par contre peu efficaces dans la dégradation de ces polypeptides mal conformés. L'ensemble de ces phénomènes aboutissent à une désorganisation de l'architecture nucléaire en interférant avec l'expression sélective de certains gènes (surtout ceux impliqués dans le métabolisme du calcium intracellulaire et du glutamate). Le processus final est la mort neuronale qui n'a ni les caractéristiques de la nécrose, ni celles de l'apoptose (Ce processus est proposé pour toutes les dégénérescences cérébelleuses où la mutation correspond à une répétition de triplet).

L'apparition des premiers signes de la maladie se fait en moyenne à 36 +/- 10 ans. Un phénomène d'anticipation a été mis en évidence (au fur et à mesure des

générations de malades, les premiers signes cliniques apparaissent de plus en plus tôt).

Le premier signe est un trouble de l'équilibre.

**Tableau 4 : Symptômes liés à une mutation SCA 1**  
(d'après TRAN, 1999, modifié)

Signes cérébelleux	Ataxie axiale Ataxie des membres Dysarthrie Tremblement
Signes pyramidaux	Signe de Babinski Réflexes des membres vifs ou diminués Clonus Spasticité Hypotonie
Signes sensitifs	Diminution de la sensibilité superficielle Diminution de la sensibilité profonde
Signes extra-pyramidaux	Dyskinésies orales Athétose Blépharospasme
Signes ophtalmologiques	Yeux écarquillés Mydriase Limitation du regard horizontal et vertical Diplopie Saccades ralenties Ptôsis partiel
Autres	Nystagmus Tics facio-linguaux Troubles sphinctériens Troubles de l'humeur Détérioration intellectuelle

La présence des signes est variable selon la durée d'évolution :

- à un stade précoce (< 4 ans), seuls les signes cérébelleux sont retrouvés de façon systématique. Parmi les autres signes, le nystagmus est présent dans 2/3 des cas.
- après 5 à 9 ans, le tableau s'enrichit et on voit apparaître des signes pyramidaux et des atteintes des nerfs crâniens.
- après 10 ans, le tableau est complet avec une atteinte de la sensibilité, du système extrapyramidal et autonome.

Les **signes anatomo-pathologiques** sont les suivants :

- Cervelet : perte des cellules granulées et de Purkinje dans les hémisphères et le vermis ; perte de neurones dans le noyau dentelé
- Tronc cérébral : atrophie des pédoncules cérébelleux, perte de neurones dans les noyaux du pont, l'olive bulbaire et formation réticulée
- Moëlle épinière : disparition de neurones dans les colonnes antérieure et postérieure

### b. SCA2 (tab. 5)

Le gène incriminé est situé sur chromosome 12. La mutation correspond à une répétition du type (CAG)<sub>n</sub>-C et code une protéine nommée Ataxine 2 dont la fonction est inconnue.

L'apparition des premiers signes de la maladie se fait en moyenne à 33,9 +/- 14,5 ans. Un phénomène d'anticipation a été mis en évidence.

Les signes initiaux consistent en une ataxie à la marche.

Tableau 5 : Symptômes liés à une mutation SCA 2  
(d'après TRAN, 1999, modifié)

Signes cérébelleux	Ataxie axiale Ataxie des membres Dysarthrie Tremblement d'attitude
Signes pyramidaux	Signe de Babinski Réflexes des membres vifs, diminués ou absents
Signes sensitifs	Diminution de la sensibilité profonde
Signes extra-pyramidiaux	Dystonie
Signes ophtalmologiques	Viscosité du regard Poursuite oculaire saccadique Atrophie optique
Autres	Ophtalmoplégie supra-nucléaire Nystagmus horizontal Myokymies Troubles de la déglutition Troubles sphinctériens

Les **signes anatomo-pathologiques** sont les suivants :

- Cerveau : perte de fibres myélinisées dans la substance blanche ; perte de neurones dans le noyau dorsomédial du thalamus
- Cervelet : perte des cellules granulées et de Purkinje dans les hémisphères ; perte de neurones dans le noyau dentelé et le vermis
- Tronc cérébral : diminution de la myéline dans les pédoncules cérébelleux, perte de neurones dans les noyaux du pont, l'olive bulbaire et locus niger
- Moëlle épinière : disparition de neurones dans colonne de Clarke ; pertes de fibres myélinisées dans la colonne postérieure
- Faisceau : pertes de fibres myélinisées dans les faisceaux spino-cérébelleux et latéral cortico-médullaire

### c. SCA3 ou maladie de Machado-Joseph (tab. 6)

Le gène incriminé est situé sur chromosome 14. La mutation correspond à une répétition de triplets.

L'apparition des premiers signes de la maladie se fait en moyenne à 36 +/- 12 ans. Un phénomène d'anticipation a été mis en évidence.

Le syndrome cérébelleux peut rester isoler pendant les premières années d'évolution.

On distingue 4 phénotypes selon l'âge de début et les signes associés aux syndromes cérébelleux et ophtalmologique :

Type 1 : apparition précoce (24,3 ans en moyenne), signes pyramidaux et extra-pyramidaux marqués, progression rapide et sévère

Type 2 : forme la plus fréquente, apparition vers 40 ans, quelques signes pyramidaux, progression lente

Type 3 : apparition tardive (46,8 ans), signes périphériques marqué avec faiblesse et amyotrophie

Type 4 : forme juvénile (apparition entre 10 et 20 ans)

**Tableau 6 : Symptômes liés à une mutation SCA 3**  
(d'après TRAN, 1999, modifié)

Signes cérébelleux	Ataxie axiale Ataxie des membres Dysarthrie
Signes pyramidaux	Signe de Babinski Réflexes des membres absents ou vifs Spasticité
Signes sensitifs	Diminution de la sensibilité superficielle Diminution de la sensibilité profonde
Signes extra-pyramidaux	Bradykinésie / Akinésie Rigidité tremblement de repos Dystonie
Signes ophtalmologiques	Viscosité du regard Poursuite oculaire saccadique Diplopie
Autres	Nystagmus provoqué Ophtalmoplégie Amyotrophie Crampes Troubles de la déglutition Troubles sphinctériens

Les **signes anatomo-pathologiques** sont les suivants :

- Cerveau : atrophies des corps de Luys, de la zona incerta et du stiatum pallidum
- Cervelet : atrophie et perte de neurones dans noyau dentelé ; gliose modérée dans les hémisphères
- Tronc cérébral : atrophie des pédoncules cérébelleux moyens et inférieurs, du locus niger, du noyau rouge, des noyaux du pont et du locus coeruleus
- Moelle épinière : pertes de neurones dans la corne antérieure, les ganglions des racines postérieures, la colonne postérieure et la colonne de Clarke
- Faisceau : atrophie des faisceaux spino-cérébelleux et longitudinal médian.

## **1.2 Les ataxies cérébelleuses autosomiques dominantes de type II et de type III**

### **a. SCA6 (type III) (tab. 7)**

Le gène responsable est le gène codant pour la sous-unité  $\alpha_{1a}$  du canal calcique voltage dépendant localisé sur le chromosome 19. Il peut être porteur de différentes anomalies.

L'apparition des premiers signes de la maladie se fait en moyenne à 52,3 +/- 12,9 ans. Un phénomène d'anticipation a été mis en évidence.

**Tableau 7 : Symptômes d'une SCA 6**  
(d'après TRAN, 1999, modifié)

Signes cérébelleux	Ataxie axiale Ataxie des membres Dysarthrie
Signes pyramidaux	Signe de Babinski Réflexes des membres augmentés ou diminués Spasticité
Signes sensitifs	Diminution de la sensibilité superficielle Diminution de la sensibilité profonde
Signes extra-pyramidiaux	Rigidité
Signes ophtalmologiques	Viscosité du regard
Autres	Nystagmus horizontal ou vertical Ophtalmoplégie Troubles de la déglutition Troubles sphinctériens

Les **signes anatomo-pathologiques** correspondent à une perte massive de cellules de Purkinje, touchant les hémisphères et le vermis, associée à une perte plus modérée de neurones au niveau de l'olive inférieure.

### **b. SCA7 (type II) (tab. 8)**

Le gène incriminé est situé sur le chromosome 3. Le gène code une protéine nommée Ataxine 7 dont la fonction est inconnue. La maladie est associée à une répétition de triplet CAG ayant pour conséquence une répétition de glutamine dans l'ataxine 7.

L'apparition des premiers signes de la maladie se fait en moyenne à 29 +/- 16 ans. Un phénomène d'anticipation a été mis en évidence.

Les premiers signes peuvent être un syndrome cérébelleux ou une atteinte visuelle, ou les deux.

**Tableau 8 : Symptômes liés à une mutation SCA 7**  
 (d'après TRAN, 1999, modifié)

Signes cérébelleux	Ataxie axiale Ataxie des membres Dysarthrie
Signes pyramidaux	Signe de Babinski Réflexes des membres augmentés Clonus Spasticité
Signes sensitifs	Diminution de la sensibilité profonde
Signes extra-pyramidaux	Dystonie
Signes ophtalmologiques	Viscosité du regard Ophtalmoplégie supra-nucléaire Baisse acuité visuelle / cécité Atrophie optique Rétinite pigmentaire
Autres	Amyotrophie Hypoacusie Troubles de la déglutition Troubles sphinctériens Détérioration intellectuelle

Les **signes anatomo-pathologiques** sont les suivants :

- Perte de cellules de Purkinje et de cellules granuleuses au niveau du cortex et des noyaux du cervelet,
- Atteinte du tronc cérébral notamment de l'olive bulbaire,
- Inclusion neuronales intranucléaires
- Dégénérescence rétinienne

## **2 - Les ataxies cérébelleuses autosomiques récessives**

Les ataxies cérébelleuses autosomiques récessives sont un groupe hétérogène de troubles neurologiques qui touchent le système nerveux central et périphérique et parfois d'autres systèmes ou organes. Leur apparition est en général précoce (avant 20 ans). On peut distinguer 4 groupes :

### **2.1 les ataxies cérébelleuses autosomiques récessives congénitales :**

Ce sont des anomalies du développement comme des dysgénésies ou des agénésies du vermis des hémisphères cérébelleux ou d'une partie du tronc cérébral.

### **2.2 les ataxies cérébelleuses autosomiques récessives métaboliques :**

#### **a. l'abétalipoprotéinémie**

Elle associe l'ataxie à une surdité, des troubles sensitifs, une aréflexie et un retard mental ou psychomoteur.

### b. le syndrome Cockayne de type 1

Le gène en cause est situé sur le chromosome 5 ; ce syndrome se caractérise par un retard mental progressif, un déséquilibre lors de la marche, une hydrocéphalie, une atrophie optique, une photosensibilité et de l'hypertension.

Ce syndrome peut être associé à un xeroderma pigmentosum (cf. infra).

### c. le xeroderma pigmentosum

Ce syndrome clinique correspond à de nombreux génotypes différents. Six loci peuvent être incriminés et trois de ces loci sont associés au syndrome de Cockayne (cf. supra). Ce syndrome se caractérise par des symptômes neurologiques variables (ataxie, spasticité, retard mental progressif), une photosensibilité dermatologique, des cancers de la peau d'apparition précoce, une télangiectasie et des anomalies ophtalmologiques.

## **2.3 les ataxies cérébelleuses autosomiques récessives par défaut de réparation de l'ADN :**

On peut citer par exemple l'ataxie télangiectasie, qui associe un déficit immunitaire mixte sévère à une ataxie cérébelleuse progressive.

## **2.4 les ataxies cérébelleuses autosomiques récessives progressives :**

### a. L'ataxie de Friedreich

C'est l'ataxie cérébelleuse héréditaire de l'Homme la plus fréquente.

Le gène incriminé est situé sur le chromosome 9. La mutation correspond à une répétition de triplet GAA et code une protéine nommée Frataxine qui intervient dans le transport du fer au sein des mitochondries.

Il existe 3 formes phénotypiques distinctes :

- la forme classique de l'ataxie de Friedreich, avec une apparition des symptômes à 15,5 +/- 8 ans,
- la forme avec conservation des réflexes, avec une apparition des symptômes à 16,5 +/- 7,5 ans,
- la forme d'apparition tardive, avec une apparition des symptômes à 37,2 +/- 4,4 ans.

Le premier signe est une ataxie avec instabilité à la marche, chutes, démarche ébrieuse et dysmétrie (tab. 9).

**Tableau 9 : Symptômes de l'ataxie de Friedreich**  
 (d'après TRAN, 1999, modifié)

Signes cérébelleux	Ataxie axiale Ataxie des membres Dysarthrie
Signes Pyramidaux	Signe de Babinski Réflexes des membres inférieurs absents
Signes sensitifs	Diminution de la sensibilité profonde
Signes ophtalmologiques	Baisse acuité visuelle / cécité Poursuite oculaire saccadique Atrophie optique
Autres	Cardiomyopathie Scoliose Pied creux Déficit moteur Nystagmus horizontal Amyotrophie Diabète Troubles de la déglutition Troubles sphinctériens

Il existe une corrélation entre certains signes et la durée de la maladie. La dysarthrie, la diminution de la sensibilité vibratoire, la perte d'audition, la baisse d'acuité visuelle, les troubles sphinctériens et de la déglutition sont des signes tardifs.

Les **signes anatomo-pathologiques** sont les suivants :

- Cervelet : perte des cellules de Purkinje dans le noyau dentelé
- Moelle épinière : pertes de neurones importante au niveau de la colonne de Clarke, atteinte sévère des cordons postérieurs,
- Faisceaux : atteinte sévère des faisceaux graciles, spino-cérébelleux et pyramidaux.

#### b. L'ataxie héréditaire avec déficit en vitamine E

D'après CAVALIER (1997), le gène incriminé est situé sur le chromosome 8. Il peut présenter différentes mutations et code pour la protéine de transport de l'a-tocophérol (la forme active de la vitamine E).

La **similitude phénotypique avec l'ataxie de Friedreich est grande**. Cependant, dans l'ataxie héréditaire avec déficit en vitamine E, les **atteintes cardiaques sont plus rares** que dans l'ataxie de Friedreich et les individus atteints peuvent présenter des **dystonies** et des **tremblements de la tête**.

## **D - Les modèles murins d'ataxie cérébelleuse**

Les souris mutantes présentant des lésions cérébelleuses nous proposent des modèles expérimentaux intéressants de troubles cérébelleux héréditaires. Ces modèles murins nous permettent une meilleure compréhension des mécanismes d'histogenèse corticaux, des formations des connexions synaptiques et des processus neurodégénératifs. Les 6 modèles murins les plus répandus sont décrits ci-dessous (TRIARHOU, 1997).

### **1 – La souche mutante Lurcher (LC)**

La mutation LC est dominante et localisée sur le chromosome 6. Le développement du cervelet est normal mais une perte des cellules de Purkinje est observée à partir du 4<sup>ème</sup> jour de vie, puis continue pendant toute la vie de l'animal. Avant leur dégénérescence, les cellules de Purkinje ont des dendrites primaires surreméraires, des axones arrondis et des agrégats périnucléaires de chromatine. Chez l'adulte LC, on observe aussi une perte des cellules granulées. La couche moléculaire présente une perte des fibres parallèles. L'olive inférieure subit une atrophie progressive (elle est normale à la naissance).

Les études menées tendent à prouver que la lésion initiale est la perte des cellules de Purkinje, la perte des cellules granulées et des cellules de l'olive n'étant que des conséquences de cette lésion initiale. Cependant, l'explication cellulaire de la disparition des cellules de Purkinje est incomplète.

### **2 – La souche mutante Nervous (NR)**

Cette mutation autosomique récessive atteint les cellules de Purkinje, les neurones du noyau cochléaire dorsal et les photorécepteurs rétiniens. Après un développement normal, on observe une dégénérescence des cellules de Purkinje (dans les hémisphères et le vermis) et des photorécepteurs rétiniens. On observe aussi secondairement une dépopulation de la couche moléculaire ; la couche des grains reste intacte.

L'explication histopathologique correspond à une anomalie mitochondriale des cellules de Purkinje : ces mitochondries, anormalement arrondies, ne vont pas migrer dans le faisceau dendritique.

### **3 – La souche mutante Purkinje Cell Degeneration (PCD)**

L'allèle PCD est récessif. Les mutants PCD présentent une dégénérescence rapide des cellules de Purkinje. La dégénérescence de ces cellules est précédée par une rétention anormale de polyribosomes. On observe aussi une dégénérescence des photorécepteurs rétiniens, des cellules olfactives et des neurones thalamiques. La dégénérescence des cellules de Purkinje conduit à une perte des afférences présynaptiques des noyaux cérébelleux profonds : on a donc une atrophie progressive du noyau latéral, du noyau interposé et du noyau médial. La perte des cellules de Purkinje prive les neurones de l'olive inférieure de leur cible postsynaptique : on a donc aussi une perte neuronale au sein de l'olive.

L'action du gène mutant est intrinsèque à la cellule de Purkinje.

## **4 – La souche mutante Reeler (RL)**

Chez ces souris mutantes, on observe une anomalie de positionnement des neurones dans le cervelet et dans le noyau du nerf facial. Ces souris présentent aussi une altération de l'immunité cellulaire. Les anomalies du cervelet sont présentes avant la naissance. Les cellules de Purkinje sont en position ectopique, elles sont pour la plupart dans la couche des grains. La taille du cervelet est diminuée, et la couche des grains est amincie.

## **5 – La souche mutante Staggerer (SG)**

Cette mutation est autosomique récessive. Cependant, certaines anomalies sont observées chez les individus hétérozygotes. Chez l'homozygote SG/SG, les cellules de Purkinje sont en quantité diminuée, elles présentent des anomalies dendritiques, d'où une incapacité à former des synapses avec les fibres parallèles. Les cellules granulées dégénèrent progressivement. Chez les individus hétérozygotes, on observe une mort neuronale touchant les cellules de Purkinje plus précocement que chez un individu homozygote sauvage. Il semble que la mutation agisse de manière intrinsèque dans les cellules de Purkinje.

## **6 – La souche mutante Weaver (WV)**

C'est une mutation autosomique dominante à pénétrance incomplète. La quantité des cellules de Purkinje est diminuée chez les hétérozygotes et chez les homozygotes. Chez les homozygotes, on trouve des cellules de Purkinje en position ectopique, avec une organisation dendritique anarchique. Les individus homozygotes WV/WV ont le cervelet atrophié. Chez ces adultes, les cellules granulées ont disparu sauf dans les portions latérales des hémisphères et dans la zone paraflocculaire. Les individus hétérozygotes ont une diminution du taux de migration des cellules granulées et une perte importante de ces mêmes cellules.

## **II - Etude rétrospective chez le Stafforshire terrier américain**

### **A - Matériel et méthodes**

#### **1 – Animaux**

Les chiens malades ont subi des examens clinique et neurologique. En questionnant les propriétaires, nous avons tenté d'estimer l'âge de chaque animal au moment de l'apparition des premiers symptômes. Lorsque cela a été possible, les animaux ont été suivis grâce à de nouvelles consultations ou par des contacts téléphoniques.

Afin d'étudier l'évolution de la maladie en fonction du temps, nous avons classé les différents examens neurologiques en 4 :

- le groupe 1 concerne les animaux atteints depuis moins de 6 mois ( $\leq 0.5$  an)
- le groupe 2 concerne les animaux atteints depuis plus de 6 mois et moins d'un an ( $> 0.5$  an et  $\leq 1$  an)
- le groupe 3 concerne les animaux atteints depuis plus d'un an et moins de 2 ans ( $> 1$  an et  $\leq 2$  ans)
- le groupe 4 concerne les animaux atteints depuis plus de 2 ans ( $> 2$  ans).

Les pedigree des animaux malades ont été obtenus si possible. Les propriétaires des chiens frères et sœurs de portée des animaux de notre étude ont été contactés afin de constituer des familles nucléaires avec le statut clinique de tous les membres. Les coordonnées de ces propriétaires nous ont été fournies avec l'aide du club de la race et de la Société Centrale Canine. Ces familles nucléaires ont subi une analyse génétique mendélienne (RUVINSKY et SAMPSON, 2001).

#### **2 – Examens complémentaires**

Avec l'accord des propriétaires, un scanner de l'encéphale, une imagerie par résonance magnétique (IRM) de l'encéphale et une ponction de Liquide Céphalo-Rachidien (LCR) ont été réalisés.

Les examens d'imagerie ont été réalisés sous anesthésie générale. L'induction anesthésique a été faite avec du propofol par voie intra-veineuse. Les chiens ont été ensuite intubés et ont reçu un mélange d'oxygène et d'isoflurane par voie gazeuse pendant la durée de l'examen d'imagerie. Pour l'IRM, l'animal a été placé en décubitus dorsal, les membres thoraciques tirés vers l'arrière. En pondération T1, le temps de répétition TR était de 500 ms ; le temps d'écho TE de 20 ms. En pondération T2, le temps de répétition TR était de 2000 ms ; le temps d'écho TE de 100 ms. En pondération de densité de proton, le temps de répétition TR était de 2000 ms ; le temps d'écho TE de 20 ms. Des coupes transversales et sagittales ont été réalisées. La taille de la matrice était de 256 sur 256 (BOUDONNAT, 2002).

La ponction de LCR a été en général pratiquée le même jour que l'examen d'imagerie, profitant ainsi de la même anesthésie. Les analyses de routine ont été pratiquées sur ce LCR : mesure du taux de protéine et de la cellularité. La mesure du

taux de protéine a été réalisée par le laboratoire de l'ENVA et la cellularité effectuée par un laboratoire privé.

### **3 – Histologie**

Pour les euthanasies, les chiens ont reçu une dose létale de pentobarbital par voie intra-veineuse. Un chien seulement a subi des analyses histologiques. L'encéphale et le cervelet ont été prélevés, pesés et conservés dans du formol. Après fixation, les prélèvements ont été coupés en tranches et fixés dans de la paraffine.

Des microsections ont été réalisées et colorées par de l'hématoxyline, de l'éosine et du bodian luxol.

D'autres microsections ont été colorées par immuno-histochimie avec des protéines GFA (glial fibrillary acidic). Pour cela, les échantillons ont été dégraissés par passage dans du xylène puis dans des solutions d'alcool à concentrations décroissantes. L'activité peroxyde endogène a été annulée par une incubation de 10 minutes dans 3% de peroxyde d'hydrogène. Une inactivation des protéines a ensuite été réalisée grâce à du sérum bovin à 10% (bovine serum albumine) pendant 30 minutes. Après cela, des anti-corps de lapin, polyclonaux et anti-caprins, ont été appliqués à une concentration de 1/300 pendant 30 minutes, à température ambiante. Après rinçage, d'autres anti-corps, caprins et anti-murins, ont été appliqués 20 minutes à température ambiante. Après un nouveau rinçage, la streptavidine peroxydase a été appliquée pendant 20 minutes. Le dernier rinçage a été effectué avec de l'acide di-amino-benzoïque.

## **B - Résultats et discussion**

### **1 – Population et mode de transmission**

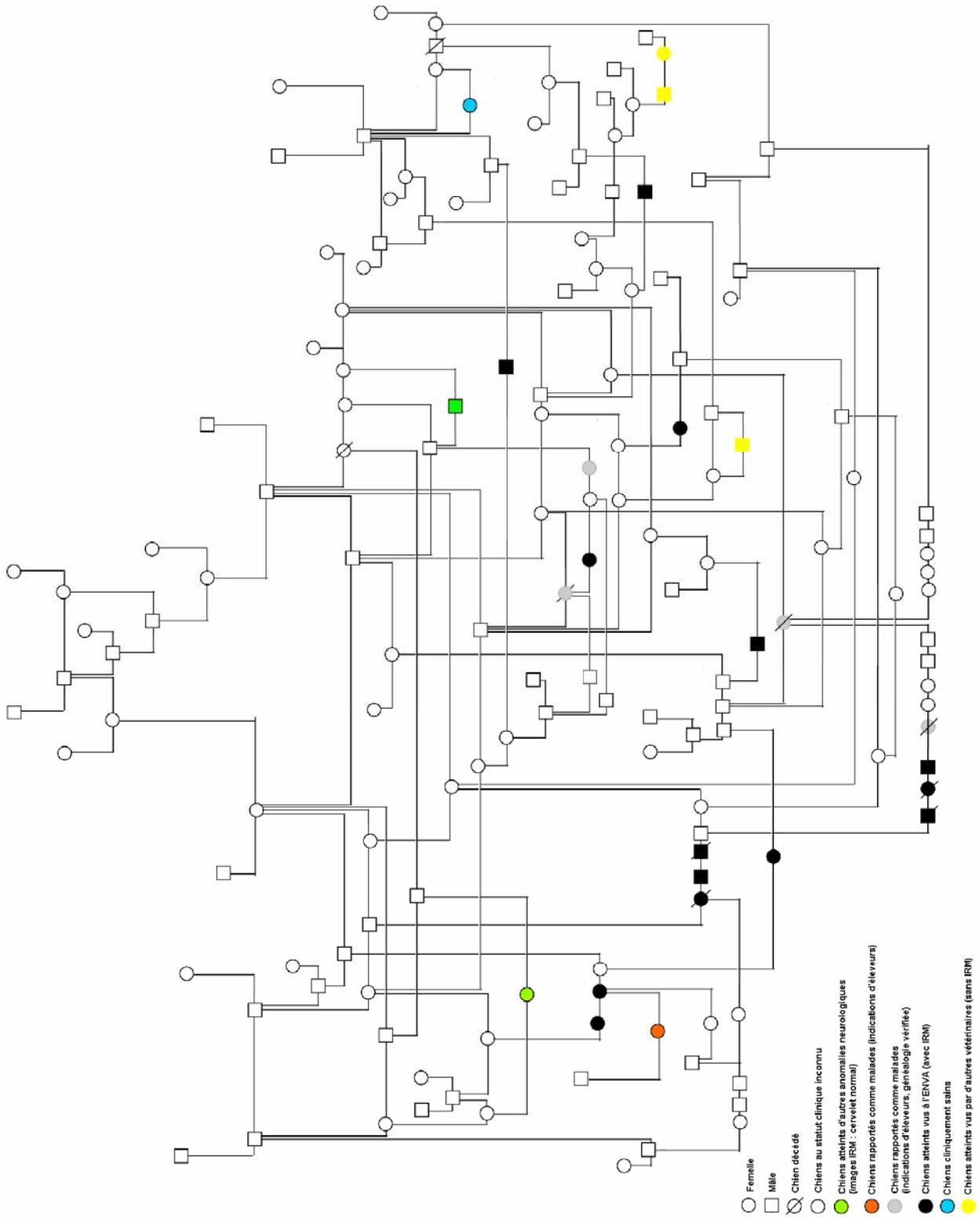
39 chiens ont été présentés à la consultation de neurologie de l'école nationale vétérinaire d'Alfort pour une ataxie cérébelleuse progressive. Quatre autres chiens ont été vus par des confrères en dehors de l'école pour les mêmes symptômes. **Notre étude regroupe donc 43 chiens malades** (cf. tab. 10). Quatre des 43 chiens atteints ont subi un nouvel examen neurologique environ un an après le premier. Tous ces chiens étaient âgés de 3 à 7,5 ans. Quatre de ces 43 chiens avaient des âges indéterminés.

15 chiens asymptomatiques ont été vus à la consultation de neurologie. Ils étaient âgés de 3 mois à 8,5 ans. Un de ces 15 chiens asymptomatiques avait un âge indéterminé.

**Les chiens des deux sexes sont touchés**, avec un ratio d'1 femelle pour 1,4 mâle. OLBY *et al.* (2003) rapportent un ratio très proche (1 femelle pour 1,4 mâle).

19 des 43 chiens malades avaient des ascendants connus (Inscription au Livre des Origines Françaises) et communes. Le degré de parenté entre les différents individus malades de notre étude est élevé (cf. figure 7).

**Figure 7 : Pedigree d'une partie des chiens de notre étude**



Nous sommes parvenus à constituer 8 familles nucléaires pour lesquelles nous connaissons le statut clinique de tous les membres (fig. 8). En effet, les individus sains ont tous plus de 7 ans et aucun animal de notre étude n'a déclaré la maladie après 6,5 ans. Nous pouvons donc considérer comme sains tous les animaux de plus de 7 ans qui n'ont pas déclaré la maladie.

Dans le cadre d'une transmission plurifactorielle, nous aurions eu beaucoup moins d'individus malades.

Dans les familles 5, 6 et 7, nous avons des parents phénotypiquement sains qui donnent naissance à des individus atteints. Cela nous permet d'éliminer l'hypothèse d'une transmission autosomique dominante. De plus, dans les familles 6 et 8, nous avons des individus malades (individus AX et BQ) qui donnent naissance à des portées indemnes. On peut supposer qu'avec 14 descendants en tout, on aurait obtenu quelques-uns des chiots malades si le mode de transmission avait été dominant à pénétrance incomplète. Ce n'est pas le cas, on élimine donc l'hypothèse du transmission dominante à pénétrance incomplète.

Dans le cadre d'une transmission dominante liée au chromosome X, un mâle atteint transmet la maladie à tous ses descendantes femelles. Or, dans la famille 4, le mâle AA engendre 3 descendantes saines (AD, AF et AG). Nous réfutons donc l'hypothèse d'une transmission dominante liée au chromosome X.

Dans le cadre d'une transmission récessive liée au chromosome X, une femelle atteinte transmet la maladie à tous ses descendants mâles. Dans les familles 1, 2, 6 et 8, nous avons une mère touchée par la maladie dont les descendants mâles ne sont pas tous malades. Nous réfutons donc l'hypothèse d'une transmission récessive liée au chromosome X.

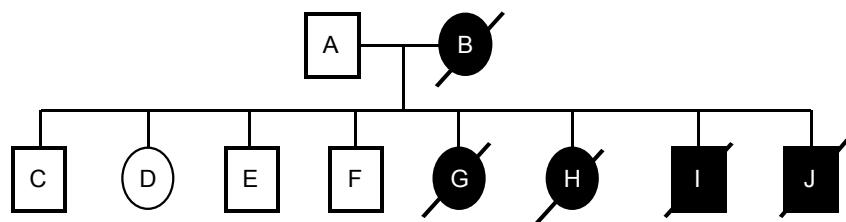
Dans le cas d'une maladie à transmission mitochondriale, la transmission ne se fait que par les femelles. Ce n'est pas le cas dans la famille 4 ; nous réfutons donc l'hypothèse d'une transmission mitochondriale.

Il ne nous reste plus que l'hypothèse d'une transmission autosomique récessive qui corrobore tout à fait avec les pedigree obtenus. Ainsi, les individus malades sont homozygotes pour l'allèle muté. Un individu phénotypiquement sain peut être homozygote pour l'allèle sauvage ou hétérozygote. Les hétérozygotes (porteurs sains) sont cliniquement sains mais peuvent transmettre la maladie à leur descendance si le croisement se fait avec un autre porteur sain ou un malade. Dans nos familles nucléaires, les individus A, K, T, AB, AH, AJ, AR, AS, BH, BI et BP sont vraisemblablement des porteurs sains puisqu'ils engendrent des malades et sont cliniquement sains.

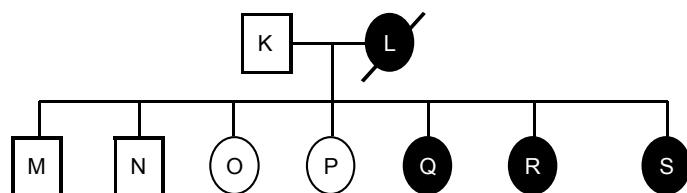
OLBY et al. (2003) aboutissent à la même conclusion (transmission autosomique récessive). De plus, ils estiment à 39% la fréquence de l'allèle délétère au sein de leur pedigree. Ils évaluent la prévalence de la maladie à 1 chien Staffordshire terrier américain sur 400. Pour cela, ils ont comparé le nombre de chiens malades nés sur une période donnée au nombre de naissance totale de chiens Staffordshire terriers américains pendant cette même période. Mais cette prévalence est probablement sous estimée puisque tous les chiens malades n'ont probablement pas été recensés.

Figure 8 : Familles nucléaires avec statut cliniques de chaque membre (partie 1/2)

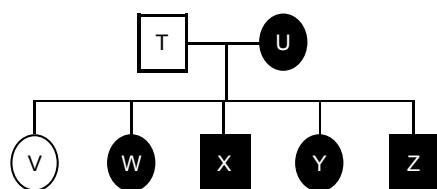
Famille N° 1



Famille N° 2



Famille N° 3



Famille N° 4

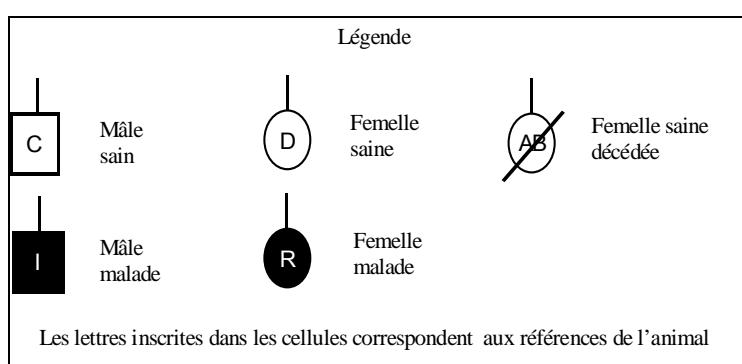
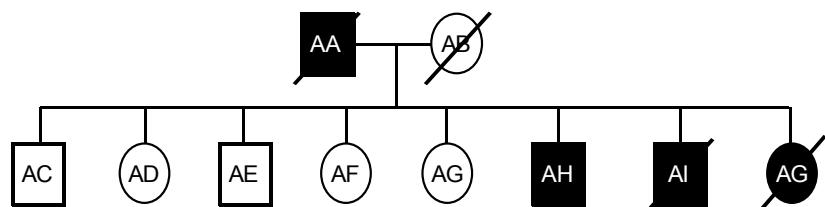
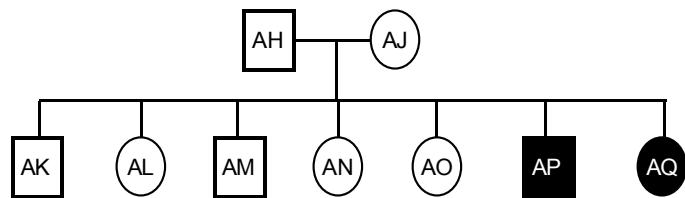
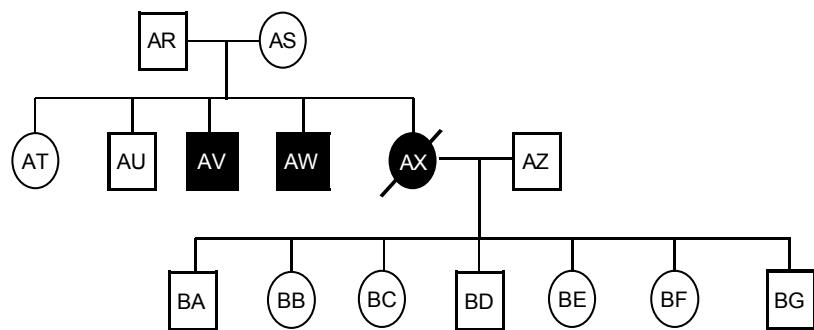


Figure 8 : Familles nucléaires avec statut cliniques de chaque membre (partie 2/2)

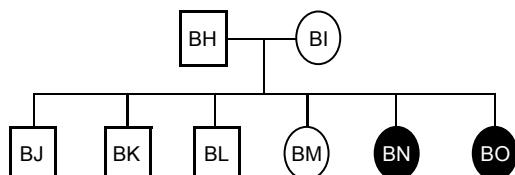
Famille N° 5



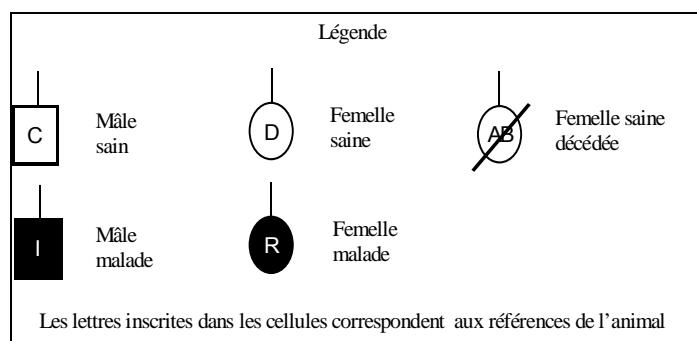
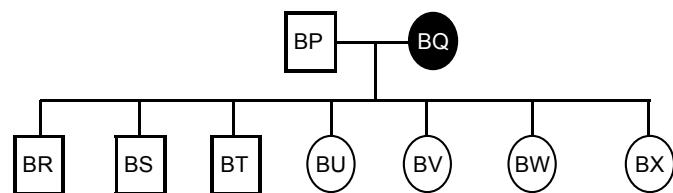
Famille N° 6



Famille N° 7



Famille N° 8



## **2 - Signes cliniques**

L'ensemble des informations cliniques des animaux de notre étude est présenté dans le tableau 10.

**L'âge moyen d'apparition** des premiers symptômes est de **3,7 ans**, avec des extrêmes à 1 an et à 6,5 ans. 82% des chiens de notre étude, soit 32 chiens sur 39, ont présenté les premiers signes entre 2 et 5 ans. L'âge d'apparition moyen est le même quelque soit le sexe du chien (3,6 pour les femelles et 3,7 pour les mâles). Ces moyennes sont en accord avec les observations faites par HANZLICEK *et al.* (2003) et SPECIALE et DELAHUNTA (2003).

L'apparition de la maladie étant insidieuse, l'attention du propriétaire est déterminante dans l'âge de détection. En effet, certains propriétaires, avertis de l'existence de cette maladie, ont été très attentifs et ont consulté dès les premiers signes. D'autres, moins avertis ou attentifs, se sont inquiétés plus tard de la 'maladresse' de leur chien.

Le premier signe observé par les propriétaires est en général une maladresse, voire une anomalie de la démarche dans certaines situations difficiles, comme la montée de marches ou des demi-tours brusques. L'examen clinique général de tous les chiens était normal, ou mettait en évidence des anomalies sans rapports avec notre étude (maladies dermatologiques, cardiaques, etc.).

Les 43 animaux atteints de notre étude présentaient tous une **ataxie hypermétrique**. Nous avons distingué 3 stades d'ataxie :

- l'ataxie de stade 1 (ataxie +), mise en évidence seulement lors de situations difficiles (montée des marches), la démarche est normale le reste du temps, présente dans 42% des cas.
- l'ataxie de stade 2 (ataxie ++), visible lorsque l'animal n'est pas en situation particulière (marche en ligne droite, terrain plat), présente dans 37% des cas.
- l'ataxie de stade 3 (ataxie +++), qui entraîne des chutes fréquentes et contrecarre la mobilité de l'animal, présente dans 21% des cas.

L'**astasie** a aussi été observée, mais de façon moins systématique, dans 58% des cas, avec une augmentation du polygone de sustentation (Fig. 9). Un **nystagmus vertical provoqué par l'hyperextension du cou** était fréquent, présent dans 88% des cas.

Les animaux atteints pouvaient avoir la **tête penchée** consécutivement à droite ou à gauche. Ce symptôme est transitoire. Il était présent chez 35% des chiens de notre étude. Une **diminution ou une perte de la réponse de clignement à la menace** a été observée dans 21% des cas. Ce symptôme a été rapporté alors que la vue et la motricité faciale des animaux étaient correctes.

Quatre des 43 animaux de notre étude (soit 9%) ont présenté des **tremblements intentionnels**, surtout au niveau de la tête. Notons qu'il est parfois difficile de distinguer des tremblements liés à l'astasie de tremblements intentionnels.

La chienne malade observée par SPECIALE et DELAHUNTA (2003) présentait globalement la même expression clinique. Les différences sont les suivantes : pas d'hypermétrie, ni de tremblement intentionnel ; la réponse à la menace était normale ; le nystagmus provoqué pouvait être vertical ou horizontal.

Les trois chiens malades étudiés par HANZLICEK *et al.* (2003) présentaient les mêmes symptômes que ceux de notre étude mais une raideur des membres était observée. Chez ces 3 animaux, le nystagmus pouvait être vertical ou horizontal.

OLBY *et al.* (2003) décrivent les mêmes symptômes, avec la seule différence que le nystagmus pouvait être rotatoire, horizontal ou vertical.

Figure 9 : Chien présentant une augmentation du polygone de sustentation



Source : S. Blot

Tableau 10 : Données cliniques et examens neurologiques des animaux de notre étude (partie 1/2)

Chien n°	sexe	date de naissance	age lors apparition 1 <sup>ers</sup> symptômes (année)	age lors 1 <sup>ère</sup> consultation (diagnostic) (année)	durée évolution des symptômes (années)	signes cliniques						
						Ataxie	astasie	nystagmus vertical provoqué	tremblements intentionnels	tête penchée	diminution clignement menace	proprioception
1	m	03/07/98	2,5	3,5	1	++	1	1	0	0	0	N
1					1,8	++	1	1	0	1	0	N
2	f	03/07/98	2,5	4,5	2	++	1	1	0	1	0	N
3	f	14/04/97	2	4,5	2,5	+++	1	1	0	0	1	N
4	f	17/10/96	?	5,3	?	+	1	1	0	0	0	N
5	f	25/06/96	3	5,7	2,7	+++	1	1	1	0	1	N
5					3,7	+++	1	1	1	0	1	diminuée post
6	m	03/07/98	2,5	3,5	1	++	1	1	0	0	0	N
7	m	25/06/96	2	4	2	+++	1	1	0	0	1	N
8	m	12/09/95	?	6,6	?	++	1	1	0	0	0	N
9	m	14/01/99	3	3,3	0,3	+	0	0	0	0	0	N
10	m	14/01/99	3	3,3	0,3	+	0	0	0	0	0	N
11	f	27/10/96	4,6	5,6	1	+	0	1	0	0	0	N
12*	f	?/11/96	?	5	?	++	1	0	0	0	0	N
13*	f	20/02/95	5	7	2	+	1	1	0	0	0	N
14	m	26/12/97	4	4,25	0,25	+	0	1	0	1	0	N
14					1,6	+	1	1	0	1	0	N
15	m	25/06/96	3	4,5	1,5	++	1	1	0	0	0	N
16	f	01/01/96	4,8	5	0,2	++	1	0	0	1	0	N
17*	m	15/12/98	3,5	4	0,5	++	0	1	0	0	1	N
18*	f	01/01/97	4	5	1	++	1	1	0	1	0	N
19	f	21/11/98	3	4	1	++	0	1	0	1	0	N
20	f	01/01/96	6	6,7	0,7	+	0	1	0	0	0	N
20					1,7	+	1	1	0	1	0	N

m : mâle

? : informations non disponibles

Ataxie + : Ataxie de stade 1

N : normal

f : femelle

0 : absence du symptôme

Ataxie ++ : Ataxie de stade 2

diminuée post : proprioception diminuée sur les membres postérieurs

\* : animaux non vus à l'ENVA 1 : présence du symptôme

Ataxie +++ : Ataxie de stade 3

Quand le même numéro de chien apparaît plusieurs fois, c'est que cet animal a subi plusieurs examens cliniques à des dates différentes

Tableau 10 : Données cliniques et examens neurologiques des animaux de notre étude (partie 2/2)

Chien n°	sexe	date de naissance	age lors apparition 1 <sup>ers</sup> symptômes (année)	age lors 1 <sup>ère</sup> consultation (diagnostic) (année)	durée évolution des symptômes (années)	signes cliniques						
						Ataxie	astasie	nystagmus vertical provoqué	tremblements intentionnels	tête penchée	diminution clignement menace	proprioception
21	m	?	?	?	?	+	0	1	1	0	0	N
22	m	14/04/97	5	5,5	0,5	+	0	1	0	0	0	N
23	m	15/02/97	5,2	6,2	1	+++	1	1	0	1	0	N
24	m	08/06/95	6,5	7,5	1	+	1	1	0	1	0	N
25	f	14/05/98	3,6	4,6	1	+++	1	1	0	0	1	N
26	m	1999 ?	2	4	2	+++	1	1	0	0	1	diminuée post
27	m	24/07/98	4	4,5	0,5	++	0	1	0	0	0	N
28	m	24/01/00	3	3,5	0,5	+	0	1	0	0	0	N
29	f	18/09/99	3,6	3,9	0,3	+	0	1	0	1	0	N
30	f	15/12/98	4,3	4,6	0,3	+	0	1	0	0	0	N
31	m	17/06/97	3	6	3	+++	1	1	0	1	1	N
32	m	24/06/96	6	7	1	+++	1	1	0	1	0	N
33	f	22/03/99	3,8	4,5	0,7	++	0	1	0	1	0	N
34	f	14/04/97	5,6	5,75	0,15	++	1	1	1	0	0	N
35	m	01/03/98	4,5	5,5	1	++	1	1	1	0	1	diminué post
36	m	07/06/99	3,5	4,3	0,8	+	0	1	0	1	0	N
37	m	12/03/99	3	4,7	1,7	++	1	1	0	1	0	N
38	m	05/12/97	5,5	6,1	0,6	+	1	1	0	0	0	N
39	m	01/06/97	3,5	6,5	3	++	1	1	0	0	0	N
40	m	01/06/99	1	3,5	2,5	+	0	1	0	0	0	N
41	f	05/04/99	3	4,5	1,5	+	0	1	0	0	0	N
42	m	25/01/00	3,5	4	0,5	+	0	1	0	1	0	N
43	m	11/12/96	5,5	7,5	2	+++	1	1	0	1	1	N

m : mâle

? : informations non disponibles

N : normal

f : femelle

0 : absence du symptôme

Ataxie + : Ataxie de stade 1

Ataxie ++ : Ataxie de stade 2

diminuée post : proprioception diminuée sur les membres postérieurs

\* : animaux non vus à l'ENVA 1 : présence du symptôme

Ataxie +++ : Ataxie de stade 3

Quand le même numéro de chien apparaît plusieurs fois, c'est que cet animal a subi plusieurs examens cliniques à des dates différentes

### **3 - Evolution**

Lors de la première consultation, les symptômes évoluaient depuis 1,2 an en moyenne (soit 14 à 15 mois), avec des extrêmes à 2,5 mois et 2,5 ans. Cependant, nombreux de ces chiens avaient déjà été examinés par des confrères en dehors de l'école.

Nous avons classé les différents examens neurologiques en 4 groupes :

- le groupe 1 concerne les 12 animaux atteints depuis moins de 6 mois ( $\leq 0.5$  an) (tab. 11)
- le groupe 2 concerne les 14 animaux atteints depuis plus de 6 mois et moins d'un an ( $> 0.5$  an et  $\leq 1$  an) (tab. 12)
- le groupe 3 concerne les 11 animaux atteints depuis plus d'un an et moins de 2 ans ( $> 1$  an et  $\leq 2$  ans) (tab. 13)
- le groupe 4 concerne les 6 animaux atteints depuis plus de 2 ans ( $> 2$  ans). (tab. 14)

Certains animaux peuvent être classés dans deux groupes s'ils ont été examinés plusieurs fois.

Nous avons observé une corrélation entre la durée de l'évolution de la maladie, d'une part, et l'apparition de certains symptômes (tab. 15).

**L'ataxie subit une évolution en fonction de la durée de la maladie.** Dans le groupe 1 (soit celui des animaux atteints depuis moins de 6 mois), l'ataxie de stade 1 touche 67% des animaux (33% pour le stade 2). La part de l'ataxie de stade 1 diminue progressivement avec la durée d'évolution pour atteindre 17% dans le groupe 4. A l'inverse, l'ataxie de stade 3 est inexiste dans le groupe 1, sa part augmente progressivement et elle devient majoritaire dans le groupe 4 (67%). Ces chiffres retrouvent bien les observations cliniques faites, à savoir que l'ataxie s'aggrave progressivement, passant ainsi d'une ataxie de stade 1 à une ataxie de stade 2, puis stade 3.

**Le nystagmus vertical provoqué est présent en début d'évolution** (groupe 1) dans 75% des cas. C'est donc, après l'ataxie hypermétrie, le symptôme le plus précoce. Il est présent chez 100% des individus évoluant depuis plus de 6 mois (groupes 2, 3 et 4).

Il existe une **forte corrélation entre la durée d'évolution, d'une part, et la présence d'une astasie et la diminution du réflexe du clignement à la menace, d'autre part.** Ces deux symptômes sont rarement présents en début d'évolution (17% pour l'astasie ; 8% pour la diminution du réflexe du clignement à la menace, dans le groupe 1). La fréquence de ces 2 symptômes augmente avec la durée d'évolution. Ainsi, une astasie est observée chez plus de 85% des chiens évoluant depuis plus d'1 an. La diminution du réflexe du clignement à la menace atteint 67% des chiens malades depuis plus de 2 ans. L'astasie et la diminution du réflexe du clignement à la menace semblent donc être des symptômes plutôt tardifs.

Il ne semble pas y avoir de corrélation entre la durée d'évolution et la présence d'une tête penchée. En effet, ce symptôme est présent chez 33% des chiens du groupe 1, puis 50% dans le groupe 2, et 29% du groupe 4.

L'étude des tremblements intentionnels est, elle aussi, difficile, puisque ce symptôme n'est observé que chez 4 chiens. Nous pensons que ce symptôme était

plutôt tardif. Deux des 4 chiens qui le présentent sont en effet atteints depuis plus de 2 ans, mais les 2 autres chiens sont atteints depuis moins d'un an (1 dans le groupe 1, et l'autre dans le groupe 2).

Les 2 animaux présentant un déficit proprioceptif appartiennent respectivement au groupe 2 et au groupe 4. Nous ne pouvons donc pas nous prononcer sur la corrélation entre ce symptôme et la durée d'évolution.

En synthétisant, l'évolution générale de la maladie est la suivante : au début de la maladie, le chien présente une ataxie hypermétrique, surtout lors de situations difficiles. Un nystagmus vertical provoqué est mis en évidence. Alors que l'ataxie s'aggrave et devient évidente lors de la marche en ligne droite, une astasie s'installe. Le chien perd progressivement le réflexe du clignement à la menace. Certains individus malades peuvent avoir la tête penchée. Dans de rares cas, le chien peut présenter des tremblements intentionnels. En fin d'évolution, l'ataxie est telle que les chutes sont fréquentes et la mobilité de l'animal difficile.

La maladie évolue lentement, sur plusieurs mois ou années.

HANZLICEK *et al.* (2003), SPECIALE et DELAHUNTA (2003) et OLBY *et al.* (2003) rapportent eux aussi une aggravation de la maladie suivant le même schéma.

Tableau 11 : Symptômes présentés par les animaux malades depuis moins de 6 mois (groupe 1)

Chien n°	durée évolution des symptômes (années)	signes cliniques						
		Ataxie	astasie	nystagmus vertical provoqué	tremblements intentionnels	tête penchée	diminution clignement menace	proprioception
9	0,3	+	0	0	0	0	0	N
10	0,3	+	0	0	0	0	0	N
14	0,25	+	0	1	0	1	0	N
16	0,2	++	1	0	0	1	0	N
17*	0,5	++	0	1	0	0	1	N
22	0,5	+	0	1	0	0	0	N
27	0,5	++	0	1	0	0	0	N
28	0,5	+	0	1	0	0	0	N
29	0,3	+	0	1	0	1	0	N
31	0,3	+	0	1	0	0	0	N
35	0,15	++	1	1	1	0	0	N
43	0,5	+	0	1	0	1	0	N

\* : animaux non vus à l'ENVA

0 : absence du signe clinique

1 : présence du signe clinique

N : normal

Ataxie + : ataxie de stade 1

Ataxie ++ : ataxie de stade 2

Ataxie +++ : ataxie de stade 3

Tableau 12 : Symptômes présentés par les animaux malades depuis plus de 6 mois et moins d'un an (groupe 2)

Chien n°	durée évolution des symptômes (années)	signes cliniques						
		Ataxie	astasie	nystagmus vertical provoqué	tremblements intentionnels	tête penchée	diminution clignement menace	proprioception
1	1	++	1	1	0	0	0	N
6	1	++	1	1	0	0	0	N
11	1	+	0	1	0	0	0	N
18*	1	++	1	1	0	1	0	N
19	1	++	0	1	0	1	0	N
20	0,7	+	0	1	0	0	0	N
23	1	+++	1	1	0	1	0	N
24	1	+	1	1	0	1	0	N
25	1	+++	1	1	0	0	1	N
33	1	+++	1	1	0	1	0	N
34	0,7	++	0	1	0	1	0	N
36	1	++	1	1	1	0	1	diminué post
37	0,8	+	0	1	0	1	0	N
39	0,8	+	1	1	0	0	0	N

\* : animaux non vus à l'ENVA

0 : absence du signe clinique

1 : présence du signe clinique

N : normal

Ataxie + : ataxie de stade 1

Ataxie ++ : ataxie de stade 2

Ataxie +++ : ataxie de stade 3

Diminué post : diminué sur les membres postérieurs

Tableau 13 : Symptômes présentés par les animaux malades depuis plus d'un an et moins de 2 ans (groupe 3)

Chien n°	durée évolution des symptômes (années)	signes cliniques						
		Ataxie	astasie	nystagmus vertical provoqué	tremblements intentionnels	tête penchée	diminution clignement menace	proprioception
1	1,8	++	1	1	0	1	0	N
2	2	++	1	1	0	1	0	N
7	2	+++	1	1	0	0	1	N
13*	2	+	1	1	0	0	0	N
14	1,6	+	1	1	0	1	0	N
15	1,5	++	1	1	0	0	0	N
20	1,7	+	1	1	0	1	0	N
26	2	+++	1	1	0	0	1	diminuée post
38	1,7	++	1	1	0	1	0	N
42	1,5	+	0	1	0	0	0	N
44	2	+++	1	1	0	1	1	N

\* : animaux non vus à l'ENVA

0 : absence du signe clinique

1 : présence du signe clinique

N : normal

Ataxie + : ataxie de stade 1

Ataxie ++ : ataxie de stade 2

Ataxie +++ : ataxie de stade 3

Diminué post : diminué sur les membres postérieurs

Tableau 14 : Symptômes présentés par les animaux malades depuis plus de 2 ans (groupe 4)

Chien n°	durée évolution des symptômes (années)	signes cliniques						
		Ataxie	astasie	Nystagmus vertical provoqué	tremblements intentionnels	tête penchée	diminution clignement menace	proprioception
3	2,5	+++	1	1	0	0	1	N
5	2,5	+++	1	1	1	0	1	N
5	3,7	+++	1	1	1	0	1	diminuée post
32	3	+++	1	1	0	1	1	N
40	3	++	1	1	0	0	0	N
41	2,5	+	0	1	0	0	0	N

\* : animaux non vus à l'ENVA

Ataxie + : ataxie de stade 1

0 : absence du signe clinique

Ataxie ++ : ataxie de stade 2

1 : présence du signe clinique

Ataxie +++ : ataxie de stade 3

N : normal

Diminué post : diminué sur les membres postérieurs

Tableau 15 : Fréquence des symptômes en fonction des groupes

	Nombre d'individus	Ataxie			Astasie	Nystagmus vertical provoqué	Tête penchée	Diminution du clignement à la menace
		+	++	+++				
Groupe 1	12	67%	33%	0	17%	75%	8%	33%
Groupe 2	14	36%	43%	21%	64%	100%	7%	50%
Groupe 3	11	36%	36%	27%	91%	100%	0	55%
Groupe 4	6	4/6 (17%)	1/6 (17%)	1/6 (67%)	5/6 (83%)	6/6 (100%)	2/6 (33%)	4/6 (67%)

\* : animaux non vus à l'ENVA

Ataxie + : ataxie de stade 1

0 : absence du signe clinique

Ataxie ++ : ataxie de stade 2

1 : présence du signe clinique

Ataxie +++ : ataxie de stade 3

N : normal

Diminué post : diminué sur les membres postérieurs

Dans le groupe 4, du fait du petit nombre d'individus (<10), les fréquences ne peuvent être exprimées en pourcentage. Elles sont exprimées en nombre d'individus sur le nombre total ( 4/6 signifie donc que 4 animaux sur les 6 du groupe sont touchés)

#### 4 - Examens complémentaires

Les conclusions de l'examen clinique sont les suivantes : nous sommes face à un chien adulte présentant une atteinte cérébelleuse chronique, d'apparition progressive et lentement évolutive. Les principales hypothèses diagnostiques sont donc une atteinte dégénérative, tumorale ou inflammatoire (cérébelleuse chronique). L'IRM permet d'exclure une tumeur. L'analyse du LCR exclut l'hypothèse inflammatoire. Notons que l'IRM sans analyse du LCR ne permet pas d'exclure une inflammation car une cérébelleuse peut se manifester par les mêmes signes d'imagerie qu'une atrophie du cervelet. Ainsi, face à une atteinte cérébelleuse chronique et évolutive, il convient de réaliser une IRM de l'encéphale (le scanner n'étant pas l'examen de choix, cf. infra) et une analyse de LCR.

Nous avons réalisé des IRM sur 26 animaux malades. 25 de ces IRM ont confirmé notre hypothèse de dégénérescence cérébelleuse (tab. 16). Notons qu'un chien symptomatique depuis 6 mois ne présentait aucune anomalie du cervelet à l'IRM.

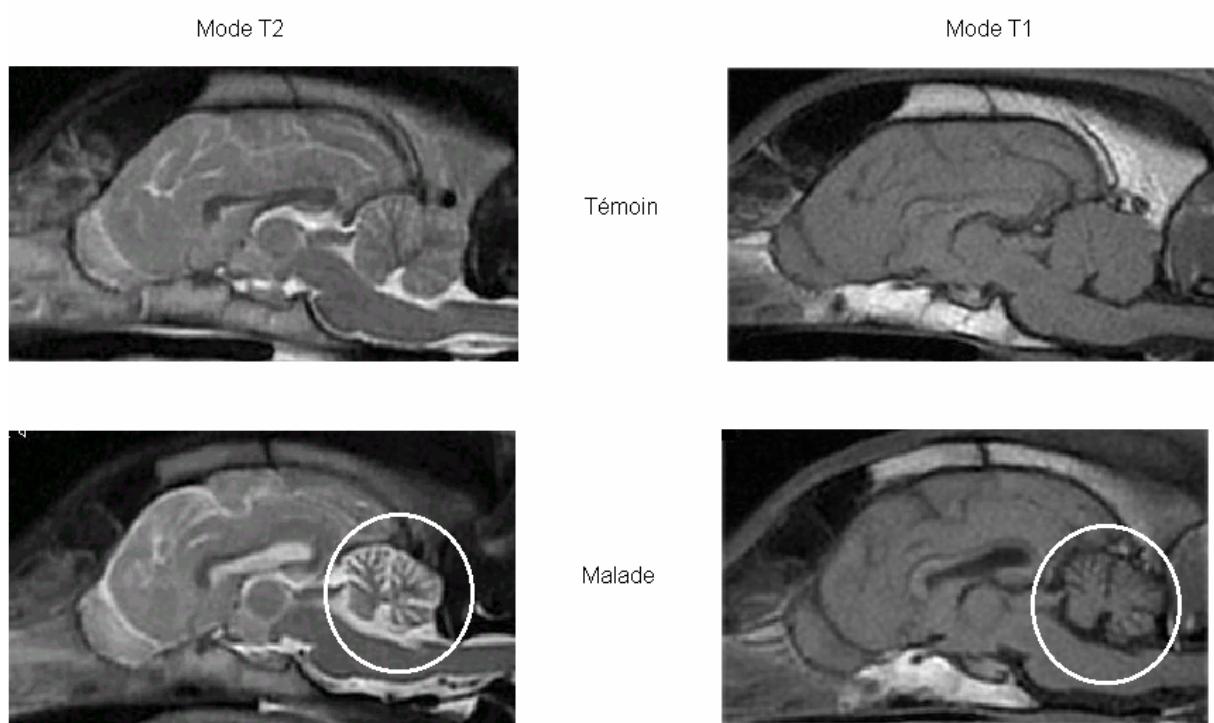
Nous avons pu obtenir un compte rendu précis des images obtenues par IRM pour 19 des 25 dégénérescences cérébelleuses confirmées.

Pour ces 19 IRM positives, 89% ont montré un élargissement des sillons du cervelet, 74% une dilatation ventriculaire et seulement 37% une atrophie du cervelet (diminution de taille au sens strict). **Le signe IRM le plus significatif semble donc être l'élargissement des sillons du cervelet** (fig. 10)

Dans l'étude menée par OLBY *et al.* (2003), les 20 animaux malades ayant subi une IRM présentaient tous une atrophie cérébelleuse. (Un de ces 20 chiens présentait en plus une atrophie cérébrale.) Les auteurs n'évoquent pas de dilatation ventriculaire.

Les analyses de LCR n'ont pas révélé d'anomalie.

Figure 10 : IRM de l'encéphale d'un chien sain et d'un chien malade en mode T2 et T1 (coupe sagittale)



Crédits : centre de radiothérapie -scanner de l'ENVA

On observe ici, chez l'individu malade (en bas), un élargissement marqué des sillons du cervelet représentée par l'augmentation de la quantité de fluide entre les folia (les liquides apparaissent blanc en mode T2 et noir en mode T1).

Les 5 scanners réalisés sur 5 chiens malades n'ont montré aucune anomalie. Un de ces 5 chiens a subi une IRM un an après qui a confirmé la dégénérescence cérébelleuse. **Le scanner n'est pas l'outil d'imagerie le plus fiable pour le cervelet.** En effet, l'épaisseur d'os dans cette région implique une perte d'information importante. Le scanner est en revanche moins coûteux pour les propriétaires et souvent plus disponible en pratique vétérinaire.

OLBY *et al.* (2003) ont pratiqué des scanner sur 4 animaux malades ; ces examens se sont avérés négatifs.

Les animaux des études de HANZLICEK *et al.* (2003) et SPECIALE et DELAHUNTA (2003) n'ont pas subi d'examen d'imagerie.

Les analyses de LCR effectuées sur 13 animaux étaient normales.

**Tableau 16 : Examens complémentaires pratiqués sur les animaux de notre étude**

Chien n°	durée évolution maladie (années)	Scanner		IRM			Ponction de LCR		
		Réalisé	Résultats	Réalisée	atrophie cervelet	dilatation ventriculaire	élargissement des sillons	Réalisée	Résultats
1	1	non		oui	?	?	?	non	
2	2	non		oui	?	?	?	non	
3	2,5	non		oui	?	?	?	non	
4	?	oui	N	non				non	
5	2,7	oui	N	oui	1	0	1	oui	N
6	1	non		oui	?	?	?	non	
7	2	oui	N	non				non	
8	?	non		oui	?	?	?	non	
9	0,3	non		oui	0	0	1	non	
10	0,3	non		oui	0	0	1	non	
11	1	non		oui	0	1	0	oui	N
12*	?	oui	N	non				non	
13*	2	non		non				non	
14	0,25	non		oui	1	0	1	non	
15	1,5	non		non				non	
16	0,2	non		non				oui	N
17*	0,5	non		non				non	
18*	1	non		non				non	
19	1	non		non				non	
20	0,7	non		non				non	
21	?	non		oui	1	0	1	non	
22	0,5	non		oui	0	1	1	oui	N
23	1	non		oui	0	1	1	non	
24	1	non		non				non	
25	1	oui	N	non				non	
26	2	non		oui	0	1	1	non	
27	0,5	non		non				oui	N
28	0,5	non		oui	1	1	1	oui	N
29	0,3	non		oui	0	1	1	non	
30	0,3	non		oui	0	1	1	non	
31	3	non		non				non	
32	1	non		oui	1	1	1	oui	N
33	0,7	non		oui	1	1	1	non	
34	0,15	non		oui	1	0	1	oui	N
35	1	non		oui	0	1	1	oui	N
36	0,8	non		non				non	
37	1,7	non		oui	0	1	1	oui	N
38	0,6	non		non				oui	N
39	3	non		oui	1	1	1	oui	N
40	2,5	non		non				non	
41	1,5	non		oui	0	1	1	oui	N
42	0,5	non		oui	0	0	0	oui	N
43	2	non		non				non	

0 : absence du signe

N : normal

1 : présence du signe

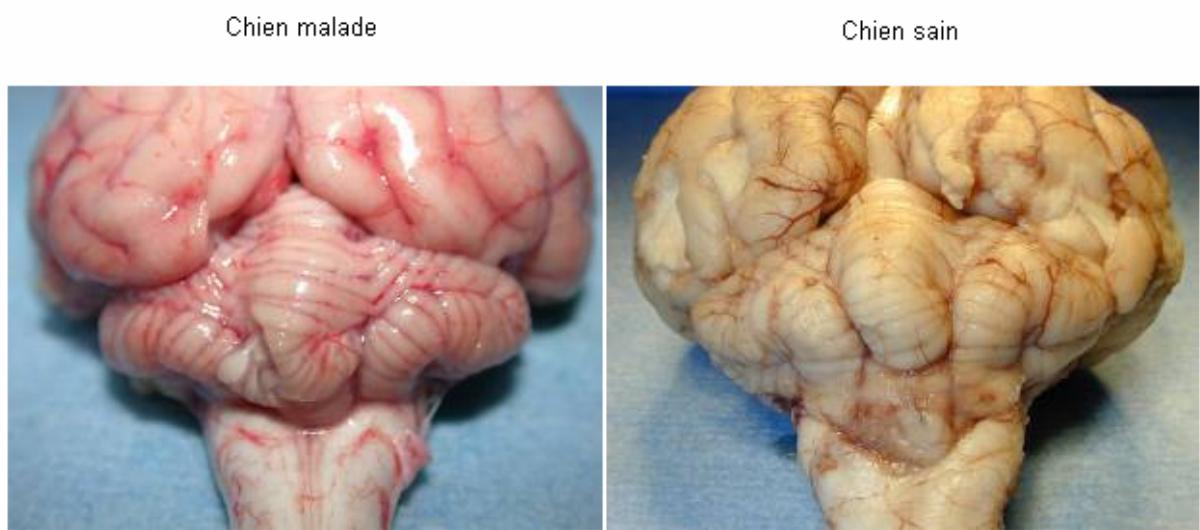
? : information non disponible

\* : animaux non vus à l'ENVA

## **5 - Histologie**

Seul un chien de notre étude a subi une autopsie. A l'examen macroscopique, il existe une évidente **atrophie du cervelet** (12 g) alors que le reste de l'encéphale pèse 95 g. Cette atrophie prédomine assez nettement au niveau du **vermis** et s'étend aux **lamelles dorsales des hémisphères cérébelleux** et ce de façon **symétrique** (fig. 11).

Figure 11 : Images macroscopiques de cervelets d'un individu sain et d'un individu malade



Source : S. Blot

A l'examen microscopique il existe une **atrophie cérébelleuse corticale** se traduisant par une **atteinte prédominante des cellules de Purkinje** qui ont presque totalement disparu et sont remplacées par une **prolifération de la glie de Bergmann**. Certaines cellules sont en situation ectopiques dans la couche des grains et d'autres ont un aspect anormal (gonflées avec des vacuoles claires). Ces observations sont retrouvés dans les trois autres études (HANZLICEK et al. (2003), OLBY et al. (2003) et SPECIALE et DELAHUNTA (2003)).

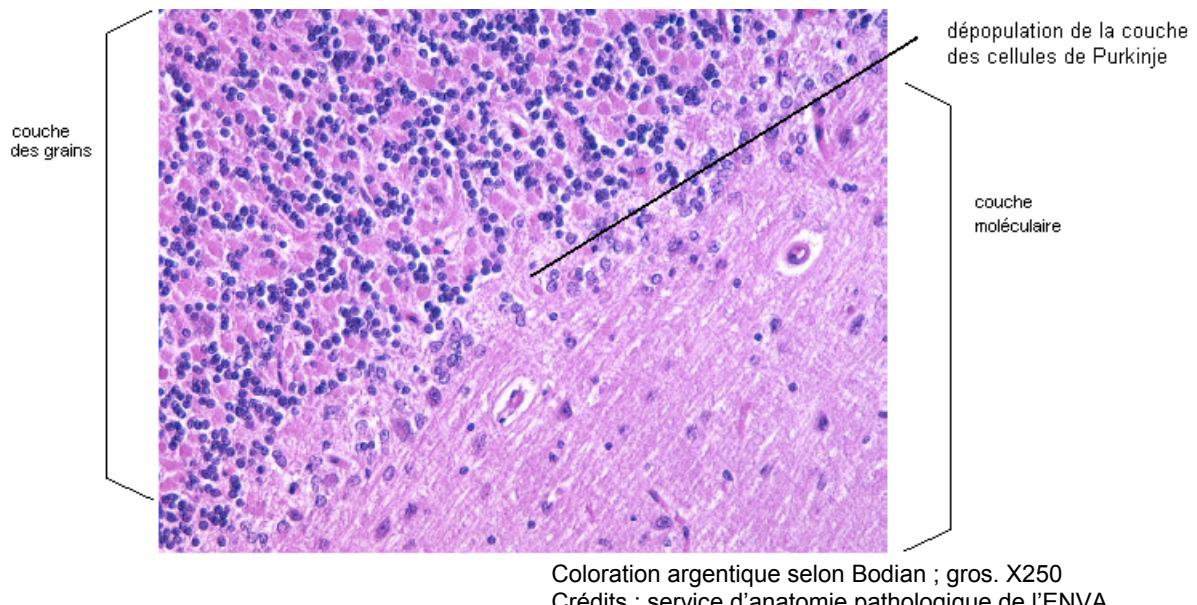
Sur les lames colorées au Luxol comme sur celles au PAS, il y a une surcharge certaine des cellules de Purkinje en une substance qui ressemble à de la lipofuscine. HANZLICEK et al. (2003), OLBY et al. (2003) et SPECIALE et DELAHUNTA (2003) n'observent pas d'accumulation anormale. La coloration de Bodian montre la dépopulation en cellules de Purkinje avec des anomalies des prolongements axonaux en "torpedo" et des paniers vides, la surcharge en matériel lipidique avec des neurones utriculaires et des macrophages contenant cette substance, et enfin la gliose astrocytaire dans la couche des cellules de Purkinje, un peu dans celle des grains et aussi dans l'album.

La couche des grains est presque normale mais il existe une **gliose sévère de la couche moléculaire**. HANZLICEK et al. (2003), OLBY et al. (2003) et SPECIALE et DELAHUNTA (2003) rapportent un amincissement de couche moléculaire et de la couche des grains.

Il y a une petite perte neuronale et une gliose dans l'olive bulbaire et une gliose du manteau du noyau dentelé mais les cellules de ce noyau semblent normales. Il y a aussi une discrète gliose des fibres ponto-cérébelleuses.

Les hémisphères cérébraux sont normaux.

Figure 12 : Histologie d'un individu malade



La principale originalité de notre analyse histologique réside donc en la découverte de cette surcharge de nature inconnue (proche de la lipofuscine) observée dans les cellules de Purkinje. Il reste à déterminer la nature précise de cette surcharge. De plus, nous ne savons pas si cette surcharge est la cause de l'abiotrophie ou juste un signe de vieillissement cellulaire précoce. Enfin, rappelons que ces observations ne concernent qu'un seul animal ; il est donc tout à fait possible d'être face à un cas atypique.

## **C – Perspective de caractérisation moléculaire de la maladie**

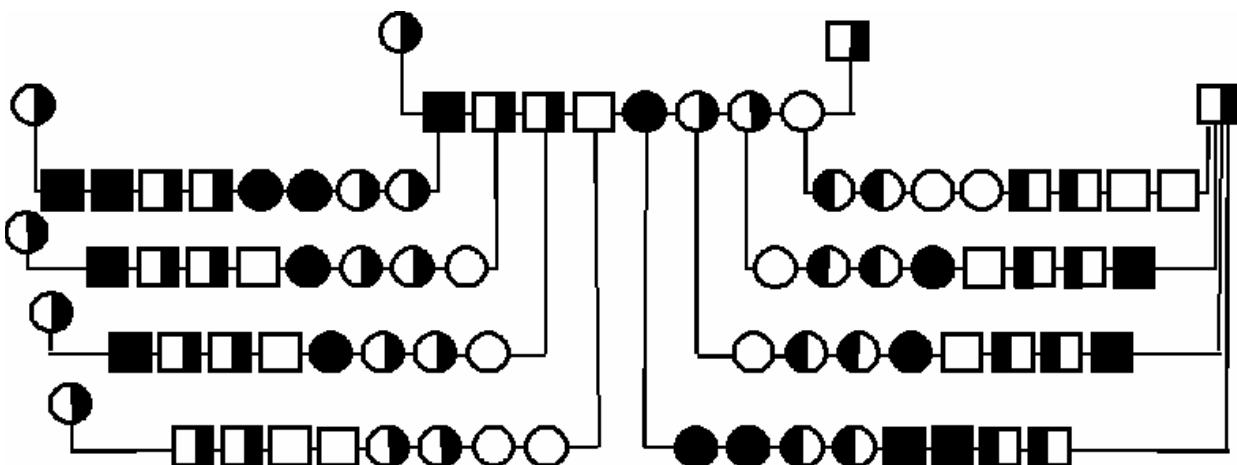
Nous avons ici décrit une maladie qui aboutit en quelques années à la nécessité d'euthanasier l'animal. Cette maladie est héréditaire à transmission autosomique récessive et ne se déclare qu'à l'âge adulte. Il est ainsi difficile pour les éleveurs de déterminer le statut génétique de leurs animaux. De plus, de par son mode de transmission et la proliférité de cette race (les portées atteignent facilement une dizaine de chiots), la maladie se répand très rapidement (fig. 13).

Dans un premier lieu, nous pourrions conseiller aux éleveurs de **retirer de la reproduction tous les individus malades**. Cela diminuerait fortement le nombre de chiots malades produits mais aurait peu de conséquences sur le nombre de chiots porteurs sains de la maladie (RUVINSKY et SAMPSON, 2001). Mais afin de savoir si un individu va ou non déclarer la maladie, il convient d'attendre que le chien ait environ 7 ans et cette attente est difficilement applicable dans le monde de l'élevage.

La seule façon de diminuer significativement la fréquence des porteurs sains et donc la fréquence de la maladie serait de mettre au point un **test génétique**. Avec ce test, nous pourrions connaître, dès le plus jeune âge des chiens, leur statut génétique et donc décider ou non de leur mise à la reproduction.

Pour élaborer ce test génétique, il convient **d'identifier le locus morbide**. Pour cela, on peut opérer de trois méthodes. La première méthode consiste en un criblage du génome complet, sans a priori. C'est la méthode du clonage positionnel : on effectue un génotypage complet des familles informatives puis on recherche des liaisons entre des marqueurs et le locus du gène responsable de la maladie. Cette méthode est longue et fastidieuse. La deuxième méthode consiste à cartographier le locus en ciblant les régions du génome canin synténiques des régions du génome humain responsables des ataxies spino-cérébelleuses. La troisième méthode cible les zones où une expansion de triplets serait détectée. En effet, nous avons vu que, chez l'homme, les mutations responsables des ataxies spino-cérébelleuses sont très fréquemment des expansions de triplets (mais, lorsque c'est le cas, ce sont en général des maladies à transmission dominante.) Mais les deux dernières méthodes sont basées sur l'hypothèse d'une certaine ressemblance génétique entre les dégénérescences cérébelleuses de l'Homme et du Staffordshire terrier américain et n'est pas encore découvert.

Figure 13 : Simulation de croisement entre deux individus porteurs sains



Cette simulation correspond au croisement de 2 individus porteurs sains (hétérozygotes). La portée théorique obtenue comporte 8 chiots (4 mâles et 4 femelles) dont 2 homozygotes sauvages (25%), 2 homozygotes mutés (25%) et 4 hétérozygotes (50%).

Les produits de ce premier croisement sont eux-mêmes croisés avec des individus hétérozygotes. Nous obtenons donc, théoriquement, 8 nouvelles portées de 8 chiots chacune (avec les mêmes proportions d'hétérozygotes, homozygotes sain ou mutés).

Ainsi, en moins de 2 ans (les chiens sont en général mis à la reproduction lors de leur deuxième année), nous obtenons 72 individus dont 36 porteurs sains et 18 malades.

# Conclusion

Ainsi, nous avons vu que le cervelet est la partie du système nerveux central responsable de la coordination des mouvements, de l'équilibre et de la proprioception inconsciente. Ces lésions vont donc s'exprimer par un ensemble de symptômes dont des troubles de l'équilibre et de la coordination. On parle de syndrome cérébelleux.

Les dégénérescences cérébelleuses sont présentes dans de nombreuses races de chiens. Elles s'expriment dans tous les cas par un syndrome cérébelleux chronique, d'installation insidieuse et qui s'aggrave avec le temps. Le symptôme le plus constant est une ataxie hypermétrique. On distingue trois grandes catégories de dégénérescences cérébelleuses chez le Chien : selon les races, elles peuvent être néonatale, juvéniles ou tardives.

Chez l'Homme, on retrouve aussi différentes dégénérescences cérébelleuses qui vont se déclarer à des âges différents. Contrairement à ce qu'on observe chez le Chien, le syndrome cérébelleux est souvent associé à d'autres symptômes (ophtalmique, cardiaque...). Dans la grande majorité des dégénérescences cérébelleuses de l'Homme, la transmission est autosomique récessive.

Nous avons ici effectué une étude rétrospective sur 43 chiens **Staffordshire terrier américains** atteints d'une forme de dégénérescence cérébelleuse. Nous avons ainsi pu établir que, dans cette race, cette maladie se déclare, dans 82% des cas, entre 2 et 5 ans. Les symptômes sont une ataxie hypermétrique (100% des cas), un nystagmus vertical provoqué par l'hyperextension du cou (88%), une astasie (58%), la tête penchée (35%), une diminution du réflexe de clignement à la menace (21%), des tremblements intentionnels (9%).

L'examen d'imagerie de choix se révèle être l'imagerie par résonance magnétique (IRM), dont le signe le plus constant est un élargissement des sillons du cervelet (89%). Au niveau anatomopathologique, la lésion observée est une perte des cellules de Purkinje dans le cortex cérébelleux. Toutes ces observations sont en accord avec les publications faites sur les dégénérescences cérébelleuses de l'american Staffordshire terrier. De plus, nous mettons en évidence une grande similarité entre les tableaux cliniques et anatomopathologiques des dégénérescences cérébelleuses de l'american Staffordshire terrier et ceux du bobtail et de l'épagneul breton. Par l'analyse des pedigree des individus de notre étude, nous avons montré que la transmission de cette maladie est autosomique récessive, comme c'est le cas chez l'airedale, le kerry blue terrier, le rough coated collie et le setter Gordon.

La dégénérescence cérébelleuse de l'american Staffordshire terrier semble se rapprocher, chez l'Homme, de l'ataxie de SCA6. En effet, dans cette maladie, peu de symptômes s'ajoutent au syndrome cérébelleux. Mais l'ataxie SCA6 est autosomique dominante. De part son mode de transmission, la dégénérescence cérébelleuse du Staffordshire terrier américain est donc plus proche des ataxies récessives comme l'ataxie de Friedreich.

Du fait de son tardif âge d'expression et de son mode de transmission, l'éradication de la dégénérescence cérébelleuse chez le Staffordshire terrier américain semble difficile sans la mise au point d'un test génétique. Pour cela, il convient d'identifier déterminer le locus incriminé. Ces recherches sont actuellement en cours.

## Bibliographie

- ANDERSEN WD, ANDERSEN BG. (1994) *Atlas of canine anatomy.* ed. Philadelphia : LEA & FEBIGER, 1230 p.
- BERIGAUD R, WOIMANT X. (1983) Cas clinique : "syndrome vestibulaire paradoxal" chez un chien. Point Vétérinaire, **15**(75), 365-371.
- BILDFELL RJ, MITCHELL SK, DELAHUNTA A. (1995) Cerebellar cortical degeneration in a Labrador retriever. *Can. Vet. J.*, **36**(9), 570-572.
- BOUDONNAT C. (2002) *L'imagerie par résonance magnétique de la tête du chien et du chat : synthèse bibliographique des applications actuelles en médecine vétérinaire.* Thèse Méd. Vét., Alfort, n°139, 171 p.
- CARMICHAEL KP, MILLER M, RAWLING CA, FISCHER A, OLIVER JE, MILLER BE. (1996) Clinical, hematologic, and biochemical features of a syndrome in Bernese mountain dogs characterized by hepatocerebellar degeneration. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, **208**(8), 1277-1279.
- CAVALIER L. (1997) *Ataxie par déficit héréditaire isolé en vitamine E : étude phénotype-génotype.* Thèse Méd., Strasbourg, 84 p.
- 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.
- 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.
- DELAHUNTA A. (1990) Abiotrophy in domestic animals : a review. *Can. J. Vet. Res.*, **54**, 65-76.
- DELAHUNTA A, AVERILL DR. (1976) Hereditary cerebellar cortical and extrapyramidal nuclear abiotrophy in Kerry blue Terriers. *J. Am. Vet. Assoc.*, **168**, 1119-1124.
- DELAHUNTA 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.
- DELLMANN HD, EURELL J. (1998) *Textbook of veterinary histology.* 5<sup>e</sup> ed. Baltimore : Williams & Wilkins, 128 p.
- EVANS HE. (1979) *Miller's Anatomy of the dog.* 2<sup>nd</sup> ed. Philadelphia : EVANS & CHRISTENSEN, 941 p.

GOURSOT S. (2003) *Aspect clinique et génétique de 12 familles d'ataxie cérébelleuse héréditaire*. Thèse Méd., Montpellier, 162 p.

HANZLICEK D, KATMAN I, BLEY T, et al. (2003) Cerebellar cortical abiotrophy in Am ST : clinical and patholigical features of 3 cases. *Schweiz Arch Tierheilkd*, **145**, 369-375.

HIGGINS RJ, LECOUTEUR RA, KORNEGAY JN, COATES JR. (1997) Late-onset progressive spinocerebellar degeneration in Brittany Spaniel dogs. *Acta Neuropathol.*, **96**(1), 97-101.

HOLLIDAY TA (1979) Clinical signs of acute and chronic experimental lesions of the cerebellum. *Vet. Science Communications.*, n°3, 259-278.

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*. 2<sup>nd</sup> ed. Philadelphia : SAUNDERS, 534 p.

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*. 2<sup>nd</sup> ed. Paris : ed. Médecine-Sciences Flammarion, 480 p.

MONTGOMERY DL, STORTS RW. (1984) Hereditary striatonigral and cerebello-olivary degeneration of the Kerry blue Terrier. II. Ultrastructural lesions in the caudate nucleus and cerebellar cortex. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.*, **43**, 263-275.

OLBY N, BLOT S, THIBAUD JL, PHILIPS J, O'BRIEN, BURR J et al. (2004) Cerebellar cortical degeneration in adult American Staffordshire terriers. *J. Vet. Intern. Med.* **18**(2), 201-208.

QUESNEL AD, PARENT JM. (1995) Paradoxical vestibular syndrome in a cat with a cerebellar meningioma. *Can. Vet. J.*, **36**(4), 230-232.

RUVINSKY A, SAMPSON J. (2001) *The genetics of the Dog*. New York : CABI publishing, 564 p.

SANDY JR, SLOCOMBE RF, MITTEN RW, JEDWAB D. (2002) Cerebellar abiotrophy in a family of Border Collie dogs. *Vet. Pathol.*, **39**(6), 736-738.

SPECIALE J, DE LAHUNTA A (2003) Cerebellar degeneration in a mature Staffordshire terrier. *J. Am. Anim. Hosp. Assoc.*, **39**, 459-462.

STEINBERG HS, TRONCOSO JC, CORK LC, PRICE DL. (1981) Clinical features of inherited cerebellar degeneration in Gordon setters. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, **179**(6), 886-890.

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.

TATALICK LM, MARKS SL, BASZLER TV. (1993) Cerebellar abiotrophy characterized by granular cell loss in a Britanny [Spaniel]. *Vet. Pathol.*, **30**(4), 385-388.

THIBAULD JL, DELILSLE F, GRAY F, BLOT S (2003) Cerebellar ataxia in american staffordshire terriers. *J. Vet. Intern. Med.* n°17, 257.

THOMAS JB, ROBERTSON D. (1989) Hereditary cerebellar abiotrophy in Australian Kelpie dogs. *Aust. Vet. J.*, **66**(9), 301-302.

TIPOLD A, FATZER R, JAGGY A, MOORE P, VANDEVELDE M. (2000) Presumed immune-mediated cerebella granulopival degeneration in the Coton de Tulear breed. *J. Neuroimmunol.*, **110**, 130-133.

TRAN JC. (1999) *Comparaison des génotypes et phénotypes des ataxies cérébelleuses héréditaires*. Thèse Méd., Toulouse, 340 p.

TRIARHOU LC. (1997) *Neural Transplantation in cerebellar ataxia*. ed. Springer : New York, 162 p.

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.

VITE CH, DAYRELL-HART B, LEXA F, KERLIN R, VAN WINKLE T, STEINBERG SA. (1996) Atypical disease progression and MR imaging of a Kerry blue Terrier with cerebellar cortical and extrapyramidal nuclear abiotrophy. *Prog. Vet. Neurol.*, **7**, 12-15.

YASUBA M, OKIMOTO K, IIDA M, ITAKURA C. (1988) Cerebellar cortical degeneration in Beagle dogs. *Vet. Pathol.*, **25**, 315-317.

# CARACTERISATION D'UNE ATAXIE HEREDITAIRE CHEZ LE STAFFORDSHIRE TERRIER AMERICAIN

NOM et prénom : CARON-DEMONT Stéphanie

## RESUME :

Le cervelet est l'élément du système nerveux central impliqué dans la coordination des mouvements et de l'équilibre. Toute lésion du cervelet se manifeste par un ensemble de symptômes appelé syndrome cérébelleux. Les dégénérescences cérébelleuses existent chez de nombreuses races de chiens. Selon les races, elles sont néonatales, postnatales ou ne touchent que l'adulte. Les dégénérescences cérébelleuses sont aussi présentes chez l'Homme et sont pour la plupart héréditaires à transmission autosomique dominante.

Les 43 chiens de notre étude sont des Staffordshire terriers américains souffrant de dégénérescence cérébelleuse. Des examens cliniques et neurologiques , des examens d'imagerie de l'encéphale (imagerie par résonance magnétique ou scanner), des analyses du liquide cébro-spinal et des autopsies ont été réalisés. L'âge moyen d'apparition est de 3,7 ans (avec des extrêmes à un an et six ans et demi). Les signes cliniques les plus constants sont une ataxie hypermétrique et un nystagmus vertical provoqué par l'hyperextension du cou. D'autres signes peuvent apparaître comme une astasie (58 % des cas), un port de tête penché (35%), une perte progressive du clignement à la menace (21%) et des tremblements intentionnels (9%). La maladie est chronique et s'aggrave avec le temps. Une étude des pedigree des chiens malades a permis d'établir que cette maladie est héréditaire et à transmission autosomique récessive.

Etant donné l'expression clinique tardive et son mode de transmission, cette maladie est largement répandue et requiert un test génétique pour éviter la disparition de cette race.

## Mots-Clés :

Maladie héréditaire  
Neurologie  
Ataxie  
Cervelet  
Dégénérescence  
Abiotrophie  
Cellules de Purkinje  
Carnivore  
chien  
Staffordshire terrier américain

## JURY :

Président      Pr  
Directeur      Dr S. BLOT  
Assesseur      Dr L. TIRET

## Adresse de l'auteur :

Stéphanie CARON-DEMONT  
83, avenue du Général Leclerc  
94700 MAISONS-ALFORT

# CHARACTERIZATION OF AN INHERITED ATAXIA IN AMERICAN STAFFORDSHIRE TERRIERS

NOM : CARON-DEMONT

Given name : Stéphanie

## SUMMARY :

Cerebellum is the element of the central nervous system involved in coordination and equilibrium. Lesions of the cerebellum are associated with a group of clinical signs that define the cerebellar syndrome. Cerebellar degenerations are known in several canine breeds. They can have a neonatal, juvenile or adult onset. Cerebellar degenerations are known in humans too, and most of them are inherited, with a dominant autosomal mode of inheritance.

The 43 dogs of our study are american Staffordshire terriers. Thorough neurologic clinical examination, imaging of the central nervous system (magnetic resonance imaging or scanner), analyses of the cerebro-spinal fluid and necropsy have been made. On average, the age of onset is 3,7 years (with extremes at 1 and 6.5 years). The most constant signs are hypermetric ataxia and vertical nystagmus provoked by an hyperextension of the neck. Other signs encompass wide-based stance (58% of our cases), a head tilt (35%), a progressive loss of menace response (21%) and intention tremors (9%). Owing to a pedigree analysis, we have determinate that the disease is inherited, as autosomal recessive trait. Because of the late-onset and the mode of inheritance, the disease is diffuse and without the help of a genetic test, the breed might disappear.

## Keywords :

Neurology

Inherited disease

Ataxia

Cerebellum

Dégénération

Abiotrophy

Purkinje cells

Carnivore

Dog

American Staffordshire terrier

## JURY :

President      Pr

Director      Dr S. BLOT

Assessor      Dr L. TIRET

## Author's Address :

Stéphanie CARON-DEMONT

83, avenue du Général Leclerc

94700 MAISONS-ALFORT