

Année 2005



**LES AFFECTIONS OCULAIRES HÉRÉDITAIRES
DU CHAT**

THÈSE

Pour le

DOCTORAT VÉTÉRINAIRE

Présentée et soutenue publiquement devant

LA FACULTE DE MÉDECINE DE CRETEIL

le.....

par

Alice, Marie, Catherine BOURGAULT

Née le 8 juillet 1980 à Paris 14^{ème} (Seine)

JURY

Président : M.

Professeur à la Faculté de Médecine de CRETEIL

Membres

Directeur : M. Bernard CLERC

Professeur à l'ENVA

Assesseur : M. Philippe BOSSE

Professeur à l'ENVA

LISTE DES MEMBRES DU CORPS ENSEIGNANT

Directeur : M. le Professeur COTARD Jean-Pierre

Directeurs honoraires : MM. les Professeurs MORAILLON Robert, PARODI André-Laurent, PILET Charles
Professeurs honoraires: MM. BORDET Roger, BUSSIERAS Jean, LE BARS Henri, MILHAUD Guy, ROZIER Jacques, THERET Marcel,

DEPARTEMENT DES SCIENCES BIOLOGIQUES ET PHARMACEUTIQUES (DSBP)

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

<p>-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</p> <p>-UNITE DE PATHOLOGIE GENERALE , MICROBIOLOGIE, IMMUNOLOGIE Mme QUINTIN-COLONNA Françoise, Professeur* M. BOULOUIS Henri-Jean, Professeur Mme VIALE Anne-Claire, Maître de conférences</p> <p>-UNITE DE PHYSIOLOGIE ET THERAPEUTIQUE M. BRUGERE Henri, Professeur * Mme COMBRISON Hélène, Professeur M. TIRET Laurent, Maître de conférences</p> <p>-UNITE DE PHARMACIE ET TOXICOLOGIE Mme ENRIQUEZ Brigitte, Professeur * Mme HUYNH-DELERME, Maître de conférences contractuel M. TISSIER Renaud, Maître de conférences</p>	<p>- 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</p> <p>-UNITE DE BIOCHIMIE M. BELLIER Sylvain, Maître de conférences* M. MICHAUX Jean-Michel, Maître de conférences</p> <p>- UNITE DE VIROLOGIE M. ELOIT Marc, Professeur * Mme ALCON Sophie, Maître de conférences contractuel</p> <p>-DISCIPLINE : PHYSIQUE ET CHIMIE BIOLOGIQUES ET MEDICALES M. MOUTHON Gilbert, Professeur</p> <p>-DISCIPLINE : BIOLOGIE MOLECULAIRE Melle ABITBOL Marie, Maître de conférences contractuel</p> <p>-DISCIPLINE : ETHOLOGIE M. DEPUTTE Bertrand, Professeur</p>
---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

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

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

<p>-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</p> <p>- 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</p> <p>-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)</p>	<p>- 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 Béangère, AERC (rattachée au DPASP) M. ZILBERSTEIN Luca, Maître de Conférences contractuel M. HIDALGO Antoine, Maître de Conférences contractuel</p> <p>- UNITE DE RADIOLOGIE Mme BEGON Dominique, Professeur* M. RUEL Yannick, AERC</p> <p>- UNITE DE PARASITOLOGIE ET MALADIES PARASITAIRES M. CHERMETTE René, Professeur * M. POLACK Bruno, Maître de conférences M. GUILLOT Jacques, Professeur Melle MARGNAC Geneviève, Maître de conférences contractuel</p> <p>M. PARAGON Bernard, Professeur (rattaché au DEPEC) M. GRANDJEAN Dominique, Professeur (rattaché au DEPEC)</p>
--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

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

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

<p>-UNITE DES MALADIES CONTAGIEUSES M. TOMA Bernard, Professeur M. BENET Jean-Jacques, Professeur* Mme HADDAD H0ANG XUAN Nadia, Maître de confér.contractuel M. SANAA Moez, Maître de conférences</p> <p>-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</p>	<p>- 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</p> <p>- 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</p>
-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

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 Créteil,

Qui nous a fait l'honneur d'accepter la présidence de notre jury de thèse.

Hommage respectueux.

A Monsieur le Professeur CLERC

Professeur à l'Ecole Nationale Vétérinaire d'Alfort,

Qui nous a fait l'honneur de diriger et de corriger ce travail.

Qu'il trouve ici l'expression de notre reconnaissance et de notre profond respect.

A Monsieur le Professeur BOSSE

Professeur à l'Ecole Nationale Vétérinaire d'Alfort,

Pour l'attention qu'il a portée à l'examen de ce travail.

Qu'il trouve ici l'expression de nos sincères remerciements.

LES AFFECTIONS OCULAIRES HEREDITAIRES DU CHAT

NOM et Prénom : BOURGAULT Alice

L'œil du chat peut être touché par des affections héréditaires très diverses. Celles-ci peuvent intéresser toutes les structures de l'œil. Dans cette étude bibliographique, on a classé les affections oculaires héréditaires du chat connues à ce jour en suivant un plan anatomique. On a effectué des rappels anatomiques et physiologiques sur les structures oculaires félines.

On a recensé 17 affections oculaires héréditaires et 6 présumées héréditaires. Ces maladies ont une prévalence assez faible à l'échelle de l'espèce mais peuvent atteindre des prévalences élevées dans certaines races prédisposées.

L'étude de certaines de ces maladies s'est révélée particulièrement intéressante pour la médecine humaine. En effet, les chats sont des modèles animaux potentiels pour 15 affections oculaires héréditaires humaines.

Mots clés : œil, maladie héréditaire, maladie de stockage lysosomal, modèle animal, carnivore, chat

Jury : Président : Pr.

Directeur : Pr. Bernard CLERC

Assesseur : Pr. Philippe BOSSE

Adresse de l'auteur :

42, rue des Arts

94170 Le Perreux sur Marne

France

HEREDITARY OCULAR DISORDERS IN THE CAT

Name : BOURGAULT Alice

The cat's eye can suffer of very different hereditary disorders. Every ocular structure can be touched. In this bibliographical study, up to date feline hereditary ocular diseases were classified by anatomical order. Anatomical and physiological recalls were made.

We recorded 17 hereditary ocular disorders and 6 that are presumed to be hereditary. Those diseases have a rather low prevalence among the feline population but can reach high prevalences in predisposed breeds.

Some of these diseases' study was particularly interesting for human medicine. Indeed, cats are potential animal models for 15 human hereditary ocular disorders.

Keywords : eye, hereditary disease, lysosomal storage disorder, animal model, small animals, cat

Jury : President : Pr.

Director : Pr. Bernard CLERC

Assessor : Pr. Philippe BOSSE

Author's address:

42, rue des Arts

94170 Le Perreux sur Marne

France

Table des matières

Liste des illustrations et tableaux.....	4
Liste des abréviations.....	7
Introduction.....	8
Liste des abréviations.....	5
Introduction.....	6
Bibliographie.....	139

Liste des illustrations et tableaux

FIGURES

Figure 1 : Charpente palpébrale : muscles, tissus fibreux et ligamentaires

Figure 2 : Anatomie de la troisième paupière

Figure 3 : Agénésie de la paupière supérieure

Figure 4 : Technique de Blogg

Figure 5 : Modification de la technique de Robert pour la réparation du colobome palpébral

Figure 6 : Technique de Dziezyc et Millichamp (double rotation)

Figure 7 : Technique de Wolfer utilisant une injection de collagène

Figure 8 : Pedigree combiné de chats atteints de dermoïdes épibulbaires

Figure 9 : Incorporation de $^{35}\text{SO}_4$ par les fibroblastes de chats sains et atteints de MPS VI.

Figure 10 : Incorporation de $^{35}\text{SO}_4$ par les fibroblastes de chats sains et atteints de MPS I

Figure 11 : Pedigree d'une famille de chats atteints de mucopolipidose de type II

Figure 12 : Angle irido-cornéen

Figure 13 : Coupe schématique de l'angle irido-cornéen montrant la production et l'élimination de l'humeur aqueuse

Figure 14 : Coupe du cristallin

Figure 15 : Différents aspects de la membrane pupillaire persistante

Figure 16 : Généalogie de la famille de Persans colourpoint atteinte de cataracte

Figure 17 : Anatomie de l'œil et disposition générale de la rétine

Figure 18 : Epithelium pigmentaire et tapis

Figure 19 : Micro-mouvements pigmentaires rétiniens photodépendants

Figure 20 : Structure de la rétine et de la choroïde

Figure 21 : Electrorétinogrammes adaptés à l'obscurité chez des chats sains et atteints de dégénérescence tardive des bâtonnets et des cônes

Figure 22 : Pedigree d'une famille de chats Abyssins atteints de dysplasie précoce bâtonnets/cônes

TABLEAUX

Tableau 1 : Caractéristiques générales de la MPS VI chez l'homme et le chat

Tableau 2 : Activités enzymatiques lysosomiales dans les fibroblastes cutanés en culture d'un chat atteint de MPS VI et de 4 chats témoins.

Tableau 3 : Propriétés comparées des ASB félines normale, MPS VI^a et MPS VI^b

Tableau 4 : Activités enzymatiques lysosomiales dans les leucocytes périphériques et les fibroblastes en culture d'un chat atteint de MPS I et de chats témoins

Tableau 5 : Distribution des gangliosides dans les cerveaux de chats atteints de gangliosidose GM₁ et GM₂ et de chats normaux

Tableau 6 : Caractéristiques des maladies de stockage lysosomal à manifestations oculaires décrites chez le chat

Tableau 7 : Signes ophtalmologiques et maladies associées aux hyperlipoprotéinémies humaines

Tableau 8 : Signes cliniques d'hyperchylomicronémie primaire familiale chez 20 chats

Tableau 9 : Résumé des croisements et des données génétiques du syndrome de Chédiak-Higashi chez les chats

Tableau 10 : Races de chats pouvant porter le gène W

Tableau 11 : Causes de glaucome chez les chats

Tableau 12 : Résultats de 17 croisements où il y a eu production de chatons atteints d'atrophie rétinienne progressive et de chatons porteurs sains

Tableau 13 : Analyse des résultats des croisements : test d'hérédité autosomique dominante

Tableau 14 : Affections oculaires héréditaires et présumées héréditaires dans l'espèce féline

Tableau 15 : Affections oculaires héréditaires et dénomination des loci utilisées en félinotechnie

Tableau 16 : Affections oculaires et races de chats prédisposées

Tableau 17 : Affections oculaires héréditaires pour lesquelles le chat est un modèle animal potentiel

Liste des abréviations

ASB : Arylsulfatase B

CLN : Céroïde-Lipofuscinose Neuronale

GABA : acide γ -amino butyrique

GAG : Glycosaminoglycane

HDL : lipoprotéine de haute densité (High Density Lipoprotein)

IV : Intra-Veineux

IRBP : Interphotoreceptor Retinoïd Binding Protein

LDL: lipoprotéine de faible densité (Low Density Protein)

LPL: Lipoprotéine Lipase

MPS : Mucopolysaccharidose

NPD : maladie de Niemann-Pick (Niemann-Pick Disease)

PRA : atrophie rétinienne progressive (Progressive Retinal Atrophy)

RPE : épithélium rétinien pigmentaire (Retinal Pigment Epithelium)

VLDL : lipoprotéine de très faible densité (Very Low Density Protein)

Introduction

Les affections oculaires désignent par définition tout processus morbide, sans préjuger de sa cause, touchant l'œil ou ses annexes. Nous nous intéressons ici aux affections oculaires félines et avons restreint cette étude aux seules affections héréditaires. Les maladies oculaires héréditaires du chat sont moins nombreuses et moins connues que celles du chien. Il était donc intéressant de faire le point sur les connaissances actuelles de ces maladies dans cette espèce.

Les affections oculaires héréditaires peuvent être congénitales (présentes à la naissance) ou acquises. En général, les défauts congénitaux impliquent des altérations structurales tandis que les maladies acquises sont souvent métaboliques. Il faut cependant accorder une attention particulière au fait que les lésions congénitales ne sont pas toutes héréditaires et, dans cette thèse, nous ne traiterons pas les affections congénitales non héréditaires (telles que l'épiphora ou le prolapsus de la troisième paupière). De plus, il peut être très difficile de distinguer les maladies acquises héréditaires des non héréditaires. Ceci pose problème dans le domaine de l'élevage car ces maladies génétiques acquises peuvent n'apparaître que tardivement dans la vie de l'animal, à un moment où la dispersion génétique a déjà eu lieu.

Même s'il n'existe pas de traitement à toutes ces affections, le praticien se doit de savoir les reconnaître pour informer le propriétaire du pronostic et fournir des recommandations quant à la reproduction des animaux atteints. On doit chercher à éliminer les animaux atteints cliniquement ou porteurs de la maladie du pool génétique. Malheureusement, il reste des zones d'ombre dans ce domaine et on en est encore au stade de « suspicion de maladie héréditaire » pour de nombreuses affections oculaires.

Nous avons adopté pour le classement de ces maladies un plan anatomique en progressant de l'extérieur vers l'intérieur de l'œil et nous avons fait à cette occasion des

rappels anatomiques et physiologiques en mettant en évidence les particularités de l'œil du chat. Nous n'avons évoqué les traitements que quand ils sont spécifiques de l'affection.

Nous avons souvent trouvé intéressant de comparer ces affections à celles qui peuvent exister chez l'homme car elles peuvent apporter de nouvelles connaissances sur les mécanismes en cause, les pathogénies et les thérapies en médecine humaine. On s'est rendu compte que le chat était un modèle très utile pour de nombreuses maladies génétiques humaines. Ceci est particulièrement vrai pour toutes les maladies de stockage lysosomal, nous avons donc abordé leurs caractéristiques cliniques, enzymologiques, génétiques et histopathologiques.

1. Atteintes des annexes

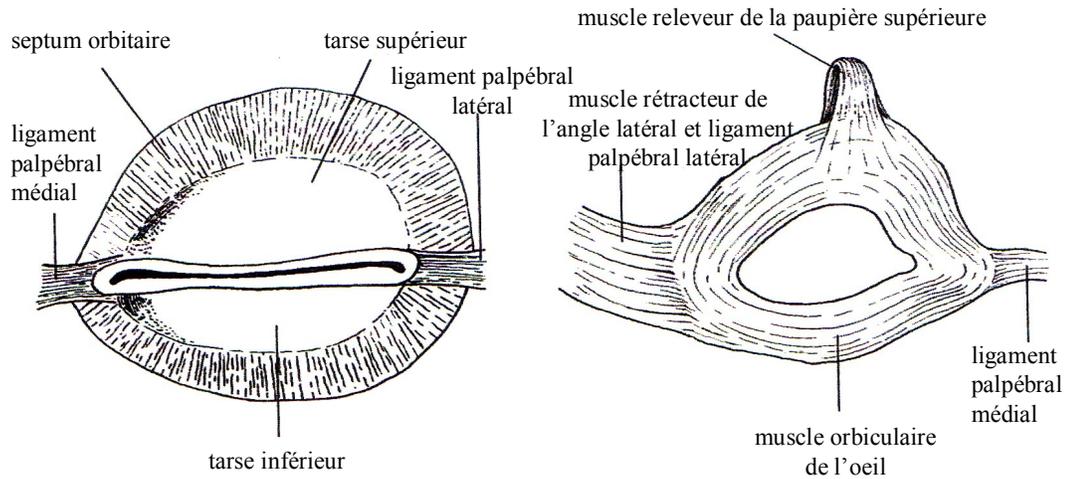
1.1 Rappels anatomiques et physiologiques

Les **paupières** sont deux replis cutanés fins qui protègent l'œil des blessures et de la déshydratation, elles étalent le film lacrymal sur la cornée, elles dirigent les larmes vers l'appareil de drainage lacrymal hors de l'espace interpalpébral, elles empêchent la lumière d'entrer pendant le sommeil et elles fournissent certains des constituants au film lacrymal. Elles sont divisées en trois plans structuraux : le plan externe (peau et fascia sous-cutané), le plan musculaire et le plan fibreux.

La paupière supérieure est plus mobile que la paupière inférieure. Les paupières sont relativement dépourvues de graisse et sont recouvertes de poils de tailles variables avec une zone glabre près du bord libre de la paupière. Le chat a une fente palpébrale en forme d'amande. Sur le bord de la paupière, à la jonction entre la peau et la conjonctive, on trouve une rangée d'orifices, les terminaisons de conduits perpendiculaires au bord palpébral, plus nombreux dans la paupière supérieure. Ce sont les glandes de Meibomius (glandes tarsales). Ces glandes fournissent la couche lipidique du film lacrymal, qui sert à empêcher le débordement lacrymal et l'évaporation.

La musculature des paupières (voir figure 1) inclue le muscle qui ferme l'œil (muscle orbiculaire de l'œil) et celui qui l'ouvre (muscle releveur de la paupière supérieure, le muscle principal). Un muscle lisse (le muscle de Müller) est profond, il s'étend le long du muscle élévateur de la paupière supérieure. Il est sous innervation sympathique et produit un bord palpébral élargi quand il est stimulé dans le réflexe à la menace. L'innervation sensorielle de la paupière supérieure est assurée par le rameau frontal de la branche ophtalmique du nerf trijumeau, tandis que celle de la paupière inférieure est fournie par la branche maxillaire du même nerf. L'innervation motrice du muscle releveur de la paupière supérieure est assurée par le nerf oculo-moteur et celle du muscle orbiculaire de l'œil par le nerf facial. Les innervations du muscle de Müller et des muscles lisses de la troisième paupière sont sympathiques.

Figure 1: Charpente palpébrale: muscles, tissus fibreux et ligamentaires



(d'après CLERC [25])

Les points lacrymaux supérieurs et inférieurs sont les ouvertures de l'**appareil de drainage lacrymal**. On les trouve au niveau du canthus médial, adjacent à la jonction entre la peau et la conjonctive. A partir des points, les canalicules courent dans la paupière, sous le ligament palpébral médial où ils se rejoignent pour former le sac lacrymal. Ce sac est drainé par le conduit nasolacrymal qui se termine dans les narines. La fermeture mécanique des paupières propulse le film lacrymal médialement et la pression sur le sac lacrymal produit une pression abrupte négative dans le sac et les canalicules au moment du relâchement des paupières ; produisant ainsi un effet de succion au niveau des points et amenant les larmes dans la lumière. Les clignements forcent ensuite le fluide dans le conduit nasolacrymal jusque dans le nez.

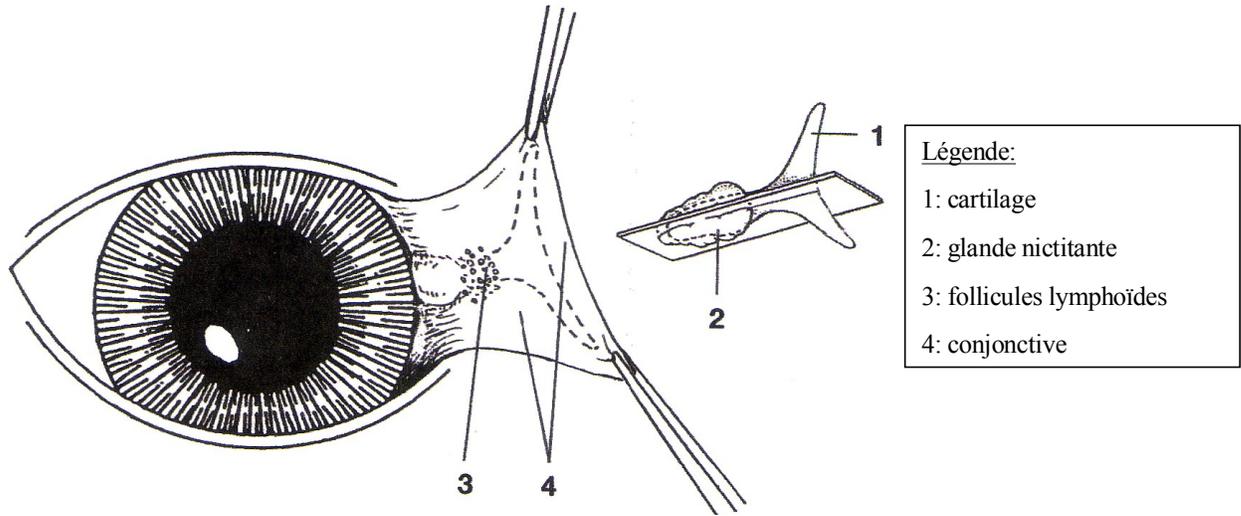
La **conjonctive** est divisée en trois régions : la première borde la surface interne des paupières (conjonctive palpébrale), la deuxième couvre le globe (conjonctive bulbaire) et la troisième est la jonction (fornix) entre les deux autres. C'est dans le fornix que s'ouvrent les conduits des glandes lacrymales, déposant la fraction aqueuse du film lacrymal sur la surface de l'œil.

La conjonctive est une membrane muqueuse qui aide à la suspension antérieure de l'œil. Elle est vascularisée et possède des vaisseaux lymphatiques, des glandes et des nerfs. La conjonctive palpébrale est constituée d'un épithélium cylindrique et la conjonctive bulbaire d'un épithélium pavimenteux qui repose sur un chorion. Entre ces cellules, on trouve aussi des zones focales de différenciation des cellules caliciformes. Ces cellules sécrètent du mucus, la couche interne du film lacrymal. La couche substantia propria de la conjonctive contient des lymphocytes, quelques mastocytes et plasmocytes et des vaisseaux lymphatiques et sanguins.

La **membrane nictitante**, encore communément appelée troisième paupière (voir figure 2) est localisée dans la partie inféro-nasale de l'œil. La position de son bord libre est contrôlée par la position du globe oculaire. La rétraction du globe oculaire projette la troisième paupière vers l'avant, tandis que la protrusion du globe fait reculer la membrane nictitante qui devient moins visible. Elle est de plus mobilisée par deux muscles lisses, appelés muscle inférieur et muscle interne, qui partent du fascia profond, couvrant les muscles droit interne et droit inférieur du globe. L'innervation est fournie par deux fibres sympathiques post-ganglionnaires différentes qui cheminent au voisinage du nerf trijumeau. Ces fibres entrent dans la cavité crânienne sous le sommet de l'os pétreux et rejoignent le nerf trijumeau dans le plancher de la fosse crânienne moyenne. L'afférence sympathique du muscle lisse interne de la nictitante accompagne tout d'abord sa division ophthalmique, puis nasociliaire et infratrochléaire. L'afférence sympathique du muscle lisse inférieur accompagne tout d'abord la division maxillaire, puis sa branche zygomatique. La contraction des muscles lisses de la nictitante est donc sous le contrôle de deux fibres nerveuses différentes. Les mouvements de la nictitante qui accompagnent les contractions des muscles extra-oculaires sont dus à la modification des rapports anatomiques entre la membrane et ces mêmes muscles. Un plateau cartilagineux en forme de T est présent dans la nictitante. Il est concave, se conformant au contour de la cornée et est couvert par la conjonctive. La base de la troisième paupière est entourée de tissu glandulaire qui contribue à la portion aqueuse du film lacrymal et se déverse par des canalicules sur la surface bulbaire de la nictitante. La surface bulbaire de la troisième

paupière contient aussi des follicules lymphoïdes qui vont s'hypertrophier en cas d'irritation chronique produisant une conjonctivite folliculaire.

Figure 2: Anatomie de la troisième paupière



(d'après CLERC [25])

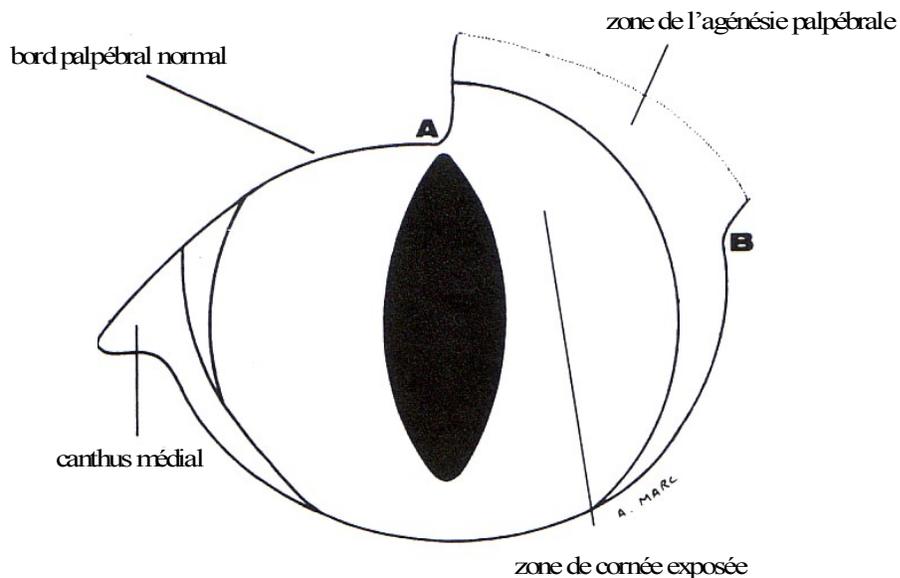
L'appareil lacrymal est composé de la glande lacrymale, de la glande de la troisième paupière, des points lacrymaux, des canalicules, des sacs lacrymaux et du conduit nasolacrymal. Le film précornéen comprend une fraction aqueuse produite par les glandes lacrymale (65%) et nictitante (35%) ; une couche mucinique interne provenant des cellules conjonctivales caliciformes et d'une couche lipidique externe produite par les glandes de Meibomius des paupières. [25, 121]

1.2 Agénésie et colobomes des paupières

Une absence complète ou partielle de toutes ou de parties des couches de la paupière : respectivement agénésie ou colobome palpébral, peut atteindre un ou les deux yeux (voir figure 3). Ces colobomes ont tendance à être bilatéraux, à impliquer seulement

les paupières supérieures et à occuper la portion latérale de la paupière. Une kératite d'exposition avec vascularisation cornéenne peut être présente ainsi que des ulcères cornéens et une hyperplasie épithéliale. [121, 44, 86, 78]

Figure 3: Agénésie de la paupière supérieure



(d'après **BLOGG** [16])

Occasionnellement, on peut trouver d'autres anomalies oculaires qui accompagnent ces colobomes palpébraux. L'anomalie concomitante la plus commune est la persistance de la membrane pupillaire (fins cordons de tissu mésodermale qui s'étendent de l'iris à la capsule antérieure du cristallin) (voir 3.5). **BELLHORN et al** [9] ont rapporté une grande diversité des défauts colobomateux observés chez le chat. Ils ont trouvé des colobomes des paupières, de l'iris, de la choroïde/sclère et du disque optique chez 7 chats non apparentés. **MARTIN et al** [78] parlent d'un syndrome colobomateux félin. Ces lésions varient entre les chatons de la portée (4 chatons étudiés sur une portée de 5) allant d'altérations modérées dans les bords latéraux des paupières qui produisent un trichiasis jusqu'à une microphthalmie avec cécité en passant par une absence complète de tapis, une dysplasie rétinienne, une large zone d'hypoplasie choroïdale adjacentes au colobome choroïdal. Les colobomes postérieurs sont un des mécanismes qui peut

intervenir dans le développement de la microphthalmie. Un défaut de fermeture de la fissure optique est un des mécanismes de la formation des colobomes et peut produire de façon concurrente une tension oculaire plus basse et donc un défaut de croissance oculaire.

Ce défaut rare chez la plupart des espèces est considéré comme l'anomalie palpébrale congénitale la plus commune dans l'espèce féline. Le chat domestique est l'espèce principale qui présente des colobomes des paupières. On a aussi rapporté des cas chez le Siamois et le Persan. Chez le léopard de neiges, des colobomes oculaires multiples ont été enregistrés comme des défauts héréditaires. [86]

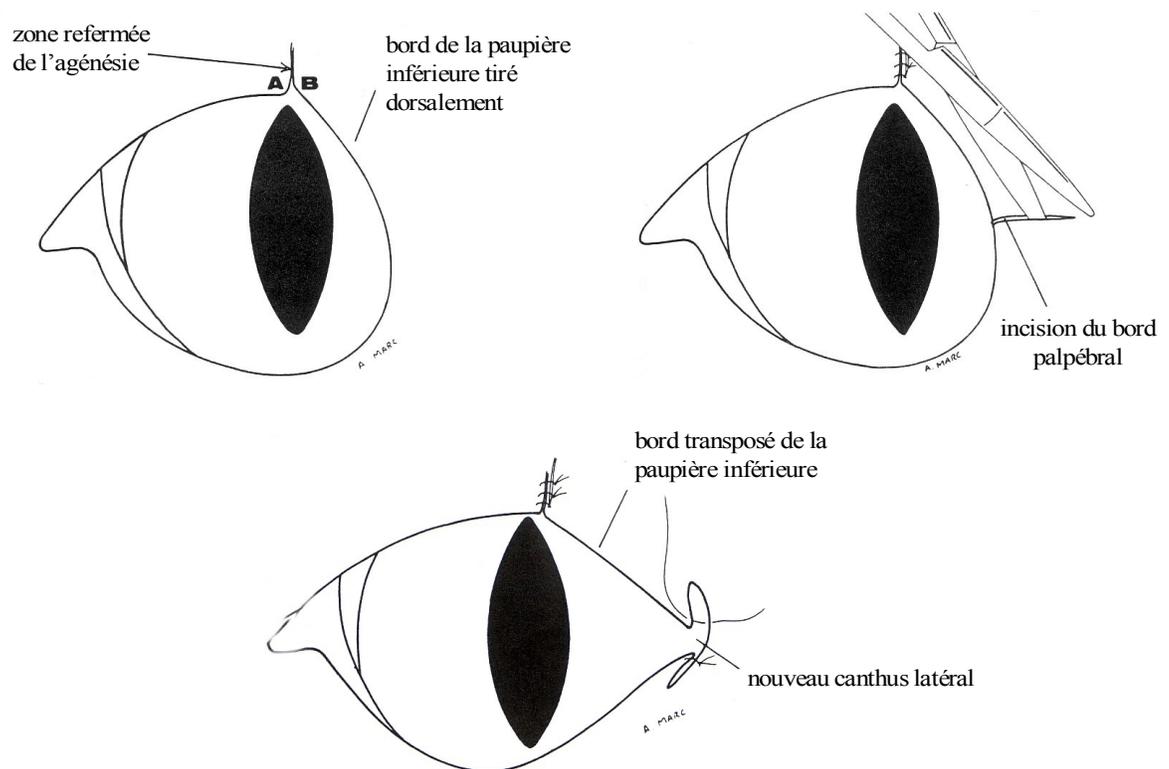
La cause des colobomes oculaires félines de toutes les formes n'est pas connue. Chez le chat domestique, l'hérédité est envisagée mais n'a pu être prouvée faute de données suffisantes. D'autres étiologies ont été suggérées telles qu'une différenciation et un développement anormaux des structures des paupières ou un effet tératogène peut-être viral. Une prédisposition génétique à un développement incomplet des paupières, spécifiquement au canthus latéral supérieur et beaucoup moins fréquemment au canthus médial est suspectée chez le Burmese.

Traitement

Le traitement à envisager est chirurgical et consiste en une reconstruction de la paupière supérieure défectueuse et du bord palpébral. On peut traiter l'animal médicalement jusqu'à ce qu'il soit en âge de supporter une chirurgie. La technique chirurgicale est déterminée par la taille de la lésion. Les petites lésions (1/3 à 1/4 de la longueur du bord palpébral) peuvent être réparées par simple fermeture (avec ou sans incision de relâchement au canthus latéral) ; mais des lésions plus étendues (1/3 ou plus) nécessitent des techniques chirurgicales plus complexes.

Plusieurs techniques ont été décrites. **BLOGG** [16] a décrit une méthode simple incluant une transposition de la paupière inférieure et la création d'un nouveau canthus latéral (voir figure 4). On dissèque les deux extrémités du colobome pour ensuite les suturer ensemble. On crée un nouveau canthus latéral en incisant le bord transposé de la paupière inférieure. Puis on rétracte les bords de l'incision loin de l'œil. Les tissus conjonctifs et sous-cutanés (PGA 6-0) et la peau (nylon 6-0) sont refermés au niveau du nouveau canthus. L'animal reçoit ensuite des applications d'antibiotiques locaux pendant 10 jours et porte une collerette pour éviter les automutilations.

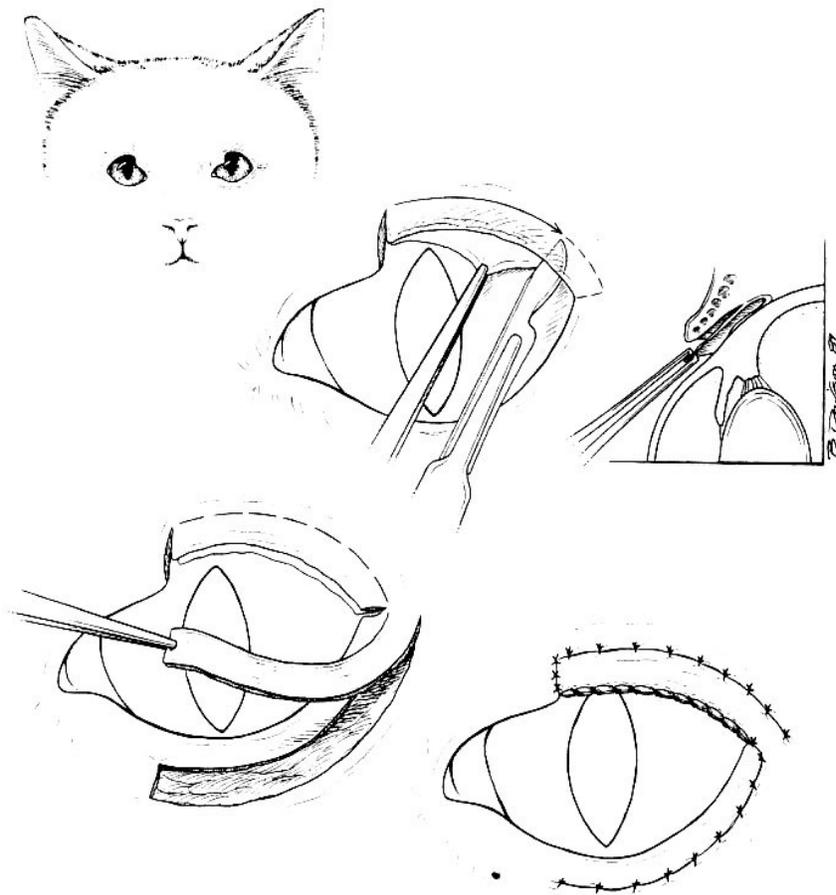
Figure 4: Technique de Blogg



(d'après **BLOGG** [16])

GELATT [44] décrit une modification de la technique de Robert (voir figure 5): après avoir séparé la conjonctive du reste de paupière supérieure, on prépare un rabat myocutané dans la paupière inférieure en faisant une incision 4 à 5 mm parallèle au bord libre. La greffe cutanée est disséquée puis on lui fait subir une rotation pour qu'elle remplace la paupière supérieure. La peau est refermée par des points simples nylon 5-0 ou 6-0) et la conjonctive dorsale est attachée à la nouvelle paupière par un surjet (vicryl 6-0 ou 7-0).

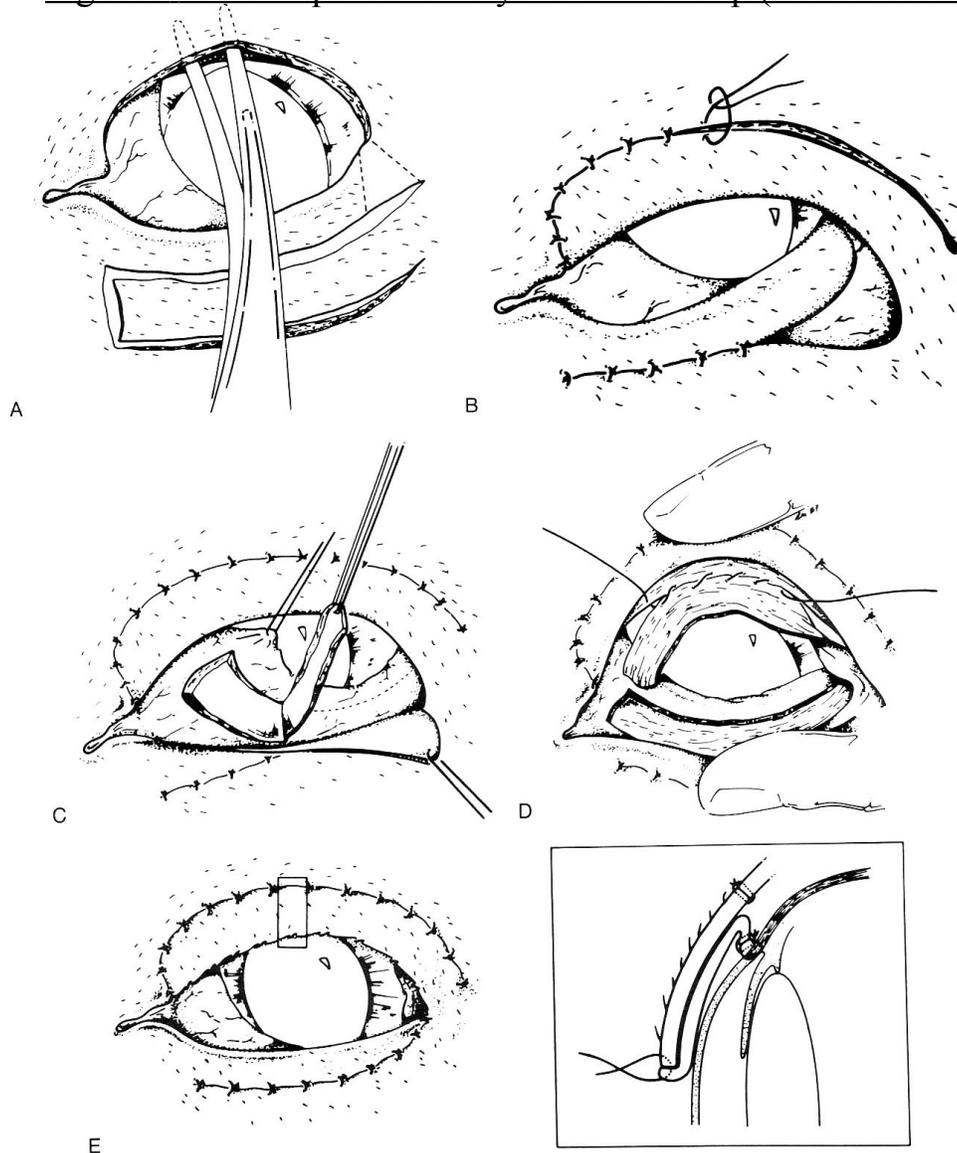
Figure 5: Modification de la technique de Robert pour la réparation du colobome palpébral supérieur



(d'après **GELATT** [44])

DZIEZYC et MILLICHAMP [39] procèdent à deux rotations (voir figure 6): celle d'un pédicule de la paupière inférieure et celle de la conjonctive palpébrale de la nictitante. Dans cette technique, on remplace deux couches : la couche peau/muscle orbiculaire et la couche conjonctivale. La couche conjonctivale est plus difficile à remplacer mais elle est importante pour la mobilité de la paupière.

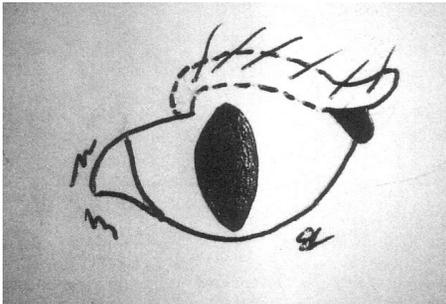
Figure 6 : Technique de Dziezyc et Millichamp (double rotation)



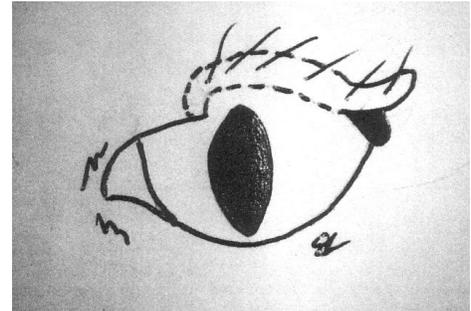
(d'après **DZIEZYC et MILLICHAMP [39]**)

ESSON [41] décrit une modification de la technique de Mustardé : le défaut est divisé entre les paupières inférieure et supérieure en utilisant un pédicule de greffe d'une épaisseur complète créé à partir de la paupière inférieure. Le pédicule est laissé en place 2 semaines après sa création. Au moment de sa rotation dans la paupière supérieure, un autre pédicule de greffe utilisant la lèvre supérieure est réalisé qui servira à combler le défaut de la paupière inférieure. Il peut exister des complications post-chirurgicales dans ces techniques : abrasion de la cornée par du matériel de suture, trichiasis ou entropion. **WOLFER** [123] décrit une procédure chirurgicale en deux temps (voir figure 7): le premier temps consiste à injecter du collagène bovin lié au glutaraldéhyde (qui dure plus longtemps que le collagène purifié) sous le derme tout le long du colobome pour remplacer le volume de paupière manquante. On réalise une injection test dans le cou une heure avant. Le deuxième temps est l'exérèse d'à peu près 1 cm de peau de la paupière supérieure sur toute la longueur du colobome jusqu'à 2-3 mm sous le canthus latéral et 2-3 mm au-delà du bord médial du colobome pour s'assurer que les poils de ces zones ne vont plus blesser la cornée. Il faut préserver le plus de conjonctive bulbaire supérieure possible puis la suturer au tiers de ce qu'on a retiré de peau ; le reste est laissé à cicatriser en seconde intention.

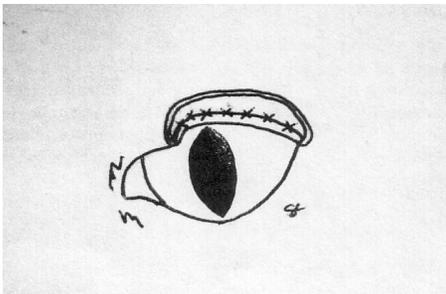
Figure 7: Technique de Wolfer utilisant une injection de collagène



1. Injection de collagène bovin dans l'espace subdermal de la zone du colobome palpébral.



2. Retrait d'1 cm de peau sur toute la longueur du colobome (Technique modifiée de Stades).



3. Suture de la conjonctive restante au 1/3 de la largeur de la plaie.

(d'après **WOLFER** [123].)

1.3 Dermoïdes

Ces lésions sont des défauts embryologiques congénitaux des tissus oculaires, elles peuvent intéresser la cornée, la conjonctive, la membrane nictitante ou la paupière ; seules ou de manière combinée. Le dermoïde consiste en une masse circulaire de tissu fibreux et graisseux couvert de peau pouvant contenir des follicules pileux et des glandes sébacées et sudoripares. Chez les chiens, ces dermoïdes intéressent plus souvent la zone temporale de la cornée tandis que chez les chats, ils impliquent le plus souvent les structures annexes de l'œil (conjonctive bulbaire, bord de la paupière et peau) avec une localisation au canthus latéral. Ces dermoïdes peuvent être unilatéraux ou bilatéraux et sont fréquemment accompagnés de malformations internes de l'œil. L'anomalie est généralement remarquée par le propriétaire peu après l'ouverture des paupières. Elle est souvent accompagnée d'écoulements purulents et de degrés variés de blépharospasme. Ces dermoïdes congénitaux peuvent n'être accompagnés d'aucun signe clinique si aucun poil en croissance n'a été en contact avec la cornée ou la conjonctive. Dans le cas contraire, on peut observer des ulcères cornéens, un blépharospasme ainsi qu'un écoulement purulent. [86, 69, 38]

Des dermoïdes cornéens ont été décrits chez l'Européen, le Burmese et le Birman et des dermoïdes du limbe latéral chez le Burmese et le Birman.

L'excision complète par kératectomie lamellaire est le traitement de choix des dermoïdes cornéens. Les dermoïdes des annexes peuvent être corrigés par des techniques blépharoplastiques variées. La chirurgie est généralement réalisée entre 3 et 4 mois d'âge quand il y a des signes cliniques, ou plus tard (5 à 6 mois) si le dermoïde n'occasionne pas de gêne. Après la chirurgie, la rémission est le plus souvent complète et la cicatrice minimale.

HENDY-IBBS [56] a examiné le pedigree de 15 chatons Birmans atteints de dermoïde épibulbaire unilatéral (voir figure 8). Il s'est révélé qu'ils descendaient tous de 2 femelles de la même fratrie (chattes 2 et 3 dans le pedigree). Le nombre de générations séparant ces femelles des chatons atteints dans l'étude varie entre 2 et 5. Dans 3 cas, il y

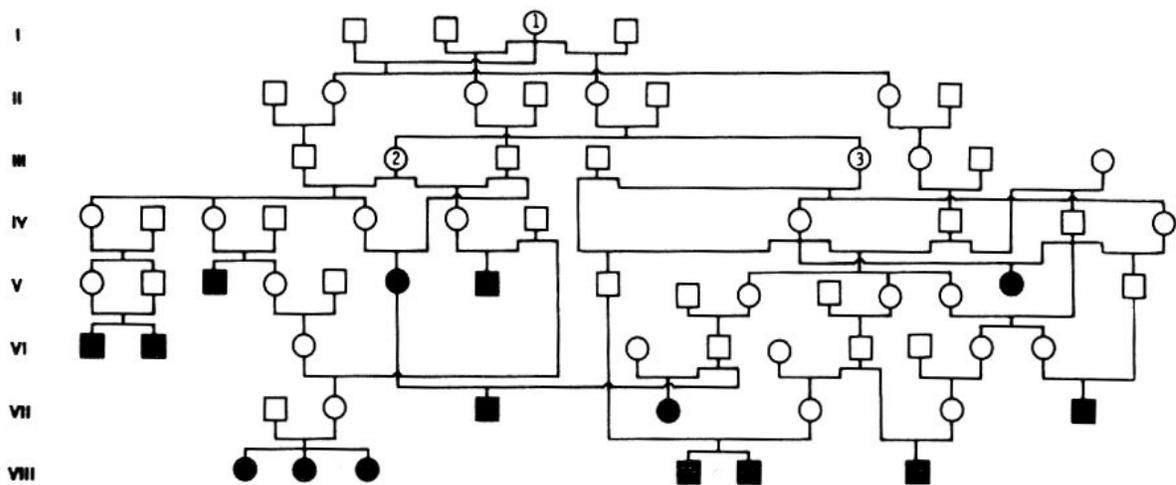
avait plusieurs chatons atteints dans la même portée, dans chaque cas, ils sont le résultat d'accouplements consanguins de descendants des deux femelles. En poussant encore les recherches, on a retrouvé une femelle citée plus souvent que n'importe quel autre chat : la grand-mère maternelle des deux femelles (chatte 1 dans le pedigree). Les dermoïdes épibulbaires sont rares chez les chats mais on a rapporté une incidence de 1 sur 150 dans la race Birman et une incidence encore plus élevée chez les chats apparentés. Il est possible que ces lésions soient causées par un gène autosomique dominant à pénétrance incomplète mais ceci n'explique pas complètement les apparitions de la maladie dans cette race. L'hypothèse la plus probable est qu'elle suive un mode de transmission héréditaire multifactoriel avec phénomène de seuil.

Figure 8: Pedigree combiné de chats atteints de dermoïdes épibulbaires

Les chiffres romains définissent les générations

Légende:

- femelle atteinte
- mâle atteint
- femelle saine
- mâle atteint



(d'après HENDY-IBBS [56])

1.4. Entropions

L'entropion, touchant généralement la paupière inférieure, est probablement le défaut structural acquis des annexes de l'œil le plus commun chez le chat. On a suggéré que la cause la plus commune était des entropions cicatriciels, un entropion peut également être secondaire à une maladie oculaire douloureuse ayant induit un blépharospasme chronique.

Quoique rares, des cas d'entropions primaires ont été décrits chez le chat. On a observé une prédilection pour les Persans et les autres races brachycéphales [47, 96] qui pourrait suggérer une transmission héréditaire. [96]

Chez le Persan, l'entropion est souvent primaire, lié à un hypertype. Une transmission héréditaire polyfactorielle a été suggérée (souvent considérée pour les anomalies de la face).

La technique modifiée de Hotz-Celsus est la procédure de choix pour corriger toutes les formes d'entropions félines et peut être adaptée aux anomalies spécifiques de chaque patient. [96]

Atteintes de la cornée

1.4 Rappels anatomiques et physiologiques

La cornée est une structure transparente et non vascularisée qui transmet et réfracte la lumière. Elle sert de barrière de protection au contenu interne de l'œil. La cornée est responsable d'à peu près 70% du pouvoir de réfraction de l'œil. Elle est capable de transmettre la lumière grâce à l'organisation régulière des fibres de collagène du stroma, à son état de relative turgescence et à sa nature avasculaire. Ces propriétés résultent de conditions uniques. Comme elle n'est pas vascularisée, la cornée obtient son oxygène principalement du film lacrymal, et son glucose de l'humeur aqueuse. L'humeur aqueuse assure aussi un peu l'oxygénation. Les couches histologiques de la cornée, de l'extérieur vers l'intérieur sont : l'épithélium, le stroma, la membrane de Descemet et l'endothélium.

La cornée est avasculaire, elle contient quelques fibres nerveuses. Celles-ci sont des rameaux de la branche ophtalmique du nerf V et sont majoritairement concentrées dans le tiers antérieur de la cornée.

Pour maintenir sa transparence, la cornée doit garder activement son niveau d'hydratation stromale à 75/80%. C'est un des rôles de l'endothélium et de l'épithélium de maintenir la limite d'imbibition du stroma à ce taux. L'épithélium est majoritairement une barrière mécanique aux fluides, l'endothélium a une double fonction : barrière mécanique et pompe métabolique. L'évaporation de l'eau du film lacrymal, en augmentant son osmolarité aide aussi à maintenir la dessiccation de la cornée. [121]

1.5 Les maladies de stockage lysosomal

Les maladies de stockage lysosomal ont une incidence, chez les humains de 1 sur 5 000 naissances.

Les lésions morphologiques communes à ces maladies sont des vacuoles cytoplasmiques élargies, limitées par une membrane simple et qui contiennent des substrats partiellement dégradés par l'enzyme déficiente. Ces vacuoles représentent des lysosomes vides ou contenant un matériel lamellaire ou granulaire. D'autres composants peuvent s'accumuler, ceci peut être dû à l'inhibition secondaire d'autres enzymes lysosomiales par l'augmentation de concentration du premier substrat.

Ces maladies sont peu fréquemment vues en pratique clinique courante. La plupart des rapports publiés émanent d'institutions où on maintient des colonies félines pour la recherche de modèles animaux pour les maladies humaines.

Toutes ces maladies se ressemblent beaucoup au niveau clinique, le diagnostic différentiel n'est pas évident à faire pour le praticien.

2.2.1 Les mucopolysaccharidoses (MPS)

Les MPS sont des désordres de stockage lysosomal, chacun causé par la déficience d'une hydrolase lysosomiale nécessaire à la dégradation des mucopolysaccharides (glycosaminoglycanes GAGs). Le défaut d'efficacité enzymatique mène à une accumulation de produits des GAGs dans les lysosomes de multiples organes. Il existe 12 sous-classes de MPS chez les humains, chacune étant caractérisée par une déficience en une enzyme lysosomiale spécifique et donc par un mucopolysaccharide non dégradé excrété par la voie urinaire (chondroïtine-sulfate, dermatane-sulfate, héparane-sulfate, kératane-sulfate) et par une combinaison de signes cliniques caractéristiques.

Les MPS humaines atteignent les enfants pendant leur 1^{ère} année et provoquent le décès du patient généralement avant l'âge de 10 ans. Leur incidence est de 1 sur 15 000 naissances avec les différents MPS ayant des incidences variables de 1 sur 30 000 naissances pour la MPS III à 1 sur 100 000 pour la MPS VI. [31]

Ce sont des maladies héréditaires à transmission autosomique récessive.

2.2.1.1 La mucopolysaccharidose VI (MPS VI)

Elle a été décrite pour la 1^{ère} fois chez l'homme en 1963, aussi appelée syndrome de Maroteaux-Lamy. C'est une maladie héréditaire autosomique récessive. Elle se caractérise chez l'homme par un retard de croissance, des anomalies faciales dont un hypertélorisme (une fente palpébrale élargie), une dépression du pont nasal, de grosses joues, des mâchoires larges, une opacification cornéenne bilatérale, une hépatosplénomégalie, ainsi que des dysostoses multiples. L'intelligence des individus est quasi-normale à normale. Les GAGs urinaires sont fortement augmentés, leur composant prédominant est le dermatane-sulfate. L'enzyme déficiente est l'arylsulfatase B (ASB), une sulfatase N-acétylgalactosamine-6-sulfate nécessaire pour la dégradation complète du chondroïtine-4-sulfate et du dermatane-sulfate. On trouve de nombreux corps de Alder Reilly (lysosomes de taille augmentée, le plus souvent dans les leucocytes périphériques). [94]

Tableau 1 : Caractéristiques générales de la MPS VI chez l'homme et le chat

Paramètres	Chez les humains	Chez le chat
Anomalies du squelette	+	+
Opacification cornéenne	+	+
Retard mental	-	-
Hérédité	Autosomique récessive	Autosomique récessive
Excès d'excrétion urinaire en dermatane-sulfate	+	+
Stockage viscéral	+	+
Culture des fibroblastes :		
Accumulation anormale de $^{35}\text{SO}_4$	+	+
Déficiences en ASB	+	+
Leucocytes périphériques		
Granules métachromatiques	+	+

(D'après **AGUIRRE *et al*** [1])

On la rencontre chez les chats Siamois et croisés Siamois. C'est une des maladies héréditaires à la prévalence la plus importante chez le chat.

Caractéristiques cliniques des chats atteints

Les chatons atteints sont de petite stature, ils ont une démarche maladroite avec les genoux en abduction et une rigidité cervicale et se tiennent souvent en position accroupie. Ils présentent une dysmorphie faciale avec un hypertélorisme, de petites oreilles et un maxillaire large et raccourci, certains auteurs parlent même d'apparences de brachycéphales. [70] Ils ont la queue courte et une opacification cornéenne diffuse et bilatérale, leurs paupières sont épaissies, rendant l'examen oculaire plus difficile. Les chats atteints survivent dans l'âge adulte. [94, 53]

Les animaux les plus âgés présentent des difficultés locomotrices progressives reflétant le degré de sévérité de leurs lésions osseuses. Certains présentent une parésie du train arrière ainsi qu'une sensation douloureuse diminuée et un tonus extenseur augmenté. [53]

Enzymologie

L'enzyme déficiente dans cette maladie est l'arylsulfatase B (ASB). Son activité chez les chats malades est égale à 6 à 10% de l'activité normale dans les leucocytes périphériques, les fibroblastes en culture et le foie. Les parents cliniquement normaux des chatons atteints ont des activités enzymatiques pour l'ASB intermédiaires (~50%) entre celles des chats normaux et malades, ce qui est en accord avec un mode de transmission autosomique récessif. Les activités des autres enzymes sont augmentées (arylsulfatase A, β -D-glucuronidase, α -D-mannosidase, β -D-acétylglucosaminidase, β -D-galactosidase). [94, 61]

Tableau 2 : Activités enzymatiques lysosomiales dans les fibroblastes cutanés en culture d'un chat atteint de MPS VI et de 4 chats témoins.

Les activités enzymatiques sont exprimées par la moyenne +/- l'écart type. N étant le nombre de préparations étudiées pour chaque enzyme.

Enzyme	Activités (en nmol/heure par mg de protéines)					
	Atteints (homozygotes malades)			Normaux (homozygotes normaux)		
	N	moyenne +/- écart- type	intervalle des résultats	N	moyenne +/- écart- type	intervalle des résultats
Arylsulfatase B	8	5.7 +/- 6.3	0-17.8	13	52.7 +/- 27	15.9-91.2
Arylsulfatase A	12	509.9 +/- 164.3	270-731	20	268.7 +/- 117.6	92-504
β -D-glucuronidase	12	854.1 +/- 253.2	505-1378	17	705.3 +/- 313.7	264-1191
α -D-mannosidase	12	471 +/- 247.4	117-872	17	236.4 +/- 149.8	56-538
β -D-acétylglucosaminidase	11	3885 +/- 1385	1085-4941	20	1737 +/- 1024	533-3784
β -D-galactosidase	10	316.3 +/- 58.8	192-382	14	243.5 +/- 72.1	162-384

(D'après JEZYK *et al* [61])

VINE *et al* [117] ont étudié l'activité résiduelle de la première forme d'ASB mutante connue. MC GOVERN *et al* [75] ont découvert une deuxième mutation structurale au locus de l'ASB féline et ont caractérisé ces deux mutations. On les nommera comme eux MPS^a et MPS^b.

L'isoenzyme mutante « a » est différente de l'enzyme normale de par sa mobilité électrophorétique, ses propriétés cinétiques, sa stabilité et son poids moléculaire. Elle est beaucoup plus cryo-, thermo- et pH-labile et a un poids moléculaire d'à peu près la moitié de celui de l'enzyme féline normale. On sait que l'enzyme féline normale est un homodimère, ce qui suggère que cette mutation structurale du gène de l'ASB féline a altéré la protéine de telle façon qu'elle n'est plus capable de se dimériser. Bien que l'enzyme défectueuse garde une activité partielle, son incapacité à la dimérisation a probablement rendu la protéine MPS VI plus défectueuse dans la catalyse et bien plus instable. [117]

Il est intéressant de remarquer que les ASB des mammifères sont présumées être des monomères ayant un poids moléculaire allant de 40 000 à 54 000. L'enzyme féline normale est un homodimère d'un poids moléculaire double de celui des autres enzymes des mammifères. On peut donc penser que pendant l'évolution, une enzyme ASB monomérique est apparue suite à une mutation génique structurale dans le gène codant pour une forme plus primitive. L'enzyme monomérique résulterait en conservant son activité catalytique et sa stabilité mais présenterait un site altéré permettant la dimérisation. Cependant, des études phylogéniques plus poussées des protéines ASB sont nécessaires pour étayer cette thèse. [117]

L'isoenzyme mutante « b » est un homodimère. Elle a une charge différente de l'enzyme normale et de l'isoenzyme mutante « a » et présente une cryo- et une thermostabilité normales à légèrement augmentées. Tous ces résultats sont en accord avec une mutation génique structurale au locus de l'ASB qui produit une protéine stable, capable de se dimériser mais défectueuse au niveau de la catalyse et de la liaison avec le substrat. [75]

Tableau 3 : Propriétés comparées des ASB félines normale, MPS VI^a et MPS VI^b

Propriétés	ASB féline normale	ASB féline MPS VI ^a	ASB féline MPS VI ^b
Poids moléculaire	105 000	52 000	105 000
Structure	dimère	monomère	dimère
effet du DTT (dihiothreitol)	-	dimérise	-
Mobilité électrophorétique (R _m)	0.62	0.15	0.20
Thermostabilité (t _{1/2} à 60°C, en min)	55	10	60
Cryostabilité (% d'activité initiale après 72h, -50°C)	87	45	85
Stabilité protéase	stable	instable	stable

(D'après **MC GOVERN** *et al* [75])

Par croisements, on peut aussi obtenir des hétérozygotes MPS VI^{a/b} qui expriment les isoenzymes mutantes a et b.

Les études de la MPS VI permettent une compréhension approfondie de l'hétérogénéité génétique et de la variabilité des réponses thérapeutiques spécifiques observées dans les désordres génétiques humains. Les activités résiduelles de l'ASB dans les leucocytes chez les homozygotes MPS a/a et dans une moindre mesure chez les hétérozygotes a/b peuvent être augmentées de façon remarquable avec l'usage d'agents réducteurs thiol qui font se dimériser les subunités mutantes « a ». On observe dans ce cas une diminution concomitante des taux de dermatane-sulfate. L'activité résiduelle de l'ASB chez les homozygotes MPS b/b, elle, ne répond pas une telle manipulation enzymatique car l'isozyme mutante « b » est un dimère (avec des propriétés catalytiques anormales). [117, 75]

Biochimie

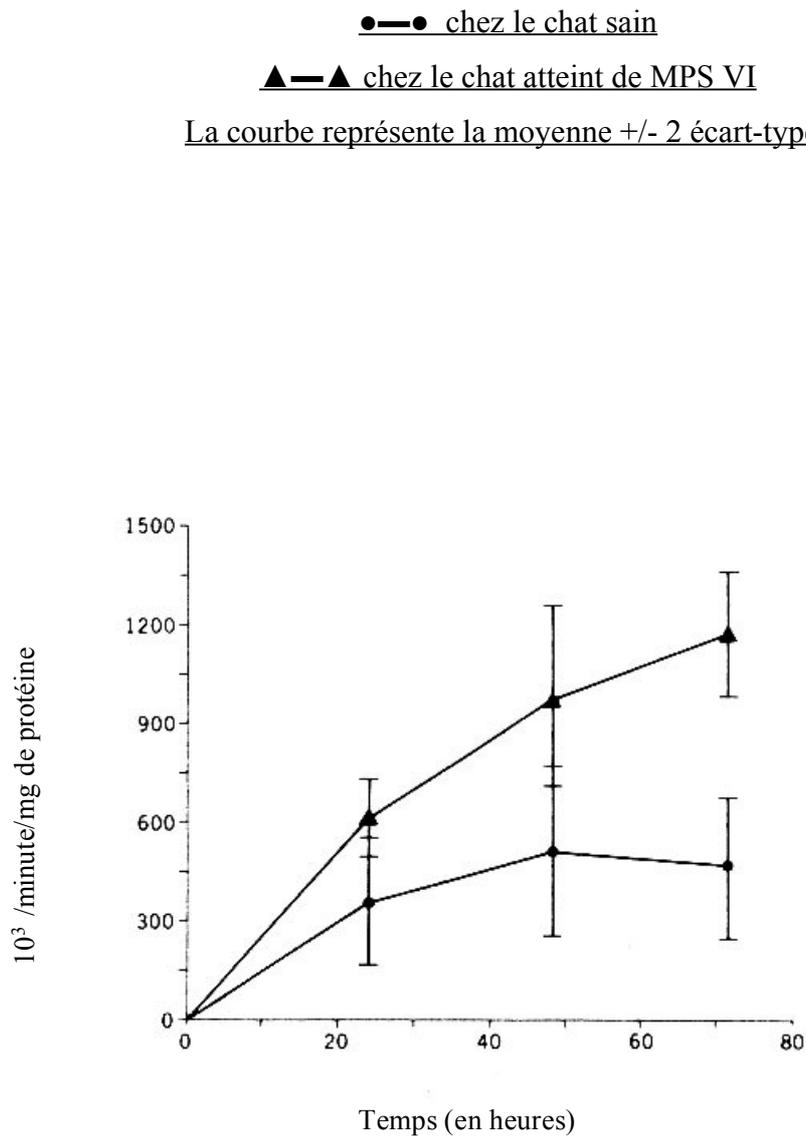
Chez les chats normaux, le ratio [polymères de GAG / oligosaccharides]_{urinaires} est égal à 1. Chez le chat malade étudié par **JEZYK *et al*** [61], il atteint 5.89. La quantité de GAGs polymériques urinaires est 14 fois plus importante chez ce chat.

Les GAGs sont purifiés et séparés par électrophorèse sur acétate de cellulose. Le 1er composant de l'urine du chat malade migre avec le dermatane-sulfate, on trouve des petites quantités de chondroïtine-sulfate et des traces d'héparane-sulfate. L'urine du chat sain contient surtout du chondroïtine-sulfate, des petites quantités de dermatane-sulfate et des traces d'héparane-sulfate.

JEZYK *et al* ont confirmé ces résultats par d'autres méthodes : la chromatographie, la digestion enzymatique ainsi que la détermination des quantités de dermatane-sulfate et d'héparane-sulfate par réaction sélective avec l'orcinol. Par cette dernière méthode, on obtient des taux de dermatane-sulfate de 990 µg/mL et 10 µg/mL et des taux de chondroïtine-sulfate de 86 µg/mL et 67 µg/mL chez le chat atteint et le chat sain respectivement. [61]

Ils ont réalisé des expériences d'incorporation de ³⁵SO₄ dans les fibroblastes cultivés à partir de biopsies de chats sains et malades (voir figure 9). L'accumulation intracellulaire de ³⁵SO₄ chez les chats sains atteint un maximum en 24 à 48h tandis qu'elle continue à 72h chez les chats atteints et qu'ils ont 3 à 5 fois plus de ³⁵SO₄/mg de protéines cellulaires par rapport aux chats témoins. Ces données sont similaires aux résultats des mêmes expériences réalisées chez les humains et montrent un défaut de dégradation des GAGs.

Figure 9: Incorporation de $^{35}\text{SO}_4$ par les fibroblastes de chats sains et atteints de MPS VI



(d'après JEZYC *et al* [61])

Etude histopathologique des yeux [53, 25,111, 112]

Il y a de nombreuses anomalies au niveau des yeux. Une opacification cornéenne est présente dès l'âge de 10 semaines chez les chatons atteints et augmente pendant l'évolution de la maladie. Elle apparaît granuleuse en rétro-illumination et localisée dans les couches cornéennes profondes. Dans la cornée, les anomalies morphologiques sont limitées au stroma cornéen postérieur chez les jeunes animaux (les cellules très atteintes sont hypertrophiées). Chez les animaux plus âgés, les kératocytes de tous les niveaux sont

touchés de façon équivalente. Les inclusions sont limitées par une membrane simple et situées en région périnucléaire, la plupart sont électro-transparentes mais il reste dans certaines une matrice granulaire à fibrillaire. Des inclusions vacuolisées sont aussi présentes dans les fibroblastes du stroma de la conjonctive, de la sclère, de l'iris, dans les mailles trabéculaires et dans la choroïde. Les fibroblastes localisés dans les *septae* entre les muscles extra-oculaires, la sclère et le nerf optique sont atteints de façon similaire. Cependant, les axones myélinisés de la sclère, des nerfs optiques et du tapis clair apparaissent normaux.

Les cellules dérivées du mésenchyme dans le stroma de l'iris et des corps ciliaires sont atteintes, elles apparaissent distendues suite à l'accumulation de nombreuses inclusions vacuolisées. Les cellules des tissus connectifs entourant les nerfs et les vaisseaux de ces stromas sont touchées de la même façon.

Dans les tissus provenant du neuroectoderme, la présence d'inclusions vacuolisées intracytoplasmiques varie avec le degré de pigmentation mélanique. Les cellules épithéliales iriennes et ciliaires sont normales. Le cytoplasme de l'épithélium ciliaire non pigmenté contient de nombreuses vacuoles qui déplacent le noyau apicalement. Cet épithélium est hypertrophié et comprime l'épithélium ciliaire adjacent qui, lui, est normal. Les variations de la maladie entre les régions pigmentées et non pigmentées sont le mieux illustrées par l'épithélium pigmentaire rétinien. L'épithélium pigmentaire rétinien dans la zone du tapis contient de nombreuses inclusions cytoplasmiques et certaines cellules sont très hypertrophiées. L'épithélium pigmentaire rétinien hors de la zone du tapis ne contient, lui, aucune inclusion visible, que ce soit par microscopie optique ou électronique. Il peut cependant être atteint dans les stades plus tardifs de la maladie. Les anomalies rencontrées dans ce cas ne sont pas aussi extrêmes et uniformes que celles observées dans l'épithélium pigmentaire rétinien du tapis.

Les inclusions vacuolisées accumulées dans les cellules de l'épithélium pigmentaire rétinien peuvent être subdivisées en 4 classes : électro-transparentes, granulaires, lamellaires et mixtes. Les 2 premières sont les classes prédominantes. Les inclusions électro-transparentes sont des GAGs filtrés, les granulaires sont des GAG accumulés, tandis que les lamellaires sont des lipides accumulés. Malgré les lésions étendues de l'épithélium rétinien pigmentaire, il n'y a pas de maladie rétinienne concomitante. Les cellules de cet épithélium sont encore capables d'assurer leur fonction

de soutien aux photorécepteurs. La différence dans la distribution et la sévérité de l'atteinte de l'épithélium rétinien pigmentaire par la MPS VI suggère qu'il ne fonctionne pas comme une monocouche uniforme, au moins dans le métabolisme des GAGs.

STRAMM *et al* [112] se sont demandés si les variations de la maladie observées selon l'âge et la zone de l'épithélium rétinien pigmentaire étudiée dépendaient de l'activité enzymatique résiduelle de l'ASB. Mais leurs résultats montrent qu'il n'y a pas de corrélation entre le niveau d'activité résiduelle enzymatique, la pigmentation et la position spatiale des cellules. Une accumulation excessive de GAG dermatane-sulfate dans les tissus touchés par la MPS VI ne peut se produire que dans des cellules qui métabolisent ce substrat en temps naturel. L'absence d'accumulation de dermatane-sulfate peut indiquer l'absence de substrat dans la cellule, une méthode alternative de dégradation ou une activité enzymatique résiduelle suffisante.

Etude histopathologique des autres organes [53, 30, 20, 70, 2, 54, 77]

ALROY *et al* [2] ont coloré du sang périphérique avec du Wright-Giemsa et révélé des vacuoles contenant des granules métachromatiques dans les lymphocytes, les neutrophiles, les éosinophiles et les monocytes.

Le **foie** est de taille et de texture normales. La microscopie optique ne révèle pas d'anomalie cellulaire. La microscopie électronique montre que les hépatocytes contiennent jusqu'à 20 inclusions granulaires (de 0.5 à 1 μ de diamètre) limitées par une membrane. Les cellules de Kupffer et des tissus connectifs inter-lobulaires sont enflées par la présence d'inclusions apparemment vides ou contenant un matériel granulaire.

La **rate** a un aspect macroscopique normal. On voit en microscopie optique que les cellules des muscles lisses contiennent des vacuoles cytoplasmiques qui ne déforment pas la cellule. Ces vacuoles sont électro-transparentes et contiennent des restes de formes évoquant la myéline.

Le **squelette** présente des anomalies. On peut observer sur les radiographies de multiples dysostoses: une déformation du sternum (excavation du *pectus*), des vertèbres fusionnées, des hanches subluxées, une dysplasie épiphysaire des vertèbres, des os longs et des os courts. Il y a une maladie dégénérative des articulations. On trouve un degré variable d'ostéoporose généralisée et une sclérose des plateaux terminaux des vertèbres et

des facettes articulaires. La luxation bilatérale des hanches chez le chaton hétérozygote pour le gène de la MPS VI semble très fréquente. Comme ce type de lésion n'est pas courant, chez le jeune Siamois elle devrait inciter le vétérinaire à envisager la possibilité que le chat soit porteur d'un allèle malade.

Le cartilage articulaire du genou est hypercellulaire, les plateaux sous-chondraux sont sclérosés et contiennent des îlots cartilagineux, la cavité médullaire de la métaphyse ne contient pas d'os, il manque des spicules endostées et les lignes de cartilage articulaire sont ossifiées dans certaines zones mais les trabécules épiphysaires sont plus épaisses que la normale. Les vertèbres cervicales sont déformées et contiennent des îlots de cartilage, de fibrocartilage et de tissu fibreux, on trouve des ponts osseux entre les vertèbres dorsalement et ventralement; aucun disque intervertébral n'est normal. Les cartilages articulaires des côtes et de la surface articulaire proximale du tibia contiennent de grosses cellules à cytoplasme trabéculaire. La microscopie électronique révèle que ces cellules sont remplies d'inclusions électro-transparentes limitées par une membrane.

Dans le **système nerveux central**, les ventricules latéraux sont tous élargis à un degré équivalent. Les tissus connectifs des méninges et des plexus choroïdes contiennent de grosses cellules à cytoplasme vacuolisé. La moelle épinière apparaît de couleur gris-marron en zone T13-L1, là où les vertèbres sont subluxées. L'histologie de la moelle est anormale dans cette région : la substance blanche périphérique contient de multiples foyers de vacuolisation mais pas de myélophagie, ni d'astrocytose ou de vascularité augmentée. On trouve de très rares axones apparaissant gonflés.

Les **fibroblastes cutanés** semblent normaux en microscopie optique mais la microscopie électronique révèle des figures ressemblant à de la myéline et limitées par une membrane dans leur cytoplasme. Un chat a présenté des nodules cutanés non prurigineux de 4 à 10 mm de diamètre sur la tête. Ils ont régressé spontanément en 6 semaines. Les cultures bactériologique et fongique étaient négatives. La biopsie de ces nodules a révélé de larges cellules ressemblant à des macrophages à cytoplasme vésiculaire.

L'**appareil cardiovasculaire** est aussi atteint, les valves atrio-ventriculaires gauches apparaissent épaissies, blanches et nodulaires. Les fibroblastes des valves et des cordages tendineux sont ballonnés et contiennent de fines vésicules dans leur cytoplasme.

Les cellules des muscles lisses sont gonflées dans la média de l'aorte et des artères coronaires.

Au niveau de la **moelle osseuse**, on trouve des inclusions contenant des figures granulaires, lamellaires et/ou cristalloïdes dans les cytoplasmes des cellules des lignées granulocytiques. L'ultrastructure des granules spécifiques des éosinophiles et des basophiles est altérée. [2]

Utilité du modèle chez l'homme

Les premières descriptions histologiques et ultrastructurales de la rate, de la moelle osseuse, du squelette et du système nerveux central dans la MPS VI ont été réalisées chez le chat.

Comme on ne comprend pas les mécanismes spécifiques de cette maladie, les modèles animaux permettent d'avoir l'opportunité de les étudier *in vivo*. On cherche à savoir l'effet du stockage lysosomal sur la fonction granulocytaire périphérique, on essaie d'évaluer si la vacuolisation marquée de l'épithélium rétinien pigmentaire interfère avec sa fonction normale.

Ces modèles animaux permettent aussi d'étudier la physiologie normale, en effet, une approche classique de la définition des processus normaux est d'enquêter sur les erreurs fonctionnelles se produisant de façon naturelle. Les chats atteints de MPS VI peuvent fournir une approche à la compréhension du rôle des GAGs dans la formation des os normaux. On essaie aussi de savoir si les types cellulaires du système nerveux central chez le chat sont dérivés de la moelle osseuse et renouvelés durant toute la vie de l'animal. Si c'était le cas, la greffe de moelle osseuse serait une approche rationnelle dans d'autres maladies de stockage lysosomal caractérisées par un stockage neuronal et un retard mental. [94]

Les essais pour étudier la pathologie moléculaire des erreurs congénitales du métabolisme se sont concentrés sur la caractérisation du défaut enzymatique primaire. La présence d'une activité enzymatique résiduelle permet la purification de l'enzyme défectueuse ainsi que la comparaison de ses propriétés physiques et cinétiques avec celles de l'enzyme normale. Parmi les maladies humaines de stockage lysosomal, plusieurs

présentent des enzymes défectueuses à activité résiduelle : la maladie de Gaucher de type I, la mannosidose, la MPS VI... Cependant, la purification et la caractérisation de l'activité résiduelle ont toujours été empêchées par la non-disponibilité de matériau humain frais. Ainsi, les analogues animaux de maladies humaines avec désordres enzymatiques nous fournissent l'opportunité de caractériser le défaut enzymatique et d'en connaître plus sur la pathologie moléculaire des lésions enzymatiques. [117]

Les chats atteints de MPS VI ont un grand nombre d'avantages en tant que modèles thérapeutiques : les animaux atteints n'ont pas d'implication neuronale, il n'est donc pas nécessaire de résoudre le problème du passage de la barrière hémato-méningée ; ils peuvent vivre au moins 6 ans, permettant ainsi de longs essais thérapeutiques et peuvent reproduire, produisant des portées potentiellement entièrement atteintes donc assez d'individus pour former un groupe de contrôle satisfaisant.

Essais thérapeutiques

Plusieurs essais thérapeutiques ont déjà été réalisés : des essais sur la cystamine, une molécule pouvant être administrée par voie orale et qui pourrait augmenter l'activité de l'ASB et diminuer les quantités de dermatane-sulfate excrétées dans l'urine.

GASPER *et al* [43] ont réalisé une greffe de moelle osseuse chez un Siamois atteint de MPS VI à un stade avancé. Ils ont obtenu de bons résultats. Le chat a été irradié puis traité à la néomycine et à la polymyxine B, ensuite il a reçu de la cyclosporine, et enfin on lui a injecté des cellules de moelle osseuse dans la veine jugulaire. A J1, la quantité de dermatane-sulfate urinaire était divisée par 2.5 et à J232 par 14.6. L'activité de l'ASB était multipliée par 30 à J232. Les valeurs sont restées dans les normes. Les changements cliniques étaient aussi visibles : résolution complète de l'opacité cornéenne, résolution progressive de la dysmorphie faciale, augmentation de la capacité à se déplacer et augmentation des mouvements de la tête, du cou et des mandibules. Des greffes de moelle osseuses ont déjà été essayées chez des enfants souffrant de maladies lysosomiales variées mais l'efficacité à long terme du traitement n'est pas connue.

La MPS VI est potentiellement plus sensible que les autres MPS à la thérapie de remplacement enzymatique car dans cette maladie il n'y a pas d'implication du système

nerveux central, les enzymes administrées n'ont donc pas à traverser la barrière hémato-méningée. Beaucoup d'essais réalisés sur des patients atteints de maladies de stockage lysosomal ont échoués car les doses d'enzymes administrées étaient insuffisantes ou il manquait à ces enzymes des signaux spéciaux pour l'endocytose, elles n'arrivaient donc pas à atteindre les lysosomes des cellules atteintes. **CRAWLEY *et al*** [31] ont évalué l'efficacité et la distribution de trois formes de N-acétylgalactosamine-4-sulfatase recombinante humaine (rh4S) chez 3 chats MPS VI. La thérapie a commencé entre 2 et 12 mois d'âge, les chats ont été euthanasiés à 27 mois. Des doses ainsi que des fréquences d'injection différentes ont été testées. Tous les chats ont toléré l'administration d'enzymes avec très peu d'effets secondaires. Il n'a pas été observé de changements osseux évidents à la radiographie, cependant, il a été remarqué une tendance à la normalisation du volume minéral osseux dans les échantillons, corrélée à un début précoce du traitement. Il reste des études à effectuer, utilisant des doses et des fréquences d'administration encore plus élevées avec un début de traitement le plus précoce possible. Il faudrait aussi évaluer l'effet du titre en anticorps anti-rh4S sur l'efficacité de la thérapie, et développer des méthodes pour améliorer la pénétration des enzymes dans les cartilages et la cornée.

2.2.1.2 La mucopolysaccharidose I (MPS I)

La première description de cette maladie chez les humains a été réalisée en 1917. On a identifié trois syndromes cliniques différents, chacun présentant une activité α -L-iduronidase déficiente. Ces trois syndromes résultent apparemment de la combinaison de deux allèles mutants au même locus. Le syndrome de Hurler (MPS IH), la forme la plus sévère, est caractérisé par une opacité cornéenne précoce, une dysmorphie faciale, des dysostoses sévères multiples, un retard mental et un décès avant l'âge de 10 ans. Dans la forme la moins sévère : le syndrome de Scheie (MPS IS), on observe une opacité cornéenne, une implication articulaire, une intelligence normale et une possible durée de vie normale. Le syndrome de Hurler/Scheie (MPS I H/S) a un phénotype intermédiaire. Des corps de Alder-Reilly sont toujours présents dans les lymphocytes du sang périphérique. La différence majeure entre les trois syndromes MPS I apparaît être le degré de stockage lysosomal dans les neurones du système nerveux central. MPS IH présentant un très important stockage neuronal, MPS IS n'en montrant pas et MPS IH/S

étant intermédiaire tant dans le nombre que dans la distribution des neurones atteints. [94, 55]

Cette maladie est héréditaire autosomique récessive chez l'homme et le chat.

Caractéristiques cliniques des chats atteints

Cette maladie a été diagnostiquée chez des Européens. Tous les chats atteints ont des têtes larges avec des oreilles courtes, des yeux très espacés, un nez large, une bosse frontale, une dépression marquée au niveau du stop et une opacité cornéenne diffuse bilatérale résultant de fines opacités granulaires observées dans le stroma cornéen en rétro-illumination ou avec la lampe à fente. Cette dystrophie granulaire touche toutes les couches cornéennes. [55, 94, 52, 51]

Certains animaux présentent un souffle holosystolique de grade IV/V compatible avec une insuffisance mitrale. Les caractéristiques radiographiques de cette maladie incluent une subluxation bilatérale des hanches, des vertèbres cervicales fusionnées et élargies et une déformation du sternum. On retrouve des anomalies de la démarche du train postérieur. Ces troubles sont progressifs.

Etude histopathologique des yeux [55]

Au niveau des yeux, on trouve des vacuoles intracytoplasmiques dans les fibroblastes de la cornée, de la sclère, de la choroïde, des conjonctives, dans les trabécules, le stroma irien, les processus ciliaires et l'épithélium rétinien pigmentaire. Les cellules atteintes ont des contours irréguliers et des cytoplasmes de taille augmentée. Ces inclusions sont souvent fusionnées. Les cellules de l'endothélium cornéen contiennent aussi des inclusions mais ne présentent pas d'hypertrophie cytoplasmique. L'apparence ultrastructurale des vacuoles est variables et dépend plus ou moins du tissu d'origine : celles des kératocytes apparaissent électrotransparentes avec une matrice résiduelle granulaire, dans d'autres tissus, les inclusions des fibroblastes sont plus granuleuses. On trouve peu de corps lamellaires.

Etude histopathologique des autres organes [55]

Le **foie** apparaît macroscopiquement élargi, ferme, avec des motifs lobulaires plus proéminents. Les cellules de Kupffer ainsi que les hépatocytes sont remplis de vacuoles

cytoplasmiques et ont des noyaux excentrés. Ces inclusions correspondent à des lysosomes et paraissent vides ou contiennent un matériel granulaire ou des corps lamellaires.

La **rate** apparaît élargie, plus ferme et présente une surface capsulaire blanc-gris. Les cellules des muscles lisses contiennent des inclusions cytoplasmiques lysosomiales arrangées linéairement, qui s'étendent en région périnucléaire sur le grand axe de la cellule. De nombreuses inclusions contiennent des corps zébrés.

En ce qui concerne le **système nerveux central**, les méninges sont plus opaques que la normale, et plus de la moitié des chats étudiés présentaient des méningiomes. Les neurones de toutes les aires du système nerveux central sont gonflés de vacuoles cytoplasmiques, beaucoup contenant des lipides. Les pertes neuronales et l'astrocytoses sont les plus sévères dans les zones corticales adjacentes aux leptoméniges épaissies. Dans ces zones, les méninges contiennent une quantité augmentée de collagène et des cellules mononucléaires à cytoplasme très vacuolisé. Les cellules périvasculaires sont aussi très vacuolisées dans tout le système nerveux central.

La **peau** est épaissie, surtout au niveau de la nuque, ceci étant dû à une augmentation des fibres de collagène plutôt qu'à une augmentation de la taille des cellules due au stockage lysosomal. Les fibroblastes contiennent de petites inclusions.

A l'examen macroscopique du **cœur**, les valves atrio-ventriculaires sont épaissies, blanches et nodulaires. Ces lésions valvulaires sont plus sévères chez les animaux présentant un souffle. Les cellules valvulaires sont élargies, rondes, avec un cytoplasme vacuolisé ; en microscopie électronique, les vacuoles apparaissent électro-transparentes, certaines sont coalescentes. Les cellules myocardiques et aortiques ont de petits noyaux et un cytoplasme vacuolisé.

Dans la **moelle épinière**, 10 à 20% des leucocytes ont de petites inclusions cytoplasmiques granulaires visibles seulement en microscopie électronique. On trouve aussi des inclusions dans certains granulocytes, associées à une matière dense crystalloïde caractéristique des éosinophiles.

En examinant les **cartilages** et les **os**, on remarque des fusions au niveau de l'articulation atlanto-occipitale et des articulations intervertébrales cervicales. Les

cartilages articulaires des têtes fémorales contiennent des chondrocytes élargis à cytoplasme vacuolisé ; il en va de même pour les cartilages des côtes, de la trachée et des grosses bronches.

En ce qui concerne les **muscles lisses et striés**, les cellules des tissus connectifs associés sont élargies, elles ont un cytoplasme vacuolisé et on a l'impression que les myocytes sont séparés. Dans l'intestin grêle, les cellules vacuolisées sont contiguës et forment une bande de séparation entre la sous-muqueuse et la musculature externe.

Enzymologie [52, 51]

L'activité de la α -L-iduronidase est déficiente dans les leucocytes périphériques et les fibroblastes en culture. Les activités des autres enzymes sont similaires à celles des chats sains. L'activité de la α -L-iduronidase des hétérozygotes est intermédiaire entre celles des animaux atteints et sains, ceci concorde avec ce qu'on attendrait si, comme chez l'homme, la déficience en α -L-iduronidase était héréditaire autosomique récessive.

On retrouve des quantités excessives de GAGs dans l'urine des chats atteints.

L'électrophorèse révèle qu'ils sont constitués de dermatane-sulfate et d'héparane-sulfate. Des études densitométriques montrent que la chondroïtine-sulfate, l'héparane-sulfate et le dermatane-sulfate représentent respectivement 10%, 28% et 62% du total des GAGs chez le chat atteint et 20%, 36% et 44% chez l'humain malade.

Tableau 4 : Activités enzymatiques lysosomiales dans les leucocytes périphériques et les fibroblastes en culture d'un chat atteint de MPS I et de chats témoins

Les activités enzymatiques (moyenne et intervalle) sont exprimées en nmol/heure/mg de protéine. Le nombre de chats normaux (N) étudiés pour chaque enzyme est indiqué. Le nombre de préparations par animal est indiqué entre parenthèses après l'intervalle.

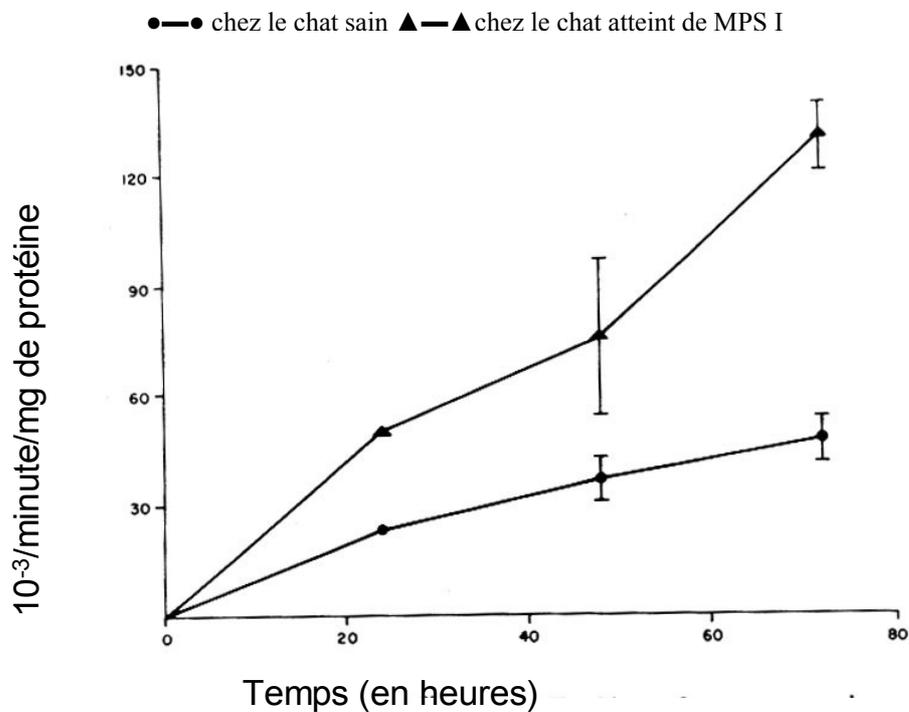
		Chat malade		Chats normaux		
		Moyenne	Intervalle	N	Moyenne	Intervalle
Leucocytes périphériques	α -L-iduronidase	2.7	1.3-4.7 (3)	5	48.8	39.9-60.0 (1)
	β -D-glucuronidase	248	204-292 (2)	5	481	292-703 (1)
	Arylsulfatase A	518	(1)	3	959	545-1190 (1)
	Arylsulfatase B	90.4	35.6-152 (3)	13	129	35.5-254 (1)
	α -D-glucosaminidase	5.5	(1)	4	4.8	3.7-6.3 (1)
	β -D-glucosaminidase	2040	(1)	5	2834	2490-3280 (1)
	β -D-galactosidase	15	(1)	5	46.2	39-50 (1)
Fibroblastes en culture	α -L-iduronidase	5.8	5.4-6.2 (3)	3	93.4	64.5-116 (1)
	β -D-glucuronidase	911	790-1030 (3)	3	595	302-913 (1)
	Arylsulfatase B	230	(1)	1	299	(1)
	α -D-glucosaminidase	25.7	21.2-30.2 (2)	4	26.6	13.1-40.7 (1)
	β -D-glucosaminidase	5366	4903-5830 (2)	5	4852	2888-7730 (1)
	β -D-galactosidase	249	207-291 (2)	4	318	203-386 (1)

(D'après HASKINS *et al* [52])

On a étudié l'incorporation de $^{35}\text{SO}_4$ aux GAGs des fibroblastes cultivés à partir de biopsies réalisées chez des chats atteints et sains (voir figure 10). Cette expérience a montré une accumulation excessive de $^{35}\text{SO}_4$ dans les fibroblastes du chat malade en comparaison avec le chat sain. De plus, l'écart augmente avec le temps car l'accumulation ralentit dans les fibroblastes sains après les premières 24 heures.

Figure 10 : Incorporation de $^{35}\text{SO}_4$ par les fibroblastes de chats sains et atteints de MPS I

Le graphique représente la moyenne \pm 2 écart-types pour chaque point.



(d'après HASKINS et al [52])

Comparaison homme/chat

Sur la base du degré et de la distribution des lésions neuronales, les chats avec MPS I ressemblent plus aux patients humains atteints de MPS IH. Cependant, il y a peu de symptômes cliniques d'implication neurologique chez le chat et ils sont difficiles à évaluer. (Exemple : certains animaux ne sont pas capables d'utiliser leur litière mais on ne sait pas si ceci est neurologique ou dû à leurs difficultés locomotrices)

Les lésions oculaires, cardio-vasculaires et ostéo-cartilagineuses sont semblables dans les deux espèces. En revanche on n'observe pas de méningiomes chez les enfants MPS IH.

Les humains et les chats atteints par la MPS I ont en commun la déficience enzymatique spécifique en α -L-iduronidase, les formes d'excrétion des GAGs, un stockage lysosomal dans des tissus variés et une mauvaise dégradation des GAGs dans les fibroblastes en culture.

Les chats représentent des modèles de la MPS I différents de la plupart des autres maladies de stockage avec neuropathie car ces animaux vivent au-delà de la puberté avec peu de preuves cliniques d'une maladie du système nerveux central. Pour des essais thérapeutiques, ils vivent au moins deux ans, il devrait donc être possible de maintenir des individus avec une greffe de moelle osseuse assez longtemps pour évaluer si les cellules normales peuvent repeupler le système nerveux central et diminuer le stockage.

2.2.1.3 La mucopolysaccharidose VII (MPS VII)

Jusqu'en 1994, on n'avait observé cette maladie que chez l'homme, le chien et la souris.

Chez l'homme, la MPS VII est aussi appelée le syndrome de Sly, elle est caractérisée par un déficit en β -glucuronidase.

Caractéristiques cliniques des chats atteints [105, 46]

Cette maladie a été diagnostiquée chez des Européens.

Ces chats sont petits pour leur âge (1.2 kg à 1 an) et ont un petit corps par rapport à la taille de leur tête. Celle-ci est large, avec un nez court, des pommettes hautes, une bosse frontale et de petites oreilles avec les extrémités recourbées. La langue semble plus grande que la normale. Ils présentent une opacification cornéenne bilatérale. La peau est modérément épaissie (surtout sur les pattes) et on voit chez certains une hypoplasie trachéale. Ils ont des difficultés à se déplacer, les pattes élargies, trop courtes et en rotation interne ainsi qu'une déformation angulaire des côtes. A la radiographie, on observe des dysostoses multiples caractérisées par un retard d'ossification étendu ainsi que des fragmentations épiphysaires et apophysaires. On observe une ankylose des tarses, des grassetts et de la colonne vertébrale cervicale, certaines vertèbres sont cuboïdes. Le diagnostic différentiel radiographique comprend la dysplasie épiphysaire, l'hypervitaminose A et l'hypothyroïdie congénitale.

L'évolution clinique est progressive : baisse de proprioception, diminution des réflexes tactiles, hyperréflexie patellaire et tibiale crâniale, réflexe d'extension croisée. La maladie peut amener des épisodes de grand mal avec un cou raide et un déplacement impossible.

Biochimie [105, 46]

Ces caractéristiques cliniques vont dans le sens d'une MPS. On peut donc réaliser un test urinaire à la toluidine pour détecter les GAGs sulfatés, il se révélera positif.

Le diagnostic de certitude est un examen enzymatique sur les leucocytes et les fibroblastes. On y constate que la β -glucuronidase est inactive dans les leucocytes du

sang périphérique et qu'on trouve seulement des traces de cette activité dans les fibroblastes en culture (~1% de l'activité normale). Les autres enzymes étudiées dans le sang et les fibroblastes (α -iduronidase, iduronate-2-sulfatase, arylsulfatases A et B, phosphatase acide, β -galactosidase, α et β -mannosidase, α -L-fucosidase, β -hexosaminidase, α -glucosaminidase) ont une activité normale.

Les groupes sulfate ($^{35}\text{SO}_4$) sont incorporé plus activement dans les mucopolysaccharides chez les chats atteints et la dégradation est nettement inférieure.

Etude histopathologique [105]

On trouve des cellules à cytoplasme vacuolisé dans de multiples zones : paroi aortique, artère pulmonaire, valves aortiques, cartilage articulaire, larynx, trachée, bronches, moelles osseuse, nœuds lymphatiques, thymus. Le cytoplasme est discrètement vacuolisé dans les motoneurons des hémisphères cérébraux et dans la tige du cerveau. Les cellules des capillaires sinusoides hépatiques sont gonflées de fines gouttelettes lipidiques.

La microscopie électronique révèle dans les lysosomes de ces cellules un stockage abondant (qui peut même occuper toute la cellule) de matière floculaire hydrosoluble associée occasionnellement à des inclusions électro-denses sphériques ou polymorphes. Ces lysosomes sont présents dans tous les tissus examinés (foie, rate, cellules interstitielles des muscles squelettiques, muscles lisses, cartilages hyalins, os, membranes synoviales, testicules, cerveau, reins...) Les cellules les plus touchées sont les chondrocytes, les fibroblastes des tissus conjonctifs, les macrophages et les cellules endothéliales.

La matière granulo-floculaire correspond à des mucopolysaccharides. La microscopie électronique a aussi révélé la présence de corps zébrés qui, eux, correspondent à des gangliosides. Ceci reflète l'altération des fonctions lysosomiales de dégradation des lipides, probablement causée par l'interférence des mucopolysaccharides avec des enzymes lysosomiales telles que la β -galactosidase. Le stockage de lipides dans les neurones peut être un facteur dans la pathogénie des troubles neurologiques observés.

2.2.2 La mucopolidose

La mucopolidose II, aussi appelée « I-cell disease » est une maladie héréditaire à transmission autosomique récessive chez les humains. On a recensé 50 patients, sa prévalence est de 0.16 pour 100000 naissances. Elle provient d'un transport anormal des enzymes lysosomiales. A cause des similarités cliniques avec les MPS et les sphingolipidoses, on parle de cette maladie comme « mucopolidose II » bien qu'il n'y ait pas de stockage lipidique excessif dans les lysosomes. La nature du matériel accumulé reste évasive.

Chez les humains, cette maladie se caractérise par des traits faciaux grossiers, une peau durcie, une dysplasie sévère du squelette, une raideur des articulations, un défaut de croissance et un retard mental. Le début de la maladie est précoce et la mort survient dans les 10 premières années. Contrairement, la mucopolidose III ou polydystrophie pseudo-Hurler qui est causée par le même déficit enzymatique plus modéré, débute plus tard avec une survie possible dans l'âge adulte. [18, 74]

Caractéristiques cliniques des chats atteints [59, 18, 74]

Cette maladie a été décelée chez des Européens.

C'est vers l'âge de 7 semaines que les traits faciaux deviennent anormaux, la croissance est retardée et on observe une parésie progressive des postérieurs. Ces chats sont petits et trop légers pour leur âge, la tête est plate et large, il y a une bosse frontale et une dépression du stop nasal.

Les yeux sont petits, les paupières supérieures et inférieures épaissies. Les cornées sont claires et les pupilles sont dilatées. On observe un épiphora. Certains chats malades peuvent présenter une dégénérescence rétinienne et une cécité (mais aucun examen histopathologique de l'œil n'a été réalisé). [108] La cause de la dégénérescence des photorécepteurs est peu claire. A cause du défaut d'activité enzymatique, certaines enzymes essentielles telles que les protéases seraient fonctionnellement absentes des lysosomes, ce qui produirait une accumulation de rhodopsine et mènerait à la dégénérescence rétinienne.

La peau est épaissie sur les pattes et sur la nuque. Elle est dans certains cas si dure et si ajustée qu'il est impossible de soulever le chaton par la peau du cou. [18]

Ces chats sont le plus souvent incapables de marcher sur leurs pattes postérieures qu'ils laissent traîner. Ils restent généralement assis dans une position caractéristique : les membres avant écartés et les membres arrière ramenés sur un côté. On peut observer une atrophie musculaire généralisée, plus sévère en région lombaire et sur les cuisses.

Les chats tiennent leur tête et leur cou fixes. Il y a peu de marge de mouvement à la manipulation des articulations.

Cette maladie évolue vers la quasi-impossibilité de déplacement, même la position assise devient un problème, les animaux ne peuvent plus se nourrir seuls.

Examen neurologique [59]

Ces chats sont dépressifs, ils dorment quasiment tout le temps mais sont assez réactifs aux stimuli extérieurs. Les réactions posturales sont diminuées. Les réflexes d'extension croisée et de Babinski sont très présents sur les postérieurs.

La vision est diminuée, le réflexe à la menace est quasi-absent bilatéralement, les réponses pupillaires sont lentes. On observe une atrophie rétinienne (hyperréflexie du tapis et amincissement de la vascularisation du tapis).

Données radiographiques [59]

On observe une diminution généralisée de la densité osseuse. La colonne vertébrale entière est sévèrement déformée : tous les corps vertébraux sont plus petits et plus courts, élargissant ainsi le canal vertébral; les facettes articulaires dorsales sont très déformées, il y a des blocs vertébraux. Les hanches sont luxées bilatéralement, les *acetabulae* sont trop étroites et les têtes fémorales aplaties. Les coudes sont subluxés avec des surfaces articulaires déformées. Les grassets montrent un espace articulaire irrégulièrement élargi car les condyles fémoraux sont malformés et les épiphyses tibiales proximales élargies de façon irrégulière. Le crâne a une forme anormale : les os sont plus courts et plus larges.

Génétique

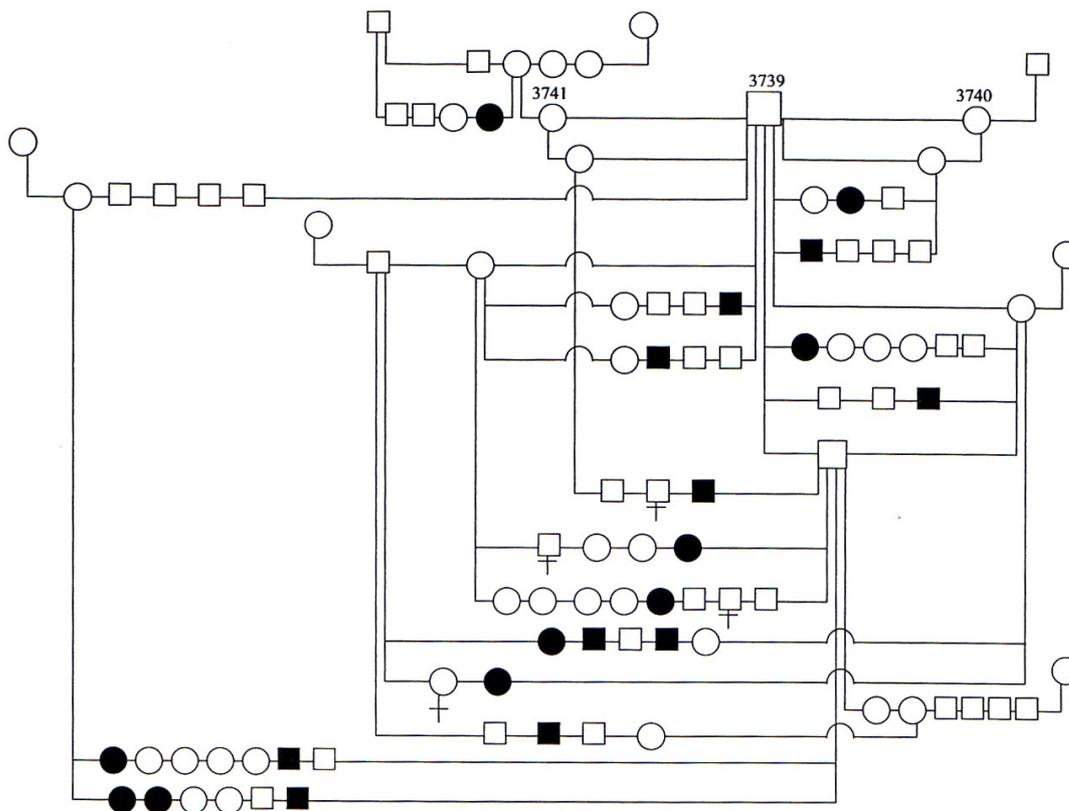
MAZRIER *et al* [74] ont réalisé des croisements entre un mâle phénotypiquement normal n°3739 (demi-frère d'un chat atteint) et ses filles (femelles F1) puis entre des mâles F1 ou F2 et des femelles F1 ; il a obtenu des chatons normaux et atteints (voir figure 11). Il n'y a aucun chaton atteint sur les 89 des 12 portées obtenues en croisant des parents qui ont produit des chatons atteints et des chats normaux non apparentés : ceci exclue une dominance de l'allèle malade. Les deux sexes sont atteints de façon équivalente, ce qui exclue une hérédité récessive liée au sexe. Les chatons atteints sont des frères et sœurs de chatons phénotypiquement normaux et ont des parents normaux, ceci est très en faveur d'un mode héréditaire autosomique récessif. Le pedigree ne représente que les portées nées de parents qui ont produit au moins un chaton atteint entre novembre 1999 et avril 2002. Ceci biaise la population, mais on obtient un taux de chats atteints de 23.4% qui est très proche des 25% attendus dans le cas d'une hérédité autosomique récessive.

Figure 11 : Pedigree d'une famille de chats atteints de mucopolidose de type II

Les femelles sont représentées par des ronds et les mâles par des carrés.

Les individus atteints sont représentés par des ronds ou des carré pleins.

Il y a une croix sous les individus morts-nés.



(d'après MAZRIER et al [74])

Enzymologie

Cette maladie est causée par le défaut d'activité de l'enzyme lysosomiale N-acétylglucosamine-1-phosphotransférase. Cette enzyme est responsable de l'attachement des groupes phosphate aux résidus mannose des enzymes lysosomiales solubles. Le site de reconnaissance du mannose-6-phosphate résultant adresse la plupart des enzymes lysosomiales aux lysosomes. S'il manque, ces enzymes ne sont pas attachées aux lysosomes de façon correcte et sont relâchées dans l'espace extra-cellulaire. Les cellules touchées sont donc déficientes en ces enzymes et incapables de dégrader certaines macromolécules ; celles-ci restent visibles sous la forme de grosses inclusions lysosomiales (I-cells). On observe en revanche des taux d'activité élevés pour ces enzymes dans le sérum et les autres fluides extra-cellulaires (de 7 à 97 fois les valeurs témoins). [18]

L'activité résiduelle de cette enzyme est de 10% de la normale dans les leucocytes des chats malades (de 1 à 10% dans les leucocytes humains), elle est nulle dans les fibroblastes des chats touchés (de 0 à 30% dans les fibroblastes humains). Un groupe important d'hydrolases lysosomiales acides a une activité faible (8 à 51% de la normale), ce groupe correspond aux enzymes à activité plasmatique élevée. D'autres enzymes sont affectées dans la mucopolysaccharidose à cause de la place-clé de la N-acétyl-glucosamine phosphotransférase qui est responsable du transport des autres. Seules les phosphatases acides et les α - et β -glucosidases sont exemptées de ces problèmes car elles sont dirigées vers les lysosomes par des mécanismes indépendants du mannose-6-phosphate. [59, 18]

Les échantillons d'urine sont négatifs pour la présence de GAGs. Ceci est un élément très important dans le diagnostic différentiel avec les MPS (tous les patients MPS ont une présence urinaire excessive de GAGs). Le diagnostic de certitude de la mucopolysaccharidose est la déficience de l'activité de la N-acétyl-glucosamine phosphotransférase et l'augmentation d'activité de beaucoup d'enzymes lysosomiales sériques.

Comme moins de tissus sont touchés dans la mucopolysaccharidose II et que des substrats tels que les GAGs ne sont pas excrétés dans les urines, il est clair que de petites quantités de quelques hydrolases (aptées à la catalyse) atteignent les lysosomes dans beaucoup de tissus.

Etude histopathologique

On trouve de nombreuses inclusions cytoplasmiques (lysosomes) dans les cellules d'origine mésenchymateuse comme les fibroblastes, les chondrocytes et les cellules endothéliales. Les cellules parenchymateuses du foie, des reins, les cellules musculaires et les leucocytes périphériques ne sont pas atteints. D'autres tissus sont touchés comme les valves cardiaques, les parois de l'aorte, la peau et les cordes vocales. Dans le cortex cérébral, seules quelques cellules neuronales présentent des inclusions intra-cellulaires.

Comparaison avec l'homme et intérêt en médecine humaine

Cette maladie apparaît très semblable dans ces deux espèces. Chez les humains, un seul cas de dégénérescence rétinienne est rapporté mais les études ophtalmologiques ont été limitées et les humains touchés par la mucopolipidose III ont des anomalies rétiniennes. On pense donc que le chat représente un vrai modèle de la maladie humaine « *I-cell disease* ».

Les thérapies pour la plupart des maladies de stockage lysosomal sont : l'injection intra-veineuse d'enzyme déficiente active purifiée, les transplantations tissulaires hétérologues (le tissu transplanté sécrète de l'enzyme normale) ou la correction des cellules autologues par thérapie génique. Dans la mucopolipidose II, l'enzyme déficiente est située dans l'appareil de Golgi et nécessiterait une thérapie génique de plusieurs types cellulaires pour corriger le défaut primaire. Cependant, la mucopolipidose II est le résultat d'un défaut d'internalisation de plusieurs enzymes lysosomiales distinctes. Etant donné que des enzymes différentes peuvent être responsables des signes cliniques dus au stockage de substrats variables dans des tissus différents, l'approche thérapeutique la plus prometteuse semble être la transplantation tissulaire hétérologue (comme la moelle osseuse) qui sécréterait de diverses enzymes lysosomiales pour différents tissus-cibles. Une expérience récente de greffe de moelle osseuse chez deux enfants de moins d'un mois et demi a permis un ralentissement transitoire de l'évolution de la maladie. [74]

2.2.3 Les gangliosidoses

Les lipidoses sont des maladies rares héréditaires rencontrées dans beaucoup d'espèces. Elles sont classées selon le type de lipides stockés et l'âge au début de la maladie. Les gangliosidoses sont un sous-groupe des lipidoses, elles se caractérisent par une accumulation anormale de gangliosides dans le cerveau. Svennerholm en 1963 a donné les symboles GM1, GM2, ..., GM6 aux 6 gangliosides trouvés normalement dans le cerveau. Chez l'homme, la gangliosidose la plus commune est la maladie de Tay-Sachs dans laquelle un excès de GM2 est stocké. Cette maladie existe aussi chez le chien et le chat. Un autre type de gangliosidose rencontrée chez l'homme est la gangliosidose GM1 ou gangliosidose généralisée. Dans cette maladie, il y a un excès de GM1 dans le cerveau et le foie ainsi qu'un stockage de polysaccharides dans les organes viscéraux.

Les deux formes de malfonctionnement du métabolisme des gangliosides chez le chat entraînent des signes neurologiques et ophtalmologiques similaires. Les chatons atteints développent un tremblement de la tête qui s'aggrave progressivement et devient une ataxie tronculaire et spastique. La cornée devient de plus en plus brumeuse, les animaux sont aveugles vers l'âge de 5-6 mois. Les opacités cornéennes ressemblent à celles associées aux MPS. Un diagnostic présomptif de gangliosidose peut être fondé sur des caractéristiques cliniques et confirmé par un examen histopathologique. Il faut faire une différenciation biochimique pour identifier le type de gangliosidose. [77]

2.2.3.1 La gangliosidose GM1

Elle a été divisée en 3 types chez les humains : infantile (type I), juvénile (type II) et adulte (type III). Contrairement au type I, le type II a un début de dysfonction du système nerveux central retardé, une implication viscérale modérée, aucune anomalie du squelette et l'opacification cornéenne n'a pas été décrite (cette maladie débute généralement vers l'âge de un an et le décès survient dans les 10 premières années). Le type III n'a jamais été décrit chez l'animal de compagnie c'est un désordre qui débute tard, le dysfonctionnement du système nerveux est modéré et commence avec de l'ataxie, il y a une spasticité sans anomalie du squelette. [37, 94]

Cette maladie a été diagnostiquée chez des chats Siamois, Korat, Abyssin et Européen.

Caractéristiques cliniques des chats atteints

Tous les chatons sont ataxiques, ils ont une démarche hypermétrique, pas de mouvements intégrés, ils ont des tremblements intentionnels, une vision suspecte, une distension abdominale et un foie palpable. Tous ces symptômes sont déjà présents au sevrage, l'aggravation sévère conduit généralement à l'euthanasie 2 à 3 mois plus tard.

Les réflexes pupillaires sont normaux, il n'y a ni inflammation, ni photophobie, ni épiphora. Chez les Siamois, on peut observer un dépôt fin granuleux sur la cornée postérieure et sur la surface antérieure du cristallin. L'examen du fond d'œil est rendu difficile par l'opacification cornéenne mais on aperçoit de nombreuses petites taches sombres dans la zone du tapis et des taches pâles de même taille dans la zone sans tapis. Le disque optique et les vaisseaux sanguins rétiniens apparaissent normaux. [47, 82]

La maladie semble différente chez les chats Korat car il n'y a pas d'atteinte oculaire et elle évolue plus lentement (survie au-delà de 2 ans). De plus, on observe une perte neuronale et une astrocytose dans le cerveau qui ne sont pas rapportées dans le modèle du chat Siamois. [36]

Biochimie [37, 42, 36, 13]

L'activité de la β -galactosidase acide est égale à 11 à 15% de la normale dans les leucocytes du sang périphérique, le cerveau et le foie. Il faut faire attention à la réaction croisée qui existe avec la β -galactosidase neutre que l'on trouve en quantité élevée dans le foie et les reins (ces tissus sont donc moins utiles pour le diagnostic de gangliosidose GM1).

L'activité réduite de seulement une des deux β -galactosidases a aussi été observée chez les enfants souffrant de gangliosidose de type II.

La β -galactosidase mutante chez le chat est différente de beaucoup d'autres enzymes défectueuses (y-compris celle de la gangliosidose GM1 humaine) car elle est antigéniquement différente de l'enzyme normale.

Les phénotypes multiples rencontrés avec une déficience en β -galactosidase sont en partie dus à la nature hétérocatalytique de l'enzyme. On a postulé que l'expression phénotypique dépend du substrat naturel de l'enzyme affecté par la mutation. (L'absence d'implication du squelette dans les types II et III peut être dû à une activité maintenue envers les GAGs remplis de galactose qui participent à la croissance osseuse normale.) On pense aussi que d'autres facteurs génétiques ou environnementaux doivent jouer un rôle dans la modification du phénotype de la gangliosidose GM1. [37]

On ne retrouve pas d'anomalies de la quantité des lipides totaux dans le cerveau et le foie. En revanche, il y a une accumulation excessive de gangliosides GM1 et de céramide tétrahexoside dans la matière blanche, le cortex et le foie. L'analyse quantitative de l'acide neuraminique montre un taux anormalement élevé dans ces mêmes tissus. Le pourcentage de GM1 par rapport aux gangliosides totaux est ici égal à 75%, la normale étant 25 à 30%. D'autres auteurs rapportent une quantité de gangliosides totaux au moins égale à deux fois la normale et une concentration relative en GM1 à peu près égale à huit fois la normale. [42]

L'analyse urinaire des chats atteints révèle une excrétion excessive d'oligosaccharides.

Etude histopathologique des yeux

Au niveau de la cornée, tous les kératocytes montrent différents degrés de vacuolisation. Les cellules les plus touchées sont pour la plupart situées dans le stroma directement à la base de l'épithélium et de l'endothélium. Chez un chat, le degré de vacuolisation moins sévère correspondait à une opacification cornéenne moins importante. On trouve aussi du tissu vacuolisé dans l'épithélium antérieur du cristallin. Ces vacuoles apparaissent vides. Dans la rétine, les neurones des cellules ganglionnaires et certaines cellules de la couche nucléaire profonde présentent de nombreuses inclusions dans lesquelles le matériel est arrangé en lamelles. On trouve aussi quelques inclusions lamellaires dans les astrocytes. Les cellules endothéliales des vaisseaux sanguins ainsi que les fibroblastes de la choroïde contiennent des vacuoles claires. [82]

L'examen microscopique de l'œil révèle 2 matériaux différents stockés dans la gangliosidose GM1 : les vacuoles claires représentent le stockage des polysaccharides solubles tandis que les corps lamellaires indiquent un stockage de lipides. Ces matériaux

ont une distribution différente, on peut donc les relier aux signes cliniques : le stockage de polysaccharides augmente l'opacité cornéenne et le stockage de glycolipides doit être la cause des petites taches grises sur la rétine. [82]

Etude histopathologique des autres organes

(Certains auteurs rapportent un foie pâle et élargi ainsi que des trous visibles dans la substance blanche du système nerveux. [13])

Les cellules du parenchyme hépatique apparaissent augmentées et vides dans les coupes paraffinées. Dans les coupes congelées, les hépatocytes contiennent des inclusions positives à l'acide périodique de Schiff et au noir de Soudan.

On observe une dégénérescence neuronale généralisée caractérisée par des degrés variés de gonflement du péricaryon, de vacuolisation cytoplasmique et de perte de substance de Nissl. Dans le système nerveux central, on trouve des corps cellulaires de neurones touchés dans toutes les couches du cortex cérébral, dans le thalamus, le plancher du cerveau, les noyaux profonds du cervelet, les neurones de la matière grise ventrale et dorsale, les neurones du cervelet (incluant les cellules de Purkinje et de Golgi). Il y a de nombreuses inclusions neuronales qui remplissent souvent le cytoplasme. Ce sont des lysosomes hypertrophiés contenant du matériel lamellaire arrangé de façon concentrique le plus souvent. En utilisant la nomenclature de Gonatas, on appelle ces inclusions des corps membraneux cytoplasmiques.

Les neurones des ganglions périphériques apparaissent élargis. Les nerfs périphériques ne sont pas touchés. On observe de nombreuses régions dans la substance blanche avec une déficience de myéline, certains auteurs rapportent aussi une pauvreté en oligodendrocytes.

On trouve des sphéroïdes de tailles et d'apparences variables dans le cerveau, le thalamus, le cervelet et le plancher du cerveau. [15, 13, 37]

La physiopathologie du retard mental peut être expliquée par la présence de mégaaxones plutôt que par un effet cytotoxique dû à la présence excessive de gangliosides. Une hypothèse est que la présence excessive de gangliosides est responsable de la formation de méganeurites et que le changement de géométrie membranaire qui en résulte interfère avec la fonction neuronale, particulièrement

synaptique. Mais, malgré des corps cellulaires neuronaux de diamètre 2 à 3 fois supérieur à la normale et contenant de nombreux corps cytoplasmiques, des enregistrements de l'activité neuronale corticale montrent que les propriétés électrophysiologiques de ces cellules sont normales. [94]

Diagnostic

Quand un jeune chat est présenté en consultation avec une maladie cérébelleuse manifeste et des signes cliniques tels que : ataxie, tremblements, tête penchée ou tours sur lui-même ; le diagnostic le plus commun est l'**hypoplasie cérébelleuse** (elle résulte de la destruction de la couche cellulaire granuleuse du cervelet par une infection *in utero* par le virus de la panleucopénie féline). Mais dans cette maladie, les signes cliniques d'ataxie et d'incoordination sont présents à la naissance et stables. Les signes cliniques ne sont pas évidents avant l'âge de 3 mois dans les maladies de stockage lysosomal neuroviscéral et elles sont évolutives et mortelles. Il faut faire le diagnostic différentiel à cause de la sévérité du pronostic.

On doit envisager la gangliosidose GM1 dans les hypothèses diagnostiques pour un chat montrant une dysfonction progressive du système nerveux central, particulièrement quand on peut observer des lymphocytes vacuolisés dans le sang périphérique. (Dans ce cas, les maladies de stockage lysosomal neuroviscéral à considérer sont les gangliosidoses GM1 et GM2, la maladie de Niemann-Pick types A et C, la MPS I et l' α -mannosidose.)

On peut établir un diagnostic *ante-mortem* spécifique de gangliosidose GM1 en mesurant l'activité de la β -galactosidase acide dans les leucocytes du sang périphérique.

Génétique

On a identifié une mutation dans le gène de la β -galactosidase : *GLB 1*. [79]

Thérapie [94]

L'approche thérapeutique idéale de ces maladies causées par la mutation d'un gène serait l'insertion de la séquence ADN codant pour l'enzyme normale dans l'ADN chromosomique des cellules atteintes. Les modèles animaux devraient fournir la base pour des protocoles expérimentaux quand la technologie nécessaire sera disponible.

Jusqu'à ce moment, le remplacement enzymatique reste l'alternative la plus raisonnable : une enzyme active est fournie à une culture de fibroblastes et incorporée dans les lysosomes où cette enzyme empêchera l'accumulation de substrat. Mais l'application *in vivo* de cette technique présente de nombreuses difficultés comme trouver une source d'enzyme en grande quantité, la purifier, la stabiliser et l'amener aux tissus spécifiques, circonvenir la réponse immunitaire de l'hôte et pénétrer la barrière hémato-méningée. Il y a deux approches : l'enzyme peut être traitée *in vitro* et fournie au patient ou des tissus d'individus normaux peuvent être transplantés dans le patient, ces tissus produiront et relargueront des enzymes actives. Le problème le plus difficile reste le franchissement de la barrière hémato-méningée. Des liposomes contenant des enzymes peuvent la franchir et devraient fournir une thérapie additionnelle à cette maladie.

La distribution de β -galactosidase de foie purifié de chat à des fibroblastes en culture de chats malades a été couronnée de succès. Les liposomes lamellaires utilisés ont subi une endocytose et ont facilité le catabolisme peptidique, produisant ainsi une baisse des glycopeptides stockés pendant plusieurs jours.

Des études sur la transplantation montrent des difficultés car on ne connaît quasiment rien sur les loci d'histocompatibilité chez le chat. Des données préliminaires utilisant des cultures de lymphocytes sont pleines de promesses et l'utilisation d'individus apparentés semble être une bonne approche.

2.2.3.2 La gangliosidose GM2

Cette maladie est due à un déficit en une ou plusieurs des isoenzymes β -D-N-acétyl-hexosaminidase. C'est la maladie de stockage des gangliosides la plus commune chez l'enfant. La classification humaine de la gangliosidose GM2 a été effectuée selon la déficience enzymatique spécifique observée. Les patients atteints par la maladie de Tay-Sachs (type I ou variant B) ont une activité déficiente de l'hexosaminidase A. Les patients souffrant de la maladie de Sandhoff (type II ou variant O) présentent des déficiences dans l'activité des hexosaminidases A et B. Chez l'homme, on a identifié une mutation dans la sous-unité β de l'hexosaminidase (HEX B). [93] Et les patients atteints par la gangliosidose GM2 juvénile (type III ou variant A et B) ont une déficience partielle dans l'activité de l'hexosaminidase A, le début de cette maladie est plus tardif.

La gangliosidose GM2 a aussi été diagnostiquée chez les bovins, les porcs et les chiens mais ces modèles n'ont pas pu être utilisés à cause de leur taille ou de l'indisponibilité de lignées utilisables. La gangliosidose GM2 féline n'a aucune de ces limitations.

Chez le chat, on l'a rapportée chez des Korat et des Européens.

Caractéristiques cliniques des chats atteints

Les chatons sont petits pour leur âge, ils ont des difficultés à prendre du poids. Le début des signes neurologiques est précoce, ils peuvent être déjà présents à la naissance ou arriver jusqu'à 10 semaines. Ils sont peu coordonnés, ataxiques hypermétriques et présentent des tremblements sévères de la tête (qui peuvent rendre la préhension de la nourriture difficile). Ils sont paralysés vers l'âge de 5 mois. Les yeux ont une apparence opalescente due à une opacification cornéenne qui empêche l'examen du fond d'œil. Enfin, ces chatons ont des têtes très rondes avec des modifications faciales [29, 28]

Etude nécropsique

Les corps des chatons sont émaciés, leurs muscles sont petits et leurs cerveaux un peu plus gros que la normale. Les chats présentent souvent une hépatomégalie, lésion qui n'a jamais été rapportée dans aucun autre modèle animal expérimental mais qui l'a souvent été chez les humains. [29, 92]

Etude histopathologique [29]

A tous les niveaux du système nerveux central, les neurones apparaissent pâles, distendus et dépourvus de substance périphérique de Nissl. Un examen rapproché révèle que le cytoplasme a un « aspect de mousse » allant jusqu'à la vacuolisation franche. Les vacuoles sont marquées par l'acide périodique de Schiff. Dans le cervelet, les cellules de Purkinje sont très atteintes et on observe beaucoup d'axones distendus. On voit aussi une vacuolisation cytoplasmique des neurones de la couche ganglionnaire de la rétine et dans le ganglion autonome. En revanche, on n'observe ni démyélinisation, ni perte neuronale ou gliose sévère. La microscopie électronique révèle que les inclusions pleiomorphiques délimitées par une membrane sont composées de façon primaire de déploiement membraneux et de matériel granulaire dense. Les déploiements membraneux sont orientés en boucle, en spirale ou en empilement multilamellaire. Les membranes limitant ces inclusions peuvent fusionner et entraîner la coalescence des inclusions adjacentes, menant à la formation de grosses vacuoles composites contenant de multiples inclusions. Celles-ci occupent fréquemment la plupart du périkaryon des neurones.

Les hépatocytes ressemblent à ceux qui subissent une dégénérescence graisseuse. Leur cytoplasme contient des vacuoles vides. Les cellules de Kupffer sont distendues avec un cytoplasme très vacuolisé ; elles sont si larges qu'elles peuvent virtuellement occlure la lumière des sinusoides. Ces vacuoles contiennent un matériel différent de celui retrouvé dans les vacuoles du système nerveux : il s'agit d'un matériel granulaire semblable au glycogène ainsi que quelques spires membraneuses voire des spirales lamellaires. Les membranes de ces lysosomes peuvent fusionner entre elles ou avec la membrane cellulaire bordant l'espace de Disse.

Beaucoup d'autres tissus sont vacuolisés : des cellules des acini pancréatiques, des cellules myocardiques et des fibroblastes du myocarde, des cellules endothéliales, des cellules du réticulum endoplasmique particulièrement dans la rate et la moelle osseuse, des lymphocytes et des monocytes, des cellules vasculaires des muscles lisses, des cellules de l'épithélium bronchique, des cellules rénales interstitielles et des fibroblastes dans tous les tissus. Les fibroblastes du stroma cornéen sont très sévèrement atteints, toutes les cellules sont touchées et le matériel des inclusions occupe le cytoplasme entier.

La quantité de gangliosides totaux dans les cerveaux malades est 2 à 3 fois plus élevée que dans les cerveaux sains. Normalement, les gangliosides GM2 comptent pour moins d'1% des gangliosides totaux dans le cerveau d'un chat sain. Dans celui d'un chat malade, les gangliosides GM2 représentent 38 à 44 % des gangliosides totaux. La concentration des autres gangliosides est réduite (voir tableau 5).

Tableau 5 : Distribution des gangliosides dans les cerveaux de chats atteints de gangliosidoses GM₁ et GM₂ et de chats normaux

Les valeurs sont exprimées en µg d'acide N-acétylneuraminique/ g (poids humide) de cerveau.

Source		Gangliosides totaux	Distribution des gangliosides			
			GM ₂	GM ₁	GD _{1A}	Autres GD _{1B} et GT ₁
Chats normaux		925	0	235	265	425
Gangliosidose GM ₂	Chaton 1	1806	688	61	299	740
	Chaton 2	1629	733	140	419	342
Gangliosidose GM ₁		1844	0	1255	275	263

(D'après **CORK *et al*** [28])

De plus, l'analyse des glycosphingolipides neutres montre des concentrations anormalement élevées en dérivés asialo des gangliosides GM2 dans le cerveau et le foie des chats malades, et une augmentation par un facteur 30 du globoside tetrahexosylceramide dans le foie. Chez les humains, un stockage neuronal de gangliosides GM2 et de leurs asialo-dérivés ainsi qu'un stockage viscéral des asialogangliosides GM2 et des globosides est typique de la maladie de Sandhoff (type II).

L'activité de la β-hexosaminidase dans le cerveau, le foie et les fibroblastes des chatons malades est égale à ~1% de l'activité normale de cette enzyme chez le chat sain du même âge. (L'activité de la β-galactosidase est normale à augmentée, dans le foie, elle est même augmentée de façon marquée.) L'électrophorèse des extraits hépatiques de chats malades montre que les deux formes principales A et B de la β-hexosaminidase sont

inactives. L'activité enzymatique résiduelle peut être attribuée à une forme plus mineure de l'enzyme : la C.

Génétique

On a identifié une mutation dans le gène de la β -hexosaminidase : *HEX B*. [79]

La gangliosidose GM2 féline paraît être héréditaire à transmission autosomique récessive car : les parents des chatons malades sont phénotypiquement normaux et consanguins, il y a récurrence de la maladie dans la population après plusieurs générations, les deux sexes sont atteints ; l'activité de l'hydrolase lysosomiale dans les tissus des parents est intermédiaire entre celle des chats malades et des chats sains et le ratio des individus atteints par rapport aux phénotypes normaux est cohérent avec celui attendu dans une hérédité autosomique récessive. [28]

Comparaisons

La gangliosidose GM2 féline a un début plus précoce des signes cliniques et une progression plus rapide de la maladie que la gangliosidose GM1.

Cette maladie apparaît être biochimiquement et morphologiquement analogue à la maladie de Sandhoff (type II) chez les humains. On retrouve une détérioration progressive du système nerveux menant à la mort, une accumulation excessive de GM2 dans le cerveau et la présence de lysosomes contenant des inclusions dans le système nerveux et les viscères. L'activité de la β -N-D acétylhexosaminidase est fortement diminuée dans le cerveau, le foie et les fibroblastes cutanés, on retrouve aussi une baisse de l'activité de cette enzyme chez des parents, des grand-parents et certains frères et sœurs, enfin dans ces deux espèces la maladie serait autosomique récessive. Le peu de démyélinisation, de perte neuronale et de gliose chez le chat par rapport à l'humain peuvent être attribuées à la courte durée de la maladie avant que les chatons soient euthanasiés. Le modèle de stockage neuronal et viscéral indique fortement que les maladies féline et humaine sont analogues.

Thérapeutique [92]

Plusieurs études ont montré qu'une administration intra-veineuse de β -hexosaminidase évacue les gangliosides stockés dans le sérum, l'enzyme est aussi

amenée au foie chez les patients touchés par la maladie de Tay-sachs (type I). Des injections intra-thécales produisent la même disparition des gangliosides sériques. Cependant, aucun essai clinique n'a réussi à transporter l'enzyme active à travers la barrière hémato-méningée jusqu'au système nerveux central où son activité est la plus critique. En conséquence, il n'y a aucune amélioration clinique chez ces patients ayant reçu une thérapie enzymatique. Quelques approches pour ouvrir de façon réversible la barrière hémato-méningée ont été tentées avec des degrés de succès variables. On a démontré que l'ouverture osmotique de cette barrière est la méthode la plus fiable et la plus utile.

Les éleveurs de Korats sont très sensibilisés à ces maladies : les gangliosidoses GM1 et GM2. Dans cette race rare, on a pu noter un record de prolifération de ces maladies en 20 ans. Les éleveurs sont conscients qu'il faut éradiquer les gènes de ces maladies de la population des Korats reproducteurs. Il existe désormais des tests pour identifier les porteurs de GM1 et GM2. Pour la gangliosidose GM2, on peut analyser l'hexosaminidase des leucocytes. Et pour les deux gangliosidoses, on peut réaliser un test moléculaire : une analyse ADN (PCR sur 1 mL de sang). [79] La fédération internationale féline recommande aux acheteurs de Korats de réclamer le pedigree accompagné d'un rapport de test de gangliosidose.

2.2.4 La maladie de Niemann-Pick (NPD) [119]

Chez l'humain, elle constitue un groupe de syndromes héréditaires récessifs dans lesquels de la sphingomyéline et secondairement d'autres lipides sont accumulés dans les organes des patients. 6 types de NPD ont été reconnus chez les humains, ils sont désignés par les lettres : A à F. Ils ont été classés selon l'âge au début des signes, la progression de la maladie, le degré d'hépatosplénomégalie, l'implication du système nerveux et les taux d'activité de sphingomyélinase. Une nouvelle classification a été proposée selon les disparités dans l'accumulation de sphingomyéline et l'activité de sphingomyélinase. Le groupe 1 inclut les anciens types A, B et F. Les anciens types C, D et E sont inclus dans le groupe 2 et n'ont pas de diminution d'activité de la sphingomyélinase constante. Les deux groupes sont en plus divisés en formes subaiguë (S), aiguë (A) et chronique (C) en se fondant sur l'âge au début de la maladie, la sévérité des symptômes et le pronostic. Les

signes ophtalmologiques de ces maladies peuvent être des taches rouge-cerise sur la macula, une opacification cornéenne ou une décoloration brune sur la capsule antérieure du cristallin.

2.2.4.1 la maladie de Niemann-Pick de type A

85% des cas de NPD humaine sont des cas de NPD de type A.

Chez les humains atteints de NPD de type A, l'hépatomégalie et le ralentissement des progrès moteurs et mentaux deviennent évidents dans la première année de vie. La maladie s'aggrave jusqu'au stade végétatif, le décès survient généralement avant l'âge de 3 ans. Le foie et la rate contiennent des cellules vacuolisées remplies de sphingomyéline et de cholestérol. Dans le cerveau de ces enfants, on retrouve une augmentation des gangliosides GM2 et GM3. Il y a une déficience prononcée de l'activité de la sphingomyélinase acide lysosomiale, mais le cerveau contient des taux normaux d'activité de sphingomyélinase neutre non lysosomiale. Les patients et les porteurs peuvent être identifiés par examen des leucocytes et des fibroblastes cutanés en culture. Un diagnostic prénatal est possible pour les couples à risque, mais il n'existe pas de traitement pour les enfants atteints de cette maladie.

Cette maladie a été rapportée chez des chats Siamois, européen et Balinais.

WENGER *et al* [119] ont examiné 3 chats Siamois de 3 portées non apparentées et ont décrit un modèle de la maladie de Niemann-Pick de type A chez ces Siamois.

Les chatons montrent un début de détérioration neurologique vers 4 à 5 mois : tremblements, ataxie, faiblesse des postérieurs. Ils manquent aussi d'appétit et d'intérêt pour leur environnement. Quand la maladie évolue, on peut observer une dépression, une cécité apparente, de l'anorexie et des secousses continues de la tête.

Un examen des tissus par microscopie optique révèle une vacuolisation cytoplasmique des neurones, des hépatocytes et des cellules du système réticulo-endothélial.

A cause de l'existence des gangliosidoses félines, on a examiné les gangliosides du cerveau, on a trouvé un excès de GM2 et de GM3.

L'analyse qualitative par une chromatographie en couche fine des phospholipides du foie révèle un excès de sphingomyéline et de cholestérol.

On ne retrouve aucune activité détectable de la sphingomyélinase acide dans le foie, les leucocytes et le cerveau des chatons malades.

L'examen du contenu lipidique du foie (qui est élargi et de couleur jaunâtre) révèle qu'il contient 9 fois plus de cholestérol et 4 fois plus de phospholipides totaux que celui des chats normaux. Le pourcentage de sphingomyéline par rapport aux phospholipides totaux est multiplié par 10.

Les chatons atteints meurent généralement avant d'avoir atteint l'âge de 1 an.

Les études pathologiques, enzymatiques et chimiques rapportées ici indiquent que les chats Siamois examinés ont une maladie génétique identique à la maladie de Niemann-Pick de type A.

Une malformation dans la NPD humaine n'est pas retrouvée chez le chat, ce sont les taches rouge cerise observées sur la macula. [106]

Les bases génétiques de la maladie chez le chat n'ont pas encore été clairement établies. Cependant, les taux de sphingomyélinase à peu près égaux à la moitié de la normale chez les frères et sœurs phénotypiquement normaux suggèrent fortement que cette sphingolipidose féline a un mode de transmission autosomique récessif.

2.2.4.2 La maladie de Niemann-Pick de type C

La NPD de type C est incluse dans le groupe 2S et se manifeste par une détérioration neurologique progressive et une hépatosplénomégalie. Contrairement aux types A et B, le type C n'est pas une déficience primaire en sphingomyélinase. Le défaut moléculaire primaire de la NPD de type C n'est pas connu, cependant, chez les humains, il a été localisé sur le chromosome 18. Le gène NPC1 est muté dans 95% des familles, tandis que le gène NPC2 n'est impliqué que chez peu de familles. Les protéines NPC1 et NPC2 semblent travailler de concert au niveau du système endo-lysosomal pour faciliter le transport intra-cellulaire du cholestérol et d'autres molécules. Quel que soit le gène muté, la lésion cellulaire caractéristique est représentée par une anomalie du transport intracellulaire du cholestérol exogène avec accumulation lysosomiale de cholestérol non estérifié et retard de mise en route des réactions d'homéostasie du cholestérol. Les motifs de stockage des lipides dans cette maladie sont complexes : accumulation de cholestérol non estérifié, de glycolipides et de phospholipides incluant la sphingomyéline. [81, 22]

CARSTEA *et al* [107] ont réalisé une étude sur des patients humains et des modèles félins (mutants NPC naturels) qui suggère que le défaut sous-jacent implique des gènes orthologues.

Les chats Européens étudiés manifestent vers 6 à 9 semaines des signes cliniques semblables à ceux préalablement décrits dans la NPD de type A : ataxie/dysmétrie, tremblements du corps entier, tremblements intentionnels de la tête, progression entre 4 et 6 mois à des déplacements en position « accroupie », perte de réflexe à la menace, incapacité à se relever de la position en décubitus latéral et atrophie musculaire généralisée. Des signes moins fréquents comme l'anisocorie ont aussi été rapportés. [19]

Vers 2 mois, les chatons atteints présentent une hépatomégalie sans manifestation clinique de maladie hépatique.

Au niveau histopathologique, on peut observer de nombreux macrophages vacuolisés dans le foie, la rate, les nœuds lymphatiques et les poumons. Dans le système nerveux central, de nombreux neurones sont distendus et vacuolisés. On a observé chez certains chats une perte de myéline et une infiltration des macrophages dans la substance blanche de la moelle épinière (particulièrement dans les tractus spino-cérébelleux).

Des études immuno-cytochimiques et histochimiques indiquent que des gangliosides et du cholestérol non estérifié sont stockés séparément dans des neurones du cortex cérébral, du cervelet, de l'hippocampe et dans le foie.

L'analyse des lipides révèle dans le foie un excès de cholestérol, de glucosylcéramide, de lactosylcéramide et de phospholipides dont la sphingomyéline. De plus, dans le cerveau, les taux de gangliosides GM2 et GM3 sont augmentés.

L'activité de la sphingomyélinase est diminuée dans le foie et les fibroblastes cutanés en culture.

Les analyses des lipides hépatiques chez les chats hétérozygotes obligatoires révèlent des concentrations intermédiaires en cholestérol et en sphingomyéline. De plus, chez ces hétérozygotes, on a rapporté des fibroblastes cutanés vacuolisés, des inclusions intracellulaires immunoréactives pour les gangliosides GM2 dans les neurones corticaux ainsi qu'un stockage dans le foie et le cerveau. Tous ces faits sont en faveur d'une hérédité autosomique récessive. [19]

2.2.5 L' α -mannosidose

Cette maladie est due à un défaut génétique dans l'activité de la mannosidase, ce qui entraîne une accumulation intra-lysosomiale de dérivés glycoprotéiques : des oligosaccharides riches en mannose.

Cette maladie a été rapportée chez les enfants, le bétail et les chats.

Chez l'homme, on a identifié 2 types de syndromes cliniques. Le phénotype I se caractérise par une détérioration mentale rapide, une hépato-splénomégalie marquée, des lésions osseuses sévères et un décès entre 3 et 10 ans. Le phénotype II est plus modéré : la détérioration mentale peut ne pas se développer avant l'adolescence, les lésions osseuses sont moins sévères, il y a une importante perte d'audition. Les patients atteints par ces deux syndromes ont en commun un retard psychomoteur, des traits faciaux grossiers, des dysostoses multiples et des manifestations cliniques variées comme surdité, hépatomégalie, hernies, opacités du cristallin ou de la cornée, hypertrophie gingivale, infections bactériennes récurrentes. [62]

On a identifié cette maladie chez les Persans et les européens.

La plupart des homozygotes sont morts-nés ou meurent dans les premiers jours d'une maladie suraiguë avec des signes digestifs. Il est possible qu'ils meurent d'une infection aiguë résultant d'un immunoincompétence, possibilité étayée par l'absence totale de tissu thymique chez certains de ces chats. Il n'est pas certain que l'aplasie thymique soit directement liée à la déficience enzymatique, il est plus probable que ces lésions et d'autres anomalies telles que les déformations du squelette et les motifs anormaux du gyrys soient le résultat d'un haut degré de consanguinité dans cette famille de chats. [114]

Caractéristiques cliniques des chats atteints

Les signes neurologiques tels que des tremblements généralisés ou des pertes d'équilibre peuvent commencer vers l'âge de 2 mois ou être plus tardifs : 7 mois. Ces symptômes sont progressifs, l'ataxie s'aggrave, les tremblements intentionnels sont marqués, la démarche est de plus en plus difficile et hypermétrique ; les animaux peuvent être faiblement réactifs aux stimuli environnementaux. [14, 114]

Ces chatons grandissent plus lentement que la normale. Il peut manquer des dents chez certains animaux, les gencives peuvent être hyperplasiées. Ils présentent des déformations des membres. On remarque une hépatomégalie. Les reins sont polykystiques. Les nœuds lymphatiques sont hypertrophiés.

Caractéristiques ophtalmologiques

Les cornées sont claires, mais on peut observer des pointillés diffus. Les lignes de suture des cataractes sont présentes dans les deux yeux, elles sont antérieures et postérieures, en forme de Y ou de Y inversé. Il y a des petites vacuoles lenticulaires distribuées autour de ces lignes de suture claires. La région du tapis rétinien est anormale : elle est tachetée, manque de clarté et est d'une couleur gris-marron. Les petites opacités rétiniennes sont similaires à celles que l'on peut observer dans les gangliosidoses. [14, 62, 108]

Enzymologie [14, 62, 114]

Dans le cerveau, le foie et les reins des animaux atteints, l'activité de l' α -mannosidase est inférieure à 3% de l'activité normale. On n'a pas trouvé d'inhibiteur spécifique de l' α -mannosidase qui pourrait expliquer la baisse de son activité. Les autres enzymes lysosomiales ont, elles une activité augmentée sauf la β -glucosidase qui a une activité diminuée.

Les oligosaccharides de l'urine des chats malades ont été séparés par chromatographie fine et comparés de façon qualitative à ceux retrouvés dans l'urine d'un chat sain du même âge et d'un humain atteint de mannosidose. On ne retrouve pas d'oligosaccharides dans les spécimens urinaires des chats témoins. En revanche, on observe chez le chat malade une bande chromatographique simple ayant la même mobilité que la bande simple attribuée aux trisaccharides chez les humains malades.

Etude histopathologique

Tous les tissus observés sont vacuolisés : cerveau, moelle épinière, yeux, nerfs périphériques, muscles squelettiques, poumons, cœur, foie, reins, pancréas, glandes salivaires, nœuds lymphatiques. C'est la taille des vacuoles cytoplasmiques et l'étendue de la réponse des macrophages qui varient.

Les cellules les plus anormales sont les lymphocytes, ils sont remplis de vacuoles de gros diamètre (de 0.5 à 1 μm) qui apparaissent vides ou contiennent du matériel fin fibrillaire. 95% des monocytes sont vacuolisés (vacuoles de gros diamètre, de même nature que celles des lymphocytes). La présence de lysosomes relativement petits dans les neutrophiles, éosinophiles et basophiles ne semble pas altérer les caractéristiques cytologiques de ces cellules en microscopie optique. Le substrat non dégradé qui s'accumule dans les lysosomes des leucocytes des chats atteints de mannosidose apparaît être du matériel fin fibrillaire ou des espaces vides. Ceci indique la présence d'oligosaccharides de bas poids moléculaire. Les caractères morphologiques des leucocytes sanguins peuvent être utiles dans le diagnostic de certaines maladies de stockage lysosomal en distinguant par exemple α -mannosidose et MPS VI. [2]

Dans tout le système nerveux, les neurones sont distendus par la présence de vacuoles. Certaines zones en ont peu : cortex cérébral, thalamus et noyaux basaux. Mais avec l'âge, l'atteinte se généralise, on trouve de nombreux sphéroïdes axonaux dans la matière blanche sous-corticale, la *corona radiata* et le thalamus. Ces sphéroïdes

pourraient être une conséquence de la dégénérescence neuronale engendrée par un stockage excessif. Le début des signes neurologiques est remarquablement tardif compte tenu du stockage massif qui commence très tôt. Il semble que le processus de stockage, quoique intensif n'affecte pas la fonction cellulaire dans les stades précoces de la maladie. Le développement myélinique est pauvre dans les hémisphères cérébraux. La pathogenèse de ce changement est incertaine et demande des études plus approfondies. Il est possible que la présence de matériel de stockage dans les oligodendrocytes ait interféré avec leur fonction métabolique normale. Mais il reste à expliquer pourquoi d'autres zones sont correctement myélinisées en dépit d'une accumulation de produit de stockage généralisée. Comme chez les humains, on a identifié 2 types de stockage neuronaux qu'on ne retrouve pas dans la même cellule : les lysosomes les plus courants paraissent vides tandis que quelques uns contiennent un matériel lamellaire. Ces dernières pourraient refléter les faibles taux d'activité de la β -glucosidase et être des glycolipides. Ces cas illustrent le besoin d'inclure les maladies de stockage lysosomal dans le diagnostic différentiel des maladies neurologiques chez les jeunes chats. [14, 114]

Dans les yeux, les cellules ganglionnaires et les cellules nucléaires internes contiennent beaucoup des lysosomes qui paraissent vides. Les cellules de l'épithélium pigmentaire sont distendues par ces nombreuses vacuoles. Les cellules du tapis et de la choroïde sont aussi remplies de lysosomes. Il est surprenant qu'on ne retrouve pas d'opacité cornéenne alors qu'il y a un stockage important dans les fibroblastes et les cellules endothéliales. Dans les gangliosidoses GM1 et GM2, c'est l'accumulation de polysaccharides dans ces cellules qui est considérée être la cause de ce signe clinique. L'explication doit résider dans la composition différente des 2 types de produits stockés et de leur effet sur le passage de la lumière. L'opacification cornéenne n'a jamais été rapportée non plus dans les cas de mannosidose humaine et bovine. Les cataractes sont en revanche une caractéristique de la maladie humaine. [14]

L' α -mannosidose chez les chats apparaît être cliniquement histologiquement et biochimiquement similaire à la forme humaine la plus sévère : le phénotype I.

2.2.6 La céréoïde-lipofuscinose neuronale

Le terme de céroïde-lipofuscinose neuronale (CLN) désigne un ensemble de maladies génétiques neurodégénératives pour la plupart de transmission autosomique récessive, caractérisées par une accumulation de lipopigments autofluorescents.

On a rapporté cette maladie chez l'homme, le chien, le chat, le cheval, le mouton, la chèvre, la vache et les primates non humains. [83]

La pathogénie de cette maladie reste peu claire. On considère chez les humains que certaines formes de la maladie représentent un désordre de stockage lysosomal caractérisé par l'absence d'activité d'une protéase spécifique, mais on n'a pas rapporté de déficiences enzymatiques chez le Terrier Tibétain, le Setter Anglais ou le Border Collie. D'autres chercheurs pensent que la pathogénie implique les mitochondries plutôt qu'un défaut primaire du catabolisme lysosomal. En effet, on a trouvé une accumulation lysosomiale de subunité c de l'ATP synthétase mitochondriale chez ces races de chiens ainsi que dans de nombreuses formes de la maladie chez les humains et chez le mouton et un chat. [46] L'existence d'un autre type de céroïde-lipofuscinose neuronale est suggérée par la mise en évidence d'un stockage de protéines activatrices des sphingolipides (et pas de stockage de subunité c) chez le Schnauzer nain. [19]

Chez les humains, la maladie a une incidence de 1 sur 12500 naissances. Cinq gènes de la maladie ont été identifiés : CLN1 et CLN2 codent pour des enzymes lysosomiales (la protéine thioestérase palmitoïl et la peptidase tripeptyl 1), CLN3, CLN5 et CLN8 codent pour des protéines de membrane de fonction inconnue. [19] Il existe 4 sous-types de la maladie : infantile et infantile tardif (maladie de Batten), juvénile et adulte. Les individus atteints développent des rétinopathies avec perte de vision, des crises convulsives, des myoclonies, une ataxie, de la rigidité et une démence progressive.

Chez le chat, cette maladie a été rapportée chez 2 Siamois par **GREEN et LITTLE** [49], et chez des chats Européens par **GOTO *et al*** [83], **BILDFELD *et al*** [11] et **RÖSSEL et WEISSENBOCK** [118].

Chez ces chats, la maladie a débuté entre 7 et 22 mois. Elle évolue en quelques mois. Les combinaisons de signes cliniques diffèrent selon les cas. On a rapporté des anomalies de la démarche [118, 83], des crises convulsives [49, 118, 11] ainsi qu'une hyperesthésie, des myoclonies [118], et des tremblements [83]. Les signes

ophtalmologiques ne sont pas constamment présents : on a rapporté une vision réduite [118] voire une cécité totale [11].

L'étude nécropsique révèle généralement un cerveau atrophié. Dans les cas félines, les caractéristiques histologiques communes sont : perte neuronale, gliose et présence d'inclusions cytoplasmiques granulaires dans les neurones. Ce sont les propriétés histochimiques de coloration et d'autofluorescence (l'illumination des coupes par la lumière ultra-violette produit une autofluorescence jaune) de ces inclusions qui sont indicatives de CLN. Seuls **GOTO *et al*** [83] ont mis en évidence du matériel de stockage en-dehors du système nerveux (en plus de celui-ci) : dans le foie, la rate et les nœuds lymphatiques.

BILDFELD *et al* [11] ont mis en évidence une dégénérescence rétinienne diffuse caractérisée par un amincissement des couches nucléaires externes et des photorécepteurs et une perte des cellules ganglionnaires. Les épreuves de coloration ont révélé un petit nombre de granules dans le cytoplasme de nombreuses cellules des couches rétiniennes.

Il y a eu des essais de traitement chez les chiens à l'aide de transplantation de moelle osseuse allogénique. Ils se sont révélés inefficaces.

Toutes ces maladies de stockage lysosomal identifiées chez les chats présentent un intérêt évident en médecine humaine. Ces chats représentent des modèles animaux pour les maladies humaines. Leur diagnostic est difficile, c'est pourquoi on a réuni les caractéristiques de ces maladies chez les chats dans le tableau 6, ce qui constitue une aide au diagnostic différentiel.

Races atteintes	Déficiency enzymatique	Tissus atteints		Signes cliniques		Pathologie oculaire
		oculaires	autres	oculaires	autres	
Siamois	ASB	cornée, conjonctive, uvée, RPE	sang, foie, rate, SNC, peau, cœur	hypertélorisme, opacification cornéenne, atrophie rétinienne (25%)	dysmorphie faciale, parésie postérieure, luxation des hanches, nanisme	Inclusions vacuolisées dans les tissus conjonctifs, kératocytes et fibroblastes, RPE
Européen	α -L-iduronidase	cornée, conjonctive, uvée, RPE	foie, rate, SNC, cartilage, os, muscles	opacification cornéenne granulaire	dysmorphies faciales, anomalies de la démarche	inclusions dans les fibroblastes et les kératocytes,
Européen	β -glucuronidase	cornée	cœur, poumons, cartilage, SNC, ganglions	opacification cornéenne	dysmorphies faciales dysostoses multiples nanisme	vacuolisation des fibrocytes du stroma cornéen
72 Européen	N-acétylglucosamine-1-phosphotransférase	photorécepteurs	cellules du mésenchyme, cartilage, peau, cœur	hypertélorisme, atrophie rétinienne, pupilles dilatées, cécité	dysmorphies faciales, parésie postérieure, dépression nanisme	accumulation de rhodopsine ?
Européen, Siamois, Korat, Abyssin	β -galactosidase	cornée, cristallin, rétine sensorielle	foie, SNC	dépôt fin granuleux sur cornée et cristallin, taches sur le fond d'oeil	ataxie, tremblements, hypermétrie, faiblesse	vacuolisation kératocytes endothélium cellules ganglionnaires
Européen, Korat	β -D-N-acétylhexosaminidase	cornée	foie, SNC	opacification cornéenne	ataxie, hypermétrie, tremblements de la tête, paralysie, nanisme	vacuolisation des cellules ganglionnaires
Européen, Siamois, Balinais	sphingomyélinase	rétine	foie, rate, nœuds lymphatiques, poumons, SNC	cécité, anisocorie	tremblements, ataxie, parésie postérieure, dépression	?
Européen, Persan	α -mannosidase	cornée, cristallin, rétine, choroïde	foie, SNC, nerfs périphériques, pancréas, reins	vacuoles sur les lignes de suture du cristallin tapis rétinien anormal	morts-nés, mort néonatale, ataxie, tremblements	vacuoles dans RPE, tapis choroïde cell.ganglionnaires
Européen, Siamois	thioestérase palmitoyl, peptidase tripeptyl	rétine	SNC, foie, rate, nœuds lymphatiques	diminution de la vision voire cécité	anomalies démarche convulsions hyperesthésie	dégénérescence rétinienne diffuse

2.3 L'hyperlipidémie

L'hyperlipidémie est une augmentation de concentration des lipides sanguins. Les lipides les plus importants dans le métabolisme sont les acides gras et le cholestérol. Pour être utilisés dans l'organisme, ils doivent être transportés : la plupart des acides gras le sont sous forme de triglycérides et le cholestérol sous forme d'esters. Les lipides sont transportés sous forme de lipoprotéines complexes : un noyau de triglycérides et d'esters de cholestérol entouré d'apolipoprotéines, de phospholipides et de cholestérol libre. Les lipoprotéines permettent aux lipides d'être solubles dans le plasma. Il y a 4 classes principales de lipoprotéines, différenciées par leur mobilité électrophorétique et par leur densité. Les chylomicrons et les lipoprotéines de très faible densité (VLDL) sont impliqués dans le transport des triglycérides respectivement exogène et endogène. Tandis que les lipoprotéines de faible et de très haute densité (respectivement LDL et HDL) sont impliquées dans le transport du cholestérol. L'abondance relative de chacune des classes de lipoprotéines varie selon les espèces. La récupération cellulaire des triglycérides à partir des chylomicrons et des VLDL a lieu sur la surface endothéliale et nécessite l'action de la lipoprotéine lipase (LPL) ainsi que de son co-facteur l'apolipoprotéine C II.

L'hyperlipidémie peut être primaire ou secondaire. Chez le chat, l'hyperlipidémie primaire est décrite comme une hyperchylomicronémie idiopathique ou comme une déficience de la LPL. L'hyperlipidémie secondaire a été associée au diabète sucré, à l'administration d'acétate de mégésterol, au syndrome néphrotique, voire à une cholestase, une lipidose hépatique, un syndrome de Cushing, une acromégalie, un surpoids ou une thérapie anti-hyperthyroïdienne. Il existe aussi une hyperchylomicronémie idiopathique. [50, 108]

Chez les humains, les hyperlipoprotéïnémies sont des anomalies génétique du métabolisme lipidique. Ces désordres héréditaires ont été classés (types I, IIa, IIb, III, IV, V) selon les anomalies de leurs lipoprotéines (voir tableau 7).

**Tableau 7 : Signes ophtalmologiques et maladies associées aux
hyperlipoprotéïnémies humaines**

V

Hyperchylomicronémie + Hyper- β -Lipoprotéïnémie

Maladie de stockage du glycoène Myxoedème Néphrose Pancréatite Alcoolisme Acidose diabétique (combinaison de I et IV ?)

Xanthomes Lipemia retinalis

IV

Hyper-pre β Lipoprotéïnémie

76

Dysglobulinémie

Syndrome néphrotique

Hypothyroïdie

Maladie de stockage du glycogène

Alcoolisme

Pancréatite

Diabète

Xanthomes (des paupières)

Lipemia retinalis

III
(maladie β large) Hyper- β -Lipoprotéïnémie
Hyperglycémie familiale + cholestérolémie
peu de signes ophtalmologiques

II

(Hypercholestérolémie) Hyper- β -Lipoprotéïnémie

Xanthomatose familiale

Hypoprotéïnémie

Maladie obstructive hépatique

Hypothyroïdie

Kératopathie lipidique

Xanthomes (des paupières, de la rétine, de la choroïde et des conjonctives)

Arcs cornéens

<p style="text-align: center;">I</p>	<p style="text-align: center;">Hyperchylomicronémie</p>	<p style="text-align: center;">Alcoolisme aigu Pancréatite Diabète</p>	<p style="text-align: center;">Kératopathie lipidique Xanthomes (des paupières, de l'iris et de la rétine) Lipemia retinalis</p>
---------------------------------------------	---------------------------------------------------------	----------------------------------------------------------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

TYPE	Description	Maladies associées	Signes ophtalmologiques
------	-------------	--------------------	-------------------------

(D'après WYMAN et MC KISSICK [124])

Ce désordre lipidique paraît avoir une distribution mondiale, on a rapporté des cas en Nouvelle-Zélande, aux Etats-Unis et en Europe.

De nombreuses races sont touchées, dont l'Européen (à poils courts et à poils longs), le Persan, le Persan colourpoint et le Siamois.

Caractéristiques ophtalmologiques

Certains auteurs ont rapporté un cas de dépôts lipidiques cornéens, on parle alors de kératopathie lipidique. Ces dépôts peuvent être uni- ou bilatéraux. Ils sont toujours associés à une vascularisation qui précède ou suit le dépôt lipidique. [33, 38]

On a aussi observé la présence de lipides dans l'humeur aqueuse. Celle-ci prend un aspect blanc crémeux. Cette atteinte est associée à une uvéite : l'intégrité de la barrière sang/humeur aqueuse est compromise et il y a une fuite de grosses lipoprotéines des vaisseaux inflammés dans l'humeur aqueuse normalement transparente. [25, 33]

Le signe le plus souvent observé est la présence de lipides dans les vaisseaux rétiniens. Dans cette affection (*lipaemia retinalis*) ces derniers apparaissent roses à blancs, crémeux et sont plus volumineux que la normale. La couleur blanc crémeux est caractéristique d'un excès de chylomicrons (un excès de triglycérides produit une opalescence). Si l'atteinte est très sévère, il n'est plus possible de distinguer les artères des veines. Dans les cas moins dramatiques, il est plus facile d'observer les vaisseaux atteints sur un fond foncé tel que la zone sans tapis. On pourra observer une *lipaemia retinalis* à partir de taux plasmatiques de triglycérides très élevés (28 mmol/L). Le phénomène est réversible si les taux de triglycérides chutent. [25, 65, 33, 64, 17]

Caractéristiques cliniques

Le signe clinique le plus commun est la paralysie des nerfs périphériques. On peut aussi observer des xanthomes cutanés (nodules cutanés palpables sur les proéminences osseuses) et des granulomes lipidiques dans de nombreux organes (voir tableau 8). Ces masses se caractérisent par la présence de nombreux macrophages de taille importante à cytoplasme vacuolisé dans un amas de composants dégénérés du sang, de fibrine, de sérum et de lipides. [65, 64]

Tableau 8 : Signes cliniques d'hyperchylomicronémie primaire familiale chez 20 chats

Signes cliniques	Prévalence(N=20)
Hyperchylomicronémie	20
Xanthomes cutanés	1
<i>Lipemia retinalis</i>	8
Neuropathie périphérique*	9
Syndrome de Claude Bernard Horner	3
Paralysie du nerf facial	1
paralysie du nerf tibial	3
Paralysie du nerf fibulaire	1
paralysie du nerf fémoral	1
Paralysie du nerf trijumeau	1
Paralysie du nerf laryngé récurrent	1
Paralysie du nerf radial	2
Splénomégalie	1
Granulomes palpables dans les organes abdominaux	3

* 3 chats avaient plus d'un nerf atteint

(D'après HANCOCK *et al* [65])

Les sérums analysés révèlent des élévations marquées en triglycérides et en cholestérol.

Si l'anomalie lipoprotéique prédominante est l'hyperchylomicronémie, l'échantillon sanguin ressemble à une crème de soupe de tomates. De plus, si on laisse l'échantillon une nuit à 4°C, les chylomicrons forment une couche crémeuse caractéristique sur le dessus. S'il y a une élévation concomitante des VLDL, le sérum en dessous est trouble.

On peut confirmer l'augmentation marquée des chylomicrons voire la légère augmentation des VLDL par ultracentrifugation ou électrophorèse.

L'activité enzymatique de la LPL est mesurée *in vivo* après l'administration d'héparine qui libère les lipases dans le sang. Chez ces chats hyperlipémiques, l'activité de la LPL post-héparine est basse (diminution de ~80%).

Génétique

Cette maladie est héréditaire chez le chat. Il existe une lignée en Nouvelle Zélande qui a produit beaucoup de portées malades. On soupçonne un caractère récessif autosomique [65]

Les chats atteints d'hyperchylomicronémie ont des phénotypes cliniques similaires à ceux des patients humains ayant un déficit de la LPL. Chez le chat, la déficience dans l'activité de la LPL est due à une mutation génétique : substitution de l'arginine par la glycine au résidu 412 de l'exon 8. Chez les chats homozygotes pour cette mutation, on observe une masse corporelle et une croissance réduites ainsi que des taux d'avortements augmentés. De toutes les espèces non primates, c'est chez l'espèce féline que l'on trouve le plus haut degré de conservation des séquences ADN (90%) et des acides aminés (94.5%) par rapport à l'espèce humaine. Ces chats peuvent donc servir de modèles animaux pour les humains atteints par une déficience en LPL. [45]

Thérapie

Le taux de matière grasse du régime alimentaire des chats malades influe sur les signes cliniques. Un régime pauvre en graisses permet de diminuer les concentrations des lipides plasmatiques et tous les signes cliniques dus à l'hyperchylomicronémie sont réversibles pourvu que les concentrations en triglycérides plasmatiques baissent. La paralysie des nerfs périphériques disparaît au bout de 2 à 3 mois de régime pauvre en graisses. S'il y a des dépôts lipidiques sur la cornée ou dans l'humeur aqueuse, on ajoute des collyres mydriatiques et corticostéroïdes. L'humeur aqueuse est éclaircie en 5 à 7 jours et la cornée en un mois. [25, 17]

2.4 La dystrophie cornéenne du chat de l'île de Man [12, 44, 38]

Les dystrophies cornéennes sont définies comme étant des maladies cornéennes héréditaires qui se manifestent de façon précoce. Elles ne sont associées à aucune inflammation ou maladie systémique. Elles sont bilatérales et intéressent préférentiellement le centre de la cornée. Les maladies cornéennes félines qui se conforment à cette définition sont rares.

La dystrophie cornéenne héréditaire du chat de l'île de Man commence très tôt, elle est visible dès l'âge de 4 mois. Elle débute par un oedème du stroma antérieur et progresse jusqu'à un oedème épithélial marqué. L'oedème stromal qui se développe est bilatéral et plus marqué au centre de la cornée. Il a une apparence uniforme sans maillage ou arborescence visible. L'épithélium cornéen devient lentement oedémateux, cependant, on n'observe aucun dépôt ou infiltration dans l'épithélium ou le stroma.

L'aggravation de la maladie conduit à une kératopathie bulleuse sévère avec rupture éventuelle de l'épithélium et du stroma. Les études ultrastructurales sur des cas avancés montrent un oedème stromal sévère et une séparation non uniforme des fibres de collagène avec quelques zones étendues sans collagène. Ces changements ont été associés à plusieurs types d'oedèmes cornéens chroniques. L'épithélium révèle de nombreux espaces kystiques extra-cellulaires. La membrane de Descemet peut présenter des modifications qui consistent en des fibres de collagène espacées. La présence de ces fibres n'est pas spécifique de la dystrophie cornéenne du chat de l'île de Man, elle a été associée à l'oedème cornéen chronique dans de nombreuses maladies chez l'homme. L'endothélium cornéen est normal.

Le taux de succès des transplantations cornéennes félines est proche de celui obtenu chez les humains, suggérant ainsi qu'il faut traiter cette affection par kératoplastie.

Remarque : une dystrophie sévère de l'endothélium a été décrite chez l'Européen. Elle peut être détectée à partir de 3-4 semaines, elle est bilatérale et progresse rapidement. L'oedème stromal débute de façon axiale et progresse vers le limbe. On note aussi une vacuolisation des cellules endothéliales. Cependant, on ne sait pas si cette maladie est héréditaire. [84]

2.5 La dégénérescence cornéenne lipidique

L'étude de cette affection a déjà été abordée dans l'hyperlipidémie (voir 2.3).

2.6 Le séquestre cornéen

Le séquestre cornéen est une maladie qui touche uniquement le chat et est caractérisée par une dégénérescence du collagène et une accumulation de pigment brun. On l'a aussi décrit sous l'appellation de momification partielle de la cornée, *cornea nigrum*, dégénérescence cornéenne, lésion brune (ou noire) de la cornée.

Les chats de toutes les races peuvent être atteints avec une prédisposition raciale pour le Persan, le Siamois, le Birman, le Burmese, l'europpéen et le British Colourpoint. Les mâles et les femelles sont touchés de la même façon. Tous les âges peuvent être atteints mais la moitié des chats malades ont autour de 4 ans. [80]

Généralement, un seul œil est atteint mais il arrive de trouver un séquestre dans les deux yeux.

L'apparence clinique du séquestre cornéen est caractéristique. La lésion se présente comme une plaque centrale ou paracentrale dans la cornée. Elle est de forme circulaire ou ovale, plus ou moins étendue et surélevée par rapport à la cornée. Elle est toujours pigmentée. L'intensité de la pigmentation est cependant très variable. Dans certain cas, la lésion est marron très clair, et dans d'autres, elle est presque noire. Les lésions claires peuvent être encore couvertes d'épithélium tandis que les lésions noires sont ulcérées. Relâché, l'épithélium oedémateux est souvent visible en périphérie de la lésion. Le plus souvent, la lésion atteint le tiers antérieur du stroma cornéen, mais dans certains cas, elle s'étend en profondeur jusqu'à la membrane de Descemet. La douleur est souvent présente, manifestée par épiphora, blépharospasme, prolapsus de la membrane nictitante et accompagnée d'hyperhémie conjonctivale et de chémosis. Quand la lésion devient chronique, le séquestre devient plus dense et les bords peuvent commencer à se séparer du stroma cornéen adjacent. L'évolution peut se faire vers la calcification des tissus. De plus, une vascularisation cornéenne se met en place ainsi qu'un œdème stromal

périlésionnel. Cette partie périlésionnelle fixe souvent le rose de Bengale mais pas la fluorescéine. [3, 80, 77, 47]

L'étiologie exacte du séquestre cornéen n'a pas encore été déterminée. Il a été suggéré qu'il survient secondairement à une irritation/ulcération chronique de la cornée suite à des maladies telles que l'entropion, le trichiasis, les kératites virales... La lésion a été reproduite expérimentalement chez des chats infectés par l'herpesvirus félin 1 pendant qu'ils étaient traités à l'aide de corticoïdes locaux. On a aussi pensé que c'était une dystrophie stromale, cependant, la prédisposition pour des races à orbites étroites et yeux globuleux pourrait simplement refléter une tendance de ces races à l'irritation oculaire, l'entropion, la lagophtalmie et les microtraumas cornéens. Une plus forte prévalence de la maladie dans certaines races et chez des chats ayant des liens familiaux suggère une base héréditaire. [47, 3, 80, 115]

L'étude génétique réalisée par **CHAUDIEU et FONCK** en 1989 [24] sur des chats et chattes atteints de séquestre cornéen suggère fortement une hérédité autosomique récessive. L'affection n'est pas liée au sexe et n'apparaît pas obligatoirement lorsqu'un au moins des parents est atteint. L'accouplement géniteur/descendant produit un individu malade sur une portée de 5 et l'accouplement entre deux produits a donné une chatte malade sur une portée de 4 chatons. Cependant, l'insuffisance en nombre de cas ne permet pas de vérification statistique convenable du mode de transmission autosomique récessif mais c'est tout de même le type le plus probable de propagation du séquestre cornéen dans une population féline donnée.

Etude histopathologique

L'anatomie pathologique n'explique pas la coloration brune ou noire de la cornée. Le pigment, qui paraît être hydrosoluble et non de la mélanine peut être absorbé passivement par le stroma abîmé à partir des larmes mais le séquestre cornéen a été observé chez des chats avec kératoconjonctivite sèche, la fraction séreuse des larmes n'est donc probablement pas la source du pigment. **TSCHARNER et VON SPIESS** ont émis l'hypothèse d'une accumulation dans les tissus cornéens de résidus d'oxydation de l'adrénaline.

Les séquestres sont composés de collagène et de fibroblastes dégénérés avec une zone entourant la lésion formée de cellules inflammatoires qui incluent typiquement des

lymphocytes, des plasmocytes et plus rarement des leucocytes polymorphonucléaires, des macrophages et des cellules géantes.[47]

Dans leur étude, **CHAUDIEU et FONCK** [24] ont observé, de la périphérie vers le centre, dans le pourtour immédiat de la lésion (c'est à dire dans les parties intéressantes en voie de momification) : une zone d'épithélium à cellules claires, vacuolisées et d'épaisseur irrégulière puis une zone d'épithélium très altéré ou totalement détruit. Sous l'épithélium, le stroma présente des altérations variables d'un animal à l'autre. En effet, dans tous les cas on note une vacuolisation et une désorganisation du collagène, il peut en plus exister une néovascularisation avec infiltration lymphocytaire et une réaction histiocytaire.

L'étude ultra-structurale précise et confirme ces données : les cellules épithéliales «claires» ont un cytoplasme contenant de nombreuses vacuoles à limites nettes, de taille variable. Ces vacuoles contiennent un matériel floconneux, peu dense aux électrons dans lequel existent quelques enroulements lamellaires de type myélinique. Dans la partie centrale de la lésion, la membrane basale finit par disparaître, noyée dans le tissu néoformé. Dans le stroma, les fibroblastes présentent des altérations identiques mais les formations myéliniques sont beaucoup plus nombreuses et l'on note des dépôts granulaires denses au sein des trousseaux de collagène.

CHAUDIEU et FONCK sont persuadés que ces lésions sont caractéristiques d'une MPS dans laquelle l'accumulation de mucopolysaccharides dans la cornée est secondaire à un défaut de dégradation des GAGs cellulaires. [24]

Evolution et traitement

Deux types de traitements sont disponibles : une thérapie conservatrice médicale ou une exérèse chirurgicale des lésions. Le traitement conservatif se fonde sur le fait que les séquestres peuvent se détacher spontanément en quelques semaines à quelques mois et que certains sont situés si profondément qu'ils sont difficiles à retirer complètement. Cependant, cette solution thérapeutique n'est pas adoptée chez des chats qui présentent de la douleur oculaire. Beaucoup d'ophtalmologues recommandent une kératectomie précoce. La chirurgie encourage la réponse stromale normale, soulage l'animal, empêche le séquestre de devenir plus profond et la cicatrisation est plus rapide (4 mois en moyenne). **CLERC** [25] précise que la kératectomie est recommandée quand l'évolution

spontanée se fait vers l'extrusion de la plaque. Dans ce cas, la réaction oculaire périlésionnelle vasculaire est intense. Cette évolution favorable ne doit pas être supprimée par l'instillation de corticoïdes. L'exérèse totale de la zone nécrosée donne habituellement de bons résultats. Cependant, cette opération devient très difficile lorsque la nécrose atteint le stroma jusqu'à la membrane de Descemet. On constate souvent des récurrences si la lésion initiale est profonde. On a rapporté que des greffes conjonctivales et cornéoconjonctivales diminuaient la fréquence des récurrences. [47, 3, 80] D'autres auteurs recommandent une cure chirurgicale par homogreffe transfixante de la cornée pour des lésions importantes et profondes. Les risques de perforation cornéenne dus à un amincissement excessif après kératectomie n'existent pas et les récurrences devraient en principe être évitées. [24]

2.7 Les dermoïdes cornéens

On a abordé les dermoïdes cornéens au cours de l'étude générale des dermoïdes dans le 1.3.

2.8 Microcornée

Il existe très peu de cas de microcornée féline dans la littérature. On n'a pas d'informations précises chez le chat mais on pourrait soupçonner des causes héréditaires par analogie avec le chien. On sait par exemple que la microphthalmie accompagnée de microcornée est héréditaire chez l'Akita. [125]

2. Atteintes de l'iris et du cristallin

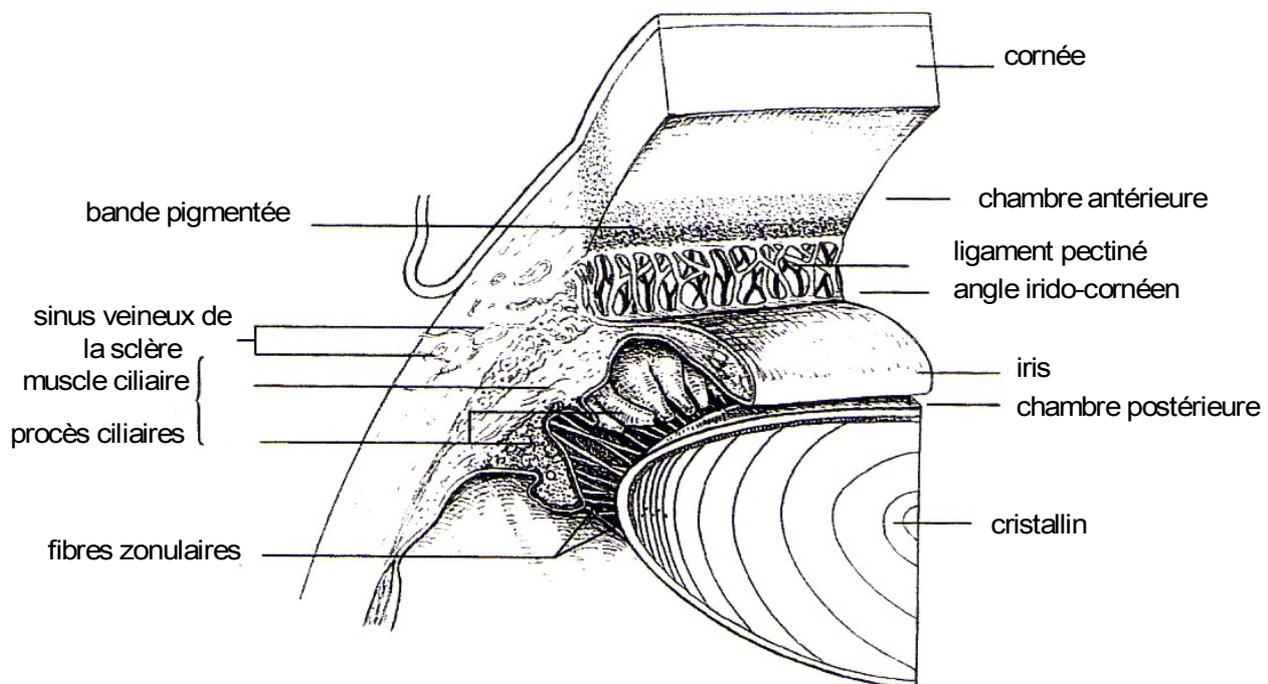
2.1 Rappels anatomiques et physiologiques

L'**iris** est la partie antérieure de l'uvée (composée de l'iris, des corps ciliaires et de la choroïde). Sa forme est magnifiquement adaptée aux variations de lumière. Il contient deux muscles lisses : le sphincter et le dilatateur. Le sphincter irien est sous contrôle parasympathique (nerf oculomoteur) et sa contraction produit une diminution de l'ouverture pupillaire (myosis), sa disposition particulière permet une fermeture qui est parfaite de l'iris. Le dilatateur irien est contrôlé par le système nerveux sympathique et son action produit une augmentation de la taille de la pupille (mydriase).

Les **corps ciliaires** sont postérieurs à l'iris. De nombreux replis : les processus ciliaires se trouvent sur les corps ciliaires, ils sont responsables de la production de l'humeur aqueuse (voir figures 12 et 13).

De plus, les fibres de la zonule partent des corps ciliaires pour soutenir le cristallin.

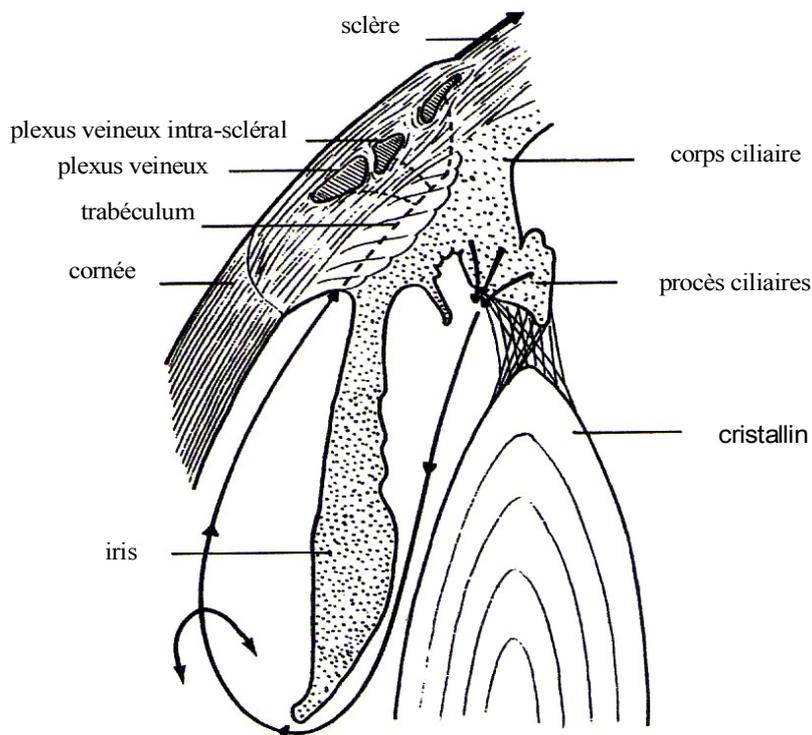
Figure 12: Angle irido-cornéen



(d'après CLERC [25])

L'**humeur aqueuse** est produite dans les corps ciliaires par deux mécanismes : une filtration à-travers les parois capillaires et une sécrétion active par les cellules de l'épithélium du corps ciliaire (voir figure 13). Cette sécrétion est sous dépendance de l'anhydrase carbonique. L'humeur aqueuse subit des mouvements intra-oculaires par une convection résultant de différences de température entre la portion de la chambre antérieure en contact avec la cornée (froide) et la portion en contact avec l'iris (chaude). Celle-ci passe dans la petite chambre postérieure, entre la base de l'iris, le cristallin et les fibres de la zonule. Elle traverse ensuite la pupille jusque dans la chambre antérieure. L'humeur aqueuse s'écoule par l'angle irido-cornéen, ouvert entre la cornée et l'iris. Après avoir franchi le ligament pectiné, elle progresse dans le réseau trabéculaire qui emplit la fente ciliaire. Ce réseau se termine par les veines trabéculaires, grossièrement radiaires qui débouchent dans le plexus veineux intra-scléral. Ces veines intra-sclérales communiquent avec les veines conjonctivales, ciliaires et vorticineuses de la circulation générale. Le courant d'humeur aqueuse est dirigé par le gradient de pression : pression intra-oculaire/pression des veines épisclérales.

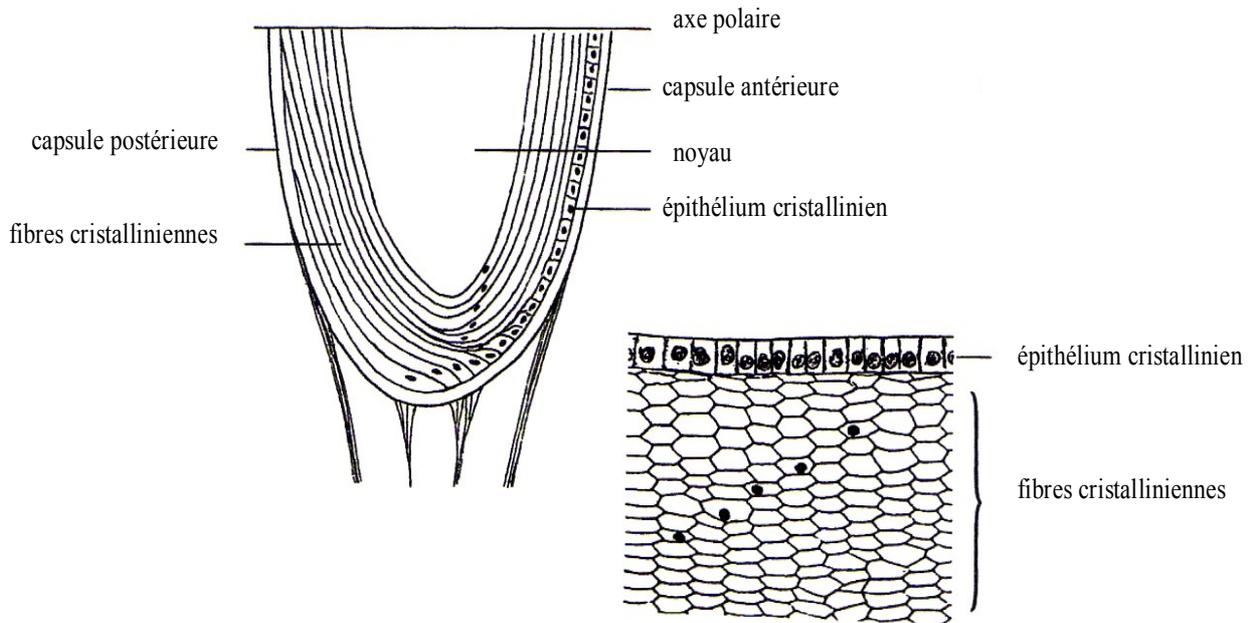
Figure 13 : Coupe schématique de l'angle irido-cornéen montrant la production et l'élimination de l'humeur aqueuse



(d'après CLERC [25])

Le **crystallin** est une lentille biconvexe transparente, c'est la seconde unité réfractante de l'œil. Il est suspendu aux corps ciliaires par les fibres zonulaires. C'est un tissu unique car il est transparent, non vascularisé et non innervé. Le cristallin du chat est par rapport à sa taille particulièrement volumineux. Le cristallin est entouré par une membrane polysaccharidique transparente : la capsule (voir figure 14). Elle règle les échanges entre le nucléocortex et l'humeur aqueuse. La capsule cristallinienne est remarquablement épaisse, tout au moins la capsule antérieure (98 μ). L'épithélium cristallinien tapisse en-dedans la capsule antérieure du cristallin. Au centre de la capsule antérieure (pôle antérieur), il est formé d'un épithélium cubique. Au fur et à mesure que l'on se rapproche de la périphérie de la capsule antérieure (l'équateur), la taille des cellules augmente. Celles-ci deviennent allongées. Elles se transforment insensiblement en fibres cristalliniennes avec le temps. Quand les fibres de cellules qui sont opposées se rejoignent, il se forme entre ces fibres une ligne de suture qui n'est pas visible sur le cristallin jeune, mais qui devient visible sur le cristallin âgé. Chez les humains, les chiens et les chats, ces lignes de suture ont une forme en Y, droit sur la capsule antérieure et inversé sur la capsule postérieure. La production de nouvelles fibres est continue pendant toute la vie de l'animal et la région des fibres les plus récentes est située immédiatement sous la capsule. Les fibres vieillissent, perdent leurs noyaux, leurs membranes et sont refoulées et compactées vers le centre de cette région (le noyau) sous l'action de nouvelles fibres formées. Elles forment alors la substance cristallinienne du noyau. La croissance continue des fibres augmente la taille du noyau avec l'âge. Mais plutôt qu'une augmentation démesurée de cette taille, c'est une opacité plus importante du noyau qui est obtenue, responsable d'une perte d'élasticité et d'une augmentation de la diffraction lumineuse connue sous le nom de sclérose du cristallin. Cette sclérose est donc un changement normal dû à l'âge et s'observe bilatéralement de manière symétrique chez des chats âgés de plus de 6 ans. [25, 121]

Figure 14 : Coupe du cristallin



(d'après CLERC [25])

2.2 . Le syndrome de Chédiak-Higashi

Ce désordre génétique autosomique récessif a été décrit pour la première fois chez les humains. Il a été initialement reconnu comme un désordre dans la morphologie des leucocytes : les neutrophiles et les monocytes contiennent des granules cytoplasmiques géantes.

Depuis, ce syndrome a été rapporté chez le furet, le bétail, la souris, le chat et chez un orque.

Chez le chat, le syndrome de Chédiak-Higashi a été diagnostiqué dans la race Persan.

Caractéristiques cliniques générales [108, 47]

Les manifestations systémiques de ce syndrome incluent une hypopigmentation cutanée, une sensibilité accrue aux infections et une tendance à saigner longtemps (suite aux blessures, prises de sang et incisions chirurgicales).

Caractéristiques ophtalmologiques [26]

La photophobie est évidente en lumière forte.

Tous les iris des Persans atteints par ce syndrome sont d'un vert-jaune pâle tandis que les iris des Persans normaux sont d'un ton cuivré, or ou jaune brillant. A l'œil nu, on peut remarquer dans l'iris malade des motifs en osier tressé.

L'examen du fond d'œil des chats malades, quand il est permis par un cristallin transparent, révèle un fundus hypopigmenté. La distinction entre les zones avec tapis et sans tapis n'est pas évidente. Toutes les régions apparaissent rouge-gris avec des vaisseaux choroïdaux sous-jacents partiellement visibles. L'anneau de pigment que l'on trouve habituellement autour du nerf optique est diminué. La réflexion lumineuse du fond d'œil de tous les chats atteints est rouge.

Des nystagmus spontanés modérés horizontaux à rotatoires ont été observés chez à peu près la moitié des chats atteints par le syndrome ainsi qu'une durée de nystagmus

post-rotatoire plus longue que chez les chats sains. (Quand on fait tourner le chat sur lui-même sur la droite, un nystagmus horizontal est observé avec la phase rapide vers la gauche.)

Des cataractes visibles à l'œil nu sont présentes chez tous les chats examinés. Elles sont toutes bilatérales et varient en sévérité d'une opacité sur les lignes de suture postérieures à des cataractes matures, généralisées. Chez certains chats, elles se résorbent partiellement et régressent avec l'âge.

Caractéristiques histologiques

Cette maladie est caractérisée par des granules cytoplasmiques géantes incluant des lysosomes et des mélanosomes.

A peu près 60% des neutrophiles du sang périphérique des chats atteints présentent des granules élargis. Ces granules apparaissent relativement homogènes quand ils sont marqués par la peroxydase tandis qu'avec le noir de Soudan, ils révèlent une structure qui semble être composée de l'accumulation de nombreux granules plus petits. [68]

L'examen microscopique des poils des Persans sains, sans colorants, révèle de nombreux petits granules de mélanine sombres dispersés dans la périphérie des hampes pileuses. Chez les chats malades, on trouve des regroupements larges, allongés et irréguliers de mélanine jusqu'à 10 micromètres de longueur. Des coupes de biopsies cutanées colorées au Fontana-Masson, à l'hématoxyline et à l'éosine révèlent des granules de mélanine petites et régulières dans la peau, les follicules pileux et les poils nouvellement formés. Chez les chats malades, les granules de mélanine sont plus gros et en moins grand nombre. [68]

L'examen de l'épithélium rétinien pigmenté révèle de nombreuses anomalies. Dès l'âge de 1 jour, les prémélanosomes n'ont pas une forme normale (ronds au lieu d'allongés). Certains granules géants de forme irrégulière contiennent des prémélanosomes et des mélanosomes à des degrés différents de dépôts de mélanine. Les granules sont limités par une membrane simple. Dans d'autres granules géants, l'espace qui sépare les mélanosomes à différents stades de mélanisation est rempli de filaments prémélanosomaux. Le nombre de prémélanosomes est considérablement restreint chez les

chatons atteints par le syndrome de Chédiak-Higashi. On trouve aussi des granules géants complexes avec une composante mélanosomale et une composante lysosomiale. Certaines de ces structures contiennent des granules de mélanine mature partiellement fusionnés avec des fibrilles mélanisées incluses dans une matrice lysosomiale secondaire. Certains mélanolysosomes encore plus complexes (les granules de mélanine peuvent avoir un centre qui paraît dégénéré) occupent les $\frac{3}{4}$ de la hauteur des cellules de l'épithélium rétinien pigmenté. [27]

L'hypopigmentation des poils et des tissus peut être expliquée par le fait que beaucoup de cellules de ces tissus ne contiennent pas de mélanine. La quantité totale de mélanine dans les épithéliums pigmentés est très diminuée. Dans l'épithélium rétinien pigmenté, la destruction des prémélanosomes consécutive à la fusion avec les lysosomes joue très certainement aussi un rôle dans l'absence de mélanine de beaucoup de cellules.

On s'est demandé si la conduction nerveuse des informations optiques était effectuée correctement chez ces animaux car des études anatomiques et électrophysiologiques ont montré que les mammifères présentant une hypopigmentation congénitale de l'épithélium rétinien pigmenté ont aussi des fibres optiques qui décussent au niveau du chiasma optique de façon anormale. Elles terminent ainsi dans les centres visuels de l'hémisphère controlatéral au lieu de l'ipsilatéral. On a donc une fragmentation de l'organisation rétinotopique continue normale du noyau géniculé dorsal latéral. De plus les chats atteints par ce syndrome ont un nystagmus post-rotatoire prolongé de façon similaire aux chats Siamois (Voir 5.2). Les deux chats étudiés atteints du syndrome de Chédiak-Higashi paraissent avoir des erreurs de décussation dans le chiasma optique moins sévères que chez le modèle Siamois. (Il faut tout de même mentionner que ces deux chats étaient parmi les plus pigmentés) [32]

Génétique [100]

La transmission récessive de cette maladie était fortement suggérée par le fait qu'elle saute des générations. De plus, l'atteinte des mâles et des femelles de façon équivalente nous orientait vers un caractère non lié au sexe.

Tableau 9 : Résumé des croisements et des données génétiques du syndrome de Chédiak-Higashi chez les chats

Croisements mâle*femelle	Nombre de portées	Nombre de chatons	Phénotypes des chatons				χ^2
			Attendus		Observés		
			malades	sains	malades	sains	
ch/ch*ch/ch	4	8	8	0	8	0	0.00
ch/ch*Ch/ch	37	125	62.5	62.5	50	75	5.00
ch/ch*Ch/Ch	14	65	0	65	0	65	0.00
Ch/ch*Ch/ch	10	41	10.25	30.75	8	33	0.66
Ch/ch*ch/ch	2	6	3	3	4	2	0.67

ch/ch : atteints par le syndrome de Chédiak-Higashi, Ch/ch : hétérozygotes pour le gène Chédiak-Higashi, Ch/Ch : normaux

(D'après COLLIER et PRIEUR [100])

Le tableau 9 résume les résultats des 67 accouplements de chats génotypés en fonction de l'allèle du syndrome de Chédiak-Higashi. Le symbole *ch* a été proposé par **PRIEUR et COLLIER** pour cet allèle. Ces résultats indiquent que le gène du syndrome de Chédiak-Higashi est récessif avec une pénétrance complète. (Seuls les accouplements de mâles *ch/ch* avec des femelles *Ch/ch* ont produit une surabondance de chatons normaux par rapport à ce que l'on aurait attendu dans une hérédité autosomique récessive. Une explication plausible est la grande mortalité *in utero* des produits *ch/ch* de par leur sensibilité accrue aux infections.)

Comparaisons entre espèces [99, 68]

Les manifestations génétiques, cliniques et pathologiques de ce syndrome chez les 5 espèces animales sont remarquablement semblables à celles du syndrome humain.

Une hérédité autosomique récessive a aussi été démontrée chez le bétail, le furet et la souris. On n'a pas d'informations sur la transmission de la maladie chez les orques où un seul cas a été diagnostiqué.

Les cas de nystagmus et de cataractes ont été rapportés chez les humains mais pas chez les autres espèces animales.

La différence majeure concernant cette maladie entre les humains et les animaux est sûrement l'existence de la « phase accélérée » chez les humains. Cet état consiste en une hépatosplénomégalie, une lymphadénopathie, une pancytopénie et des organes largement infiltrés par les cellules mononucléées. Cet état mène au décès du patient. On trouve aussi chez les humains une granulocytopénie périphérique, une régulation granulocytaire défectueuse et une destruction intra-médullaire des granulocytes. Ceci n'a pas été observé chez les animaux.

En dépit de nombreuses enquêtes sur ce syndrome dans les différentes espèces, le défaut biochimique à la base de cette maladie n'a pas été découvert. Quelques études indiquent qu'il y aurait un défaut microtubulaire dans les cellules malades, défaut qui serait corrigé par un traitement à la guanosine cyclique monophosphate, aux agonistes cholinergiques ou à l'acide ascorbique.

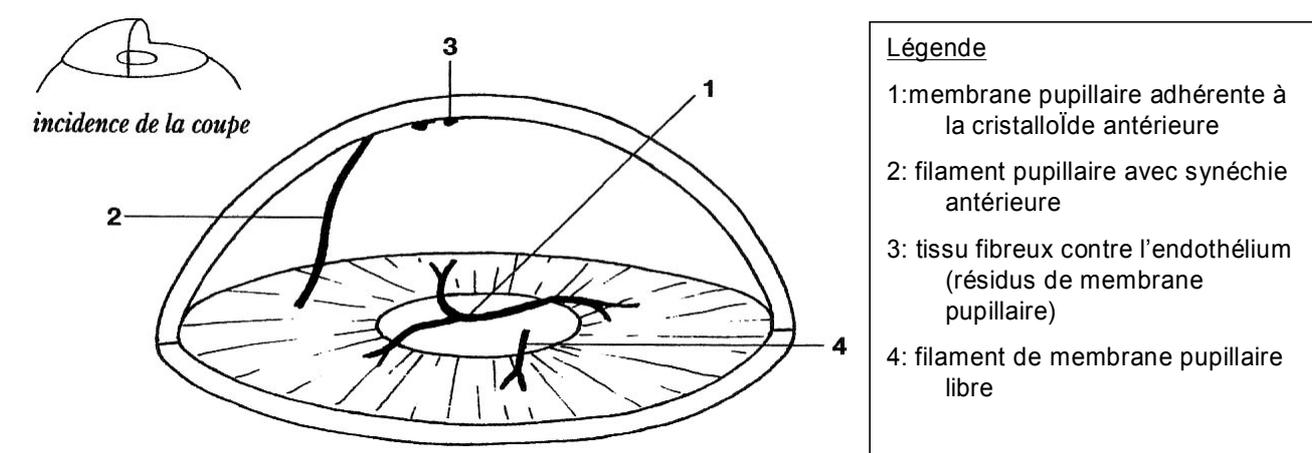
2.3 Les colobomes iriens

Les colobomes iriens, que l'on trouve généralement à la position « 6 heures », peuvent faire partie du syndrome colobomateux du chat avec agénésie palpébrale. (Voir 1.2) Ces colobomes permettent un examen direct des corps ciliaires exposés et du cristallin périphérique. Ils sont aussi responsables d'une pupille à forme irrégulière évidente et à réponse incomplète aux collyres mydriatiques. Les colobomes iriens en eux-mêmes n'altèrent pas la vision mais, s'ils sont associés à d'autres anomalies oculaires, peuvent être accompagnés de cécité.

2.4 Persistance de la membrane pupillaire

La pupille est l'ouverture de l'iris, elle est en forme d'ogive double chez le chat. Chez le fœtus, l'orifice est masqué par une fine membrane qui est encore présente de façon incomplète à la naissance et dont les vestiges peuvent persister encore trois à six semaines. Quelquefois, des vestiges de membrane pupillaire peuvent persister au-delà de cette date, on parle alors de membrane pupillaire persistante (voir figure 15). [25]

Figure 15: Différents aspects de la membrane pupillaire persistante



(d'après CLERC [25])

Cette persistance anormale peut être d'origine génétique ou un accident du développement oculaire. On a rapporté une transmission héréditaire dominante à pénétrance variable chez le Basenji et une maladie familiale chez le Cocker Spaniel, le Basset Griffon Vendéen et le Mastiff. [5, 96] **GELATT** [44] pense que cette affection ne paraît pas héréditaire chez le chat.

Dans la plupart des cas, la vision n'est pas atteinte mais on peut observer des lésions sur la cornée ou le cristallin selon la localisation des brides iriennes : cataracte capsulaire antérieure lorsque les brides iriennes sont adhérentes à la capsule du cristallin et opacités cornéennes lorsque les brides sont adhérentes à la cornée. [25, 96]

Des colobomes du segment postérieur peuvent être associés à des membranes pupillaires persistantes. (Voir 1.2)

La plupart du temps, la persistance de membrane pupillaire seule ne nécessite aucun traitement mais on peut utiliser des collyres mydriatiques à long terme ou réaliser un traitement chirurgical ou au laser. [44]

2.5 Hétérochromie irienne et les chats blancs, sourds aux yeux bleus

La pigmentation de l'uvée est associée à la couleur de la robe. Chez les albinos complets ou partiels, l'iris peut être de couleur bleue ou bleu et marron combinés. Ceci peut être lié à l'étendue de la pigmentation stromale et épithéliale.

La couleur complètement blanche de la robe chez le chat, qu'il ait des yeux bleus, non bleus ou hétérochromiques est due au gène W : un gène dominant. W est épistatique sur toutes les autres mutations touchant la couleur de la robe : il masque donc les effets des autres gènes de couleur de robe. Les résultats des croisements entre chats blancs et colorés indiquent que la couleur blanche est dominante et qu'elle est héritée en tant que caractère autosomique simple. [95, 116] Whiting a montré que le gène W était à un locus différent des gènes de l'albinisme.

Le gène W est présent chez de nombreuses races de chats (voir tableau 10).

Tableau 10 : Races de chats pouvant porter le gène W

Européen	Rex Cornish
Rex Devon	chat de l'île de Man
Persan	Scottish Fold
Angora Turc	American Shorthair
British Shorthair	Exotic Shorthair
Oriental Shorthair	

(D'après STRAIN [110])

Le gène autosomique dominant W, qui code pour une fourrure blanche est aussi responsable de la couleur bleue des yeux et de la surdité chez certains chats qui le portent. BERGSMA et BROWN [10] ont réalisé une étude sur 254 chats blancs métis. 68% ont

les yeux bleus et 45% sont sourds. Cependant, quand on considère les deux caractères ensemble, 39% ont les yeux bleus et sont sourds, 29% ont les yeux bleus et ne sont pas sourds, 7% ont les yeux jaunes et sont sourds et 25% ont les yeux jaunes et ne sont pas sourds. Le coefficient de corrélation entre ces deux caractères est de 0.34 mais il augmente et passe à 0.46 quand on considère la relation entre la couleur des yeux et la surdité du même côté de la tête. L'explication la plus simple à ces résultats est que le gène W a une pénétrance complète en ce qui concerne la dépigmentation de la robe et une pénétrance incomplète pour la couleur irienne bleue et la surdité. Ils ont aussi remarqué que l'incidence des yeux bleus et de la surdité est plus importante chez les chatons métis quand leurs deux parents sont blancs. Ceci suggère que la pénétrance des deux caractères est plus importante chez les individus homozygotes WW.

Les tissus atteints par le gène W sont originaires de la crête neurale : les pigments sont absents complètement ou en partie de l'iris, du stroma choroïdien et du tapis. Le déficit partiel en pigments est comparable macroscopiquement à l'hétérochromie irienne.

Les iris bleus ou hétérochromiques ne sont pas considérés comme pathologiques, l'affection réelle est la surdité. La plupart des surdités héréditaires résultent d'une dégénérescence cochléosacculaire. Dans ces cas, l'atteinte est vasculaire, la *stria vascularis* est touchée la première, suivie de l'effondrement de la membrane de Reissner et de la dégénérescence de l'organe de Corti. Les cellules pigmentaires normales qui paraissent nécessaires au développement normal sont absentes de la *stria* chez les animaux atteints. [109]

L'association robe blanche, hypopigmentation irienne et surdité a été décrite chez d'autres mammifères, dont la souris, le chien et l'homme. Le syndrome de Waardenburg héréditaire dominant décrit chez les humains inclue six signes cliniques : hétérochromie irienne, surdité neurosensorielle, mèche blanche, sourcils fournis, racine du nez large et dystopie des canthi internes. Les trois derniers signes sont difficiles à évaluer chez le chat. En revanche, les trois premiers sont très proches de ceux que l'on observe chez les chats blancs, sourds à iris hétérochromiques. [10]

2.6 Le glaucome

Le glaucome est un terme générique qui regroupe des syndromes cliniques caractérisés par des altérations du nerf optique, une cécité et associés à une élévation de pression intra-oculaire. Les glaucomes sont plus un groupe de désordres phénotypiquement similaires causés par de multiples étiologies qu'une maladie spécifique. [21]

L'augmentation de pression intra-oculaire est incompatible avec un bon état de l'œil. La pression intra-oculaire normale est de 20 à 25 mm Hg (17 à 22 mm Hg avec le tonopen). [25] Le diagnostic de glaucome est établi soit lorsque l'œil augmente de volume, soit lors d'une surveillance systématique post-inflammatoire.

Le glaucome du chat est beaucoup plus rare que le glaucome du chien et, contrairement au glaucome du chien, le glaucome du chat est presque toujours secondaire. [25, 44, 121]

WILCOCK et al [122] ont réalisé une étude sur les causes de glaucome chez le chat (voir tableau 11). Ils ont examiné 131 yeux souffrant de glaucome suite aux énucléations de 128 chats.

Tableau 11 : Causes de glaucome chez les chats

Etude de 128 yeux de 131 chats, 3 avaient un glaucome bilatéral à angle ouvert

Lésion oculaire primaire	Nombre d'yeux	Mécanisme du glaucome
Uvéite chronique	53	Occlusion des mailles trabéculaires par un exsudat cellulaire, des nodules lymphoïdes ou des synéchies antérieures
Mélanome irien	38	Oblitération par la tumeur des mailles trabéculaires
Lymphome de l'uvée	8	Occlusion des mailles trabéculaires
Ulcère et/ou perforation de la cornée	8	Synéchies antérieures extensives
Rupture du cristallin	4	Occlusion pupillaire par inflammation périlenticulaire
Sarcome primaire de l'oeil	4	Obstruction de l'angle et de la pupille
Luxation antérieure du cristallin	4	non connu
Rubéose de l'iris	3	angle traversé par une membrane préirienne fibrovasculaire
Angle ouvert primaire	3	non connu, histologie normale de l'angle et de la fente

Carcinome métastatique	2	Synéchies postérieures, inflammation fibrineuse de l'uvée
Cataracte intumescence	1	Piégeage antérieur de l'iris

(D'après **WILCOCK *et al*** [122])

Ils ont trouvé que les premières causes de glaucome sont par ordre décroissant d'importance : les suites d'une uvéite (obstruction de l'angle irido-cornéen par des débris ou des synéchies post-inflammatoires), les tumeurs oculaires (la plus fréquente étant le mélanome iridien diffus) et la luxation de cristallin. Cette dernière est sujette à controverse car on ne sait pas si la luxation est une conséquence du glaucome (par étirement des fibres de la zonule) ou une cause du glaucome (par piégeage antérieur de l'iris donc fermeture de l'angle ou par suite au prolapsus vitré : bloc pupillaire).

Mais ils ont aussi observé des angles irido-cornéens et des fentes ciliaires histologiquement normaux chez 3 chats et en ont déduit l'existence du glaucome primaire à angle ouvert chez le chat. Chez ces trois chats, le glaucome était bilatéral.

On a relevé une tendance chez les Siamois et les Persans à développer un glaucome primaire chronique à angle ouvert. [96, 21]

2.7 La cataracte

La cataracte se définit par une opacité du cristallin ou de sa capsule. Les cataractes du chat sont moins fréquentes que celles du chien et le plus souvent associées à une inflammation endo-oculaire complexe évoluant à bas bruit. [25]

Les cataractes primaires et héréditaires sont rares chez le chat (contrairement au chien). Toutes les cataractes présumées héréditaires sont congénitales. [44]

Les cataractes associées à des membranes pupillaires persistantes intéressent la capsule axiale antérieure et des zones corticales. L'étendue de la cataracte dépend de la taille et du nombre de membranes pupillaires persistantes. Ce type de cataracte congénitale est généralement non évolutif. [97] (voir 3.5)

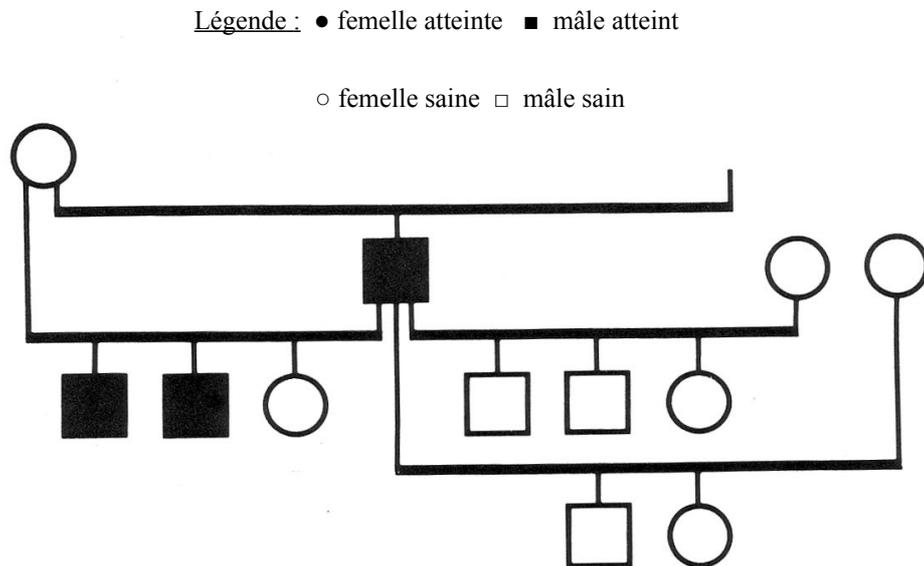
Les cataractes de la capsule axiale postérieure et du cortex peuvent être associées à des vaisseaux sanguins hyaloïdes persistants (*tunica vasculosa lentis*). Ces vaisseaux traversent le vitré du disque optique jusqu'à la surface postérieure du cristallin. Normalement, ces vaisseaux commencent à régresser peu après la naissance et peuvent occasionnellement continuer jusqu'à 8 à 10 semaines d'âge. Les cataractes associées à des vaisseaux hyalins persistants peuvent être roses et sont généralement non évolutives. [97]

Les cataractes congénitales primaires peuvent atteindre la capsule du cristallin, son cortex et son noyau. La cataracte nucléaire est typiquement congénitale et généralement non évolutive. Au fur et à mesure que le chat vieillit et que le développement normal du cristallin se poursuit, elle peut même devenir plus petite par rapport à la substance cristallinienne restante normale. Les causes possibles sont l'hérédité, des inflammations intra-utérines, une irradiation ou des infections pré-natales de l'œil. [97]

On a identifié des cataractes congénitales présumées héréditaires chez le Persan, le Persan Colourpoint, le Birman et le British Shorthair. [121] On a aussi rapporté des cataractes familiales associées avec le syndrome de Chédiak-Higashi. (Voir 3.2)

RUBIN [102] a rapporté un cas de cataracte bilatérale mature chez un mâle Persan Colourpoint de trois mois, le frère de la portée présentait une cataracte bilatérale extensive subcapsulaire postérieure, qui s'étendait de façon à peu près triangulaire le long des lignes de sutures du cristallin. Cette cataracte n'était visible qu'à l'examen ophtalmologique. La troisième sœur de la portée n'a pas d'anomalies oculaires. Cette portée est le résultat d'un accouplement mère/fils, ce dernier présentait une cataracte bilatérale subcapsulaire postérieure en forme de triangle (qui a commencé à se résorber à l'âge de 1 an). Ce mâle a été accouplé à deux femelles normales qui ne lui étaient pas apparentées, les deux portées étaient normales. Ceci est en accord avec un mode de transmission héréditaire autosomique récessif à expression variable (voir figure 16).

Figure 16 : Généalogie de la famille de Persans Colourpoint atteinte de cataracte



(d'après **RUBIN** [102])

PFEIFFER et **GELATT** [98] ont décrit une cataracte hyper mature chez un Persan. Une réévaluation 4 semaines plus tard a montré qu'elle se résorbait rapidement. Les jeunes animaux sont plus susceptibles de présenter des cataractes à résorption

spontanée. Dans certaines conditions, des enzymes protéolytiques peuvent hydrolyser la substance cristallinienne touchée par la cataracte. Les signes de résorption précoce sont : un cortex bleu et homogène, une surface irrégulière de la capsule antérieure, une iridocyclite (indiquée par la difficulté à obtenir une mydriase et une hypotonie oculaire), et une cécité clinique. Les cataractes congénitales qui sont responsables d'une cécité complète posent un challenge au praticien car on a démontré qu'une stimulation lumineuse précoce est nécessaire à la maturation fonctionnelle des centres visuels. Un défaut de ce développement dans les premiers mois entraînerait une cécité même si la raison primaire du déficit visuel (la cataracte) disparaissait. Ces faits dicteraient un retrait précoce des cataractes congénitales matures ou hypermatures.

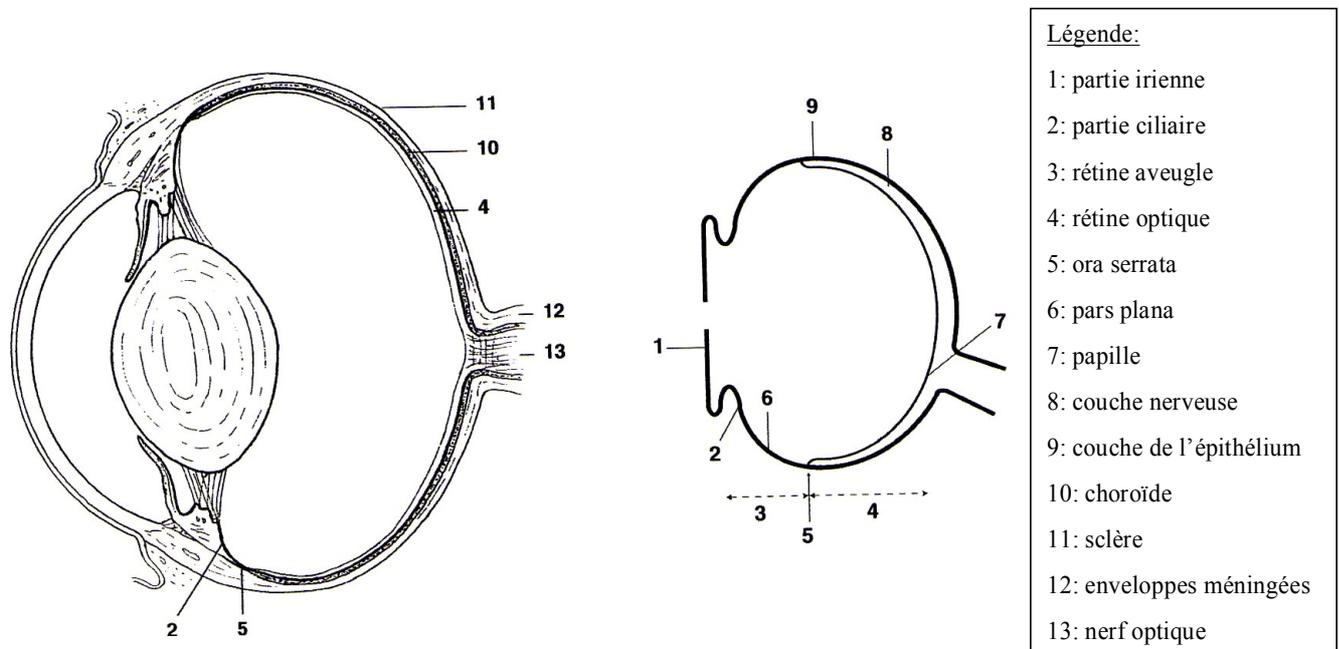
2.8 Microphakie

La microphakie est un défaut congénital produisant un cristallin anormalement petit. Ce défaut rare a été rapporté chez le Siamois et le Persan. [48] Il peut être associé à d'autres anomalies intra-oculaires.

Atteintes de la choroïde et de la rétine

2.9 Rappels anatomiques et physiologiques

Figure 17: Anatomie de l'œil et disposition générale de la rétine



(d'après CLERC [25])

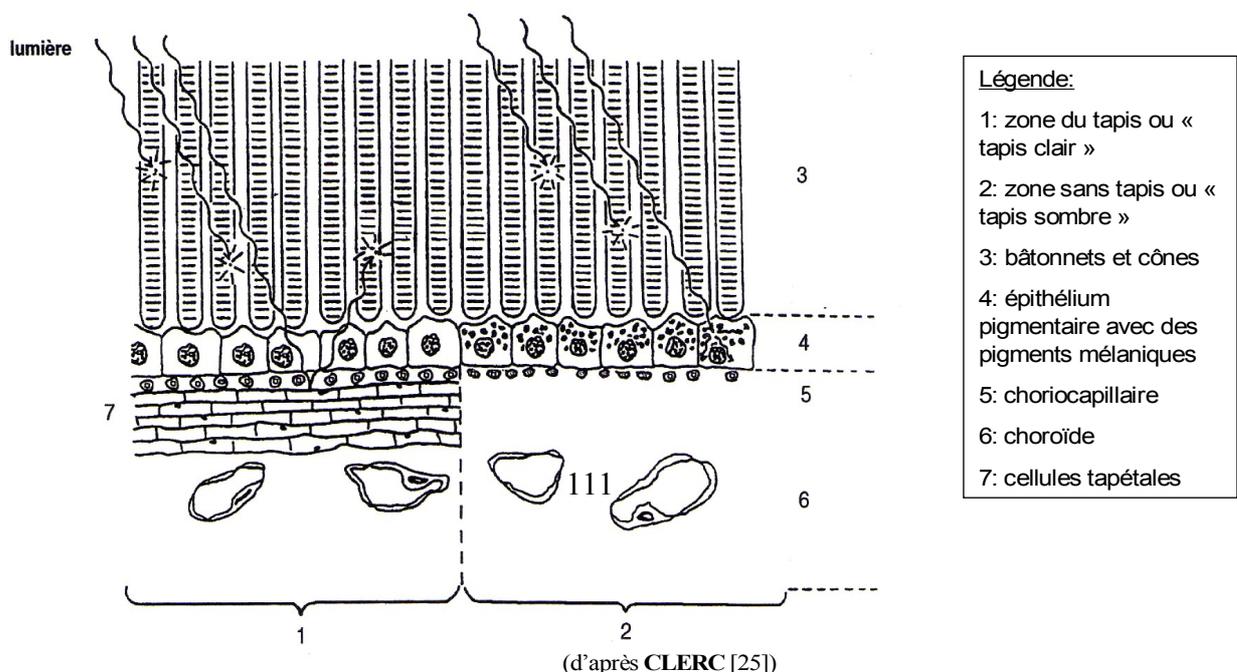
La **choroïde** correspond à ce que l'on appelle l'uvée postérieure située à l'extérieur de la rétine, elle s'étend du bord du nerf optique jusqu'aux corps ciliaires. Elle nourrit les couches externes de la rétine par ses nombreux vaisseaux. Le stroma choroïdien contient de nombreux mélanocytes. De leur présence résulte partiellement la couleur du tapis sombre. Il existe dans les quadrants supérieurs du fond d'œil, une structure cellulaire choroïdienne particulière, appelée tapis, riche en pigments (verts, bleus, jaunes, oranges) possédant un important pouvoir de réflexion. Ces cellules spécialisées contiennent des cristaux de guanine et de guanidine. La lumière qui parvient au tapis est ainsi fortement réfléchi vers la rétine sus-jacente. La choroïde joue donc un double rôle de nutrition et de répartition de la lumière.

Chez les humains, la rétine sensorielle est mature à la naissance mais chez beaucoup d'animaux, le développement de la rétine continue après la naissance. Chez le chat, la rétine n'est pas mature avant 3 à 5 semaines au centre, et avant 8 à 9 semaines à la

périphérie. [121] La rétine et le nerf optique proviennent d'une évagination du diencéphale, la vésicule optique. L'invagination de la vésicule optique donne naissance à la cupule optique, à double paroi, reliée au diencéphale par le pédoncule optique. Cette invagination ne se limite pas aux portions antérieure et centrale de la cupule optique, elle intéresse également son bord ventral, au niveau duquel se forme une fente qui se poursuit à la face inférieure du pédoncule optique, la fente colobomique. C'est par cette fente que l'artère hyaloïde pénètre dans le globe oculaire en formation. Ensuite, les lèvres de la fente colobomique fusionnent et la cupule s'ouvre par un orifice arrondi : la future pupille.

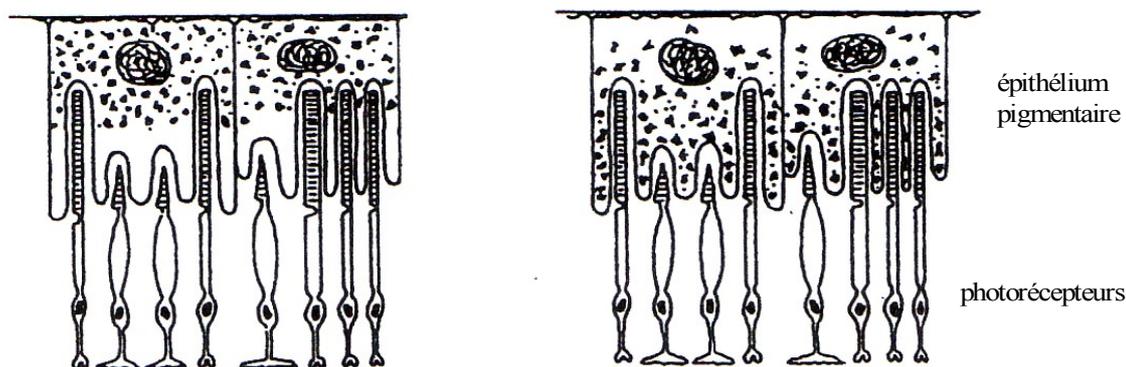
La **rétine** tapisse la face interne du globe oculaire depuis le bord pupillaire de l'iris jusqu'à la papille. Elle comprend deux parties : l'une antérieure et aveugle, l'autre postérieure et visuelle, séparées par l'*ora serrata*. La rétine aveugle est un voile noir qui s'étend du bord pupillaire à l'*ora serrata*, elle recouvre la face postérieure de l'iris (rétine irienne) et le corps ciliaire (rétine ciliaire). La rétine optique couvre la face interne de la choroïde de l'*ora serrata* jusqu'au disque du nerf optique (papille). Elle est formée de deux couches : l'une interne, épaisse et parfaitement transparente, appelée couche nerveuse (neurorétine), l'autre externe, beaucoup plus mince et sombre, correspondant à la couche pigmentaire.

L'**épithélium pigmentaire** est une couche monocellulaire fortement adhérente à la choroïde. Il concourt à la nutrition des cônes et des bâtonnets en leur fournissant les métabolites essentiels. L'épithélium pigmentaire comprend deux parties : une partie non pigmentée dans la zone du tapis (ou tapis clair) et une partie pigmentée dans la zone sans tapis (appelée à tort tapis sombre). Le tapis est une structure choroïdienne, composée de cellules chargées en pigments colorés et située sous l'épithélium pigmentaire. Le tapis est



Dans la zone sans tapis, l'épithélium pigmentaire contient des pigments mélaniques. Ceux-ci sont capables de micro-mouvements, régulés par l'éclairement (voir figure 19). La lumière déclenche une migration des grains de mélanine dans les villosités de l'épithélium pigmentaire, ce qui protège les segments externes des photorécepteurs d'un éclairement trop intense. A l'inverse, à l'obscurité, il y a migration basale des pigments, qui découvre en totalité les segments externes et les expose au plus faible rayon de lumière.

Figure 19: Micro-mouvements pigmentaires rétiniens photodépendants



A l'obscurité, la migration basale des pigments mélaniques découvre les segments externes des photorécepteurs et leur permet de capter le moindre rayon lumineux.

A la lumière, la migration apicale des pigments protège les bâtonnets et évite leur saturation par une lumière trop forte.

La **neuro-rétine** comprend elle-même plusieurs couches : (en progressant vers l'intérieur du globe) la couche des photorécepteurs (ou couche des cônes et des bâtonnets), la couche des cellules de Müller, la couche des cellules de Sertoli, la couche des cellules de RPE, la couche des cellules de l'épithélium pigmentaire et la couche des cellules de l'épithélium de Bruch.

(d'après CLERC [25])

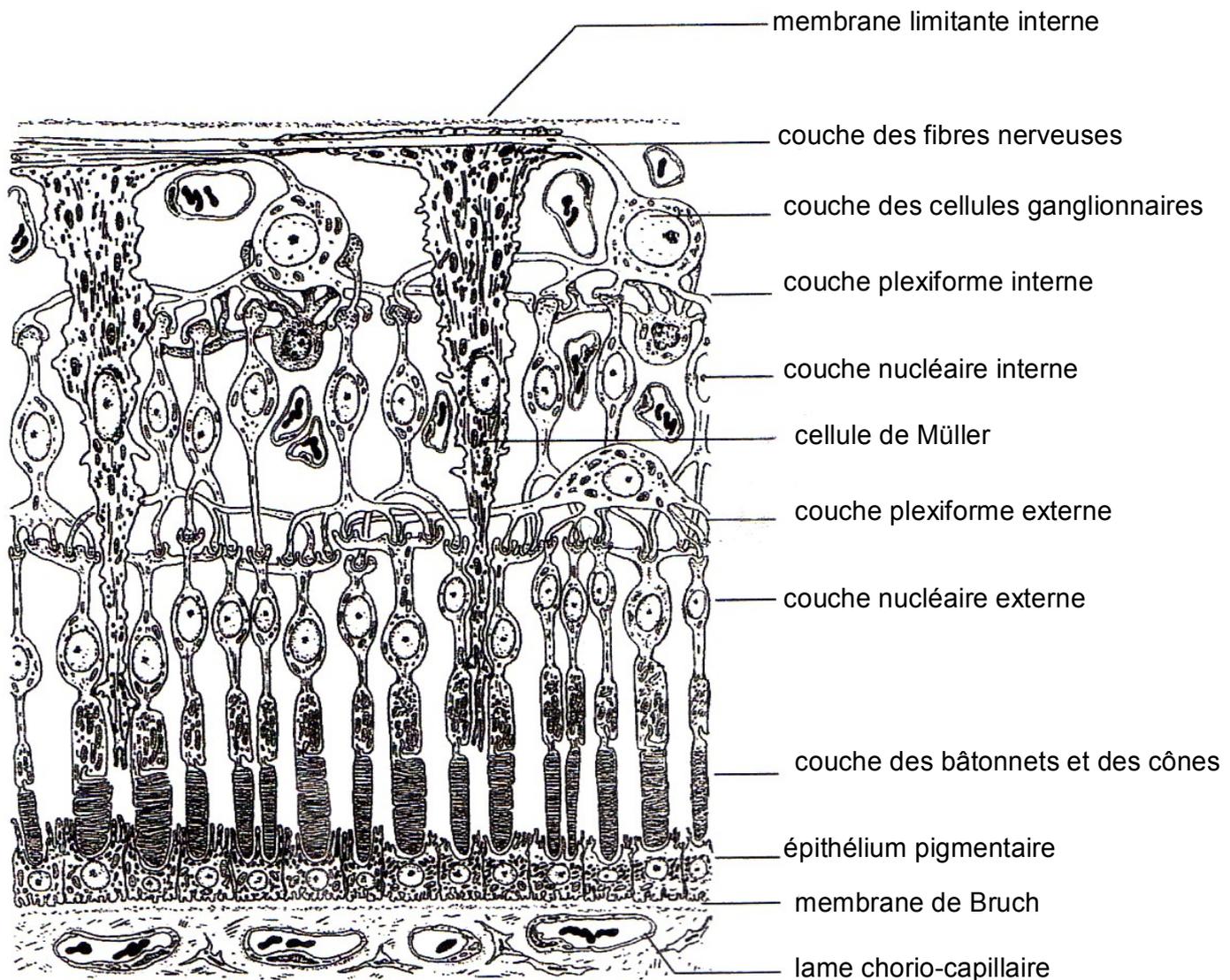
bâtonnets), la membrane limitante externe, la couche nucléaire externe (ou couche granuleuse externe) , la couche plexiforme externe (ou couche réticulée externe), la couche nucléaire interne (ou couche granuleuse interne), la couche plexiforme interne (ou couche réticulée interne), la couche des cellules ganglionnaires, la couches des fibres formant le nerf optique et la membrane limitante interne (voir figure 20).

Les photorécepteurs se répartissent d'après leur morphologie en deux types cellulaires, les cônes et les bâtonnets. Les cônes ont le support de la vision diurne ou phototopique tandis que les bâtonnets sont le support de la vision nocturne ou scotopique. Dans la rétine du chat, on compte 204 millions de bâtonnets, 3 millions de cônes et 193 000 fibres nerveuses optiques. Ce qui fait respectivement le rapport suivant : 1000/15/1. Les bâtonnets sont beaucoup plus nombreux chez le chat (460 000/mm²) que chez l'homme (160 000/mm²), les valeurs données étant maximales. La densité en cônes au niveau de la rétine périphérique est de l'ordre de 2900 à 4200/mm². Ces valeurs sont nettement modifiées au niveau de l'*area retinae* (ou *area centralis*), on dénombre 25 000 à 27 000 cônes par mm² et un minimum de 275 000 bâtonnets par mm². On peut donc dire que la rétine du chat est nettement plus riche en bâtonnets que celle de l'homme. L'*area retinae* est facilement identifiable à l'examen du fond d'œil, c'est une zone avasculaire située en région temporale par rapport à la papille, elle correspond à la zone rétinienne la plus riche en cônes (et en cellules ganglionnaires). Mais elle présente encore des bâtonnets alors que la *fovea* des primates ne renferme que des cônes. Même en l'absence de vraie *fovea*, on note une très haute acuité de cette *area retinae* par rapport à la rétine périphérique. Le chat utilise cette zone lors du réflexe de fixation et les saccades ont pour but de ramener l'image sur cette portion de rétine. L'*area retinae* est le siège de la vision centrale ou maculaire qui est qualitativement plus que quantitativement différente de la vision périphérique.

La couche nucléaire externe regroupe les noyaux des photorécepteurs. La couche plexiforme externe comprend les axones des photorécepteurs enveloppés dans le cytoplasme des cellules de Müller. La couche nucléaire interne contient les noyaux des cellules bipolaires, des cellules gliales, des cellules horizontales et des cellules amacrines. C'est dans la couche plexiforme interne que s'établissent les connexions des cellules ganglionnaires avec les cellules bipolaires et les cellules amacrines. Cette organisation complexe permet un certain traitement de l'information visuelle bien avant son

intégration par les structures cérébrales. La couche des cellules ganglionnaires est constituée de l'alignement de ces cellules qui forment un tapis monocellulaire. La couche des fibres formant le nerf optique est constituée des axones non myélinisés des cellules ganglionnaires. Ces axones cheminent parallèlement à la surface rétinienne pour converger vers le disque optique. Après la traversée de la *lamina cribrosa*, ils se myélinisent et forment le nerf optique. [25]

Figure 20 : Structure de la rétine et de la choroïde



(d'après CLERC [25])

2.10 Colobomes de la choroïde et de la rétine

Le colobome est une affection dans laquelle la choroïde et l'épithélium pigmentaire rétinien correspondant manquent dans la région du nerf optique. Il provient d'erreurs dans le déroulement des séquences du développement de la rétine (voir 4.1). C'est un défaut de fermeture de la fente colobomique qui produit un colobome du nerf optique, de la rétine ou des autres tuniques.

Il correspond à une dépression du fond d'œil dans la région du nerf optique, habituellement à 6 heures. C'est une lésion congénitale non progressive ayant un retentissement visuel variable selon son importance. Le colobome correspond à une fermeture incomplète de la vésicule optique durant la vie fœtale. La position ventro-nasale par rapport au nerf optique est dite typique car c'est la plus fréquente.

L'examen ophtalmoscopique montre une zone grise bien circonscrite, en dépression. La mise au point sur le fond de la dépression est obtenue par l'addition d'une lentille divergente quand on voit nettement le fond d'œil. On peut aussi focaliser l'examen sur le fond du colobome en déplaçant l'ophtalmoscope vers l'avant. [25]

2.11 Atrophie rétinienne progressive (PRA)

Chez le chat, on utilise le terme d'atrophie rétinienne progressive pour décrire toutes les dégénérescences rétiniennes héréditaires identifiées dans cette espèce. [8]

Il existe des défauts métaboliques héréditaires qui causent une dégénérescence des photorécepteurs chez les animaux et l'homme. La maladie humaine a plusieurs formes d'expression (début précoce ou tardif) et plusieurs modes de transmission (autosomique dominant, autosomique récessif ou lié au chromosome X). En revanche, dans la plupart des cas documentés chez les animaux, on met en cause une mutation autosomique récessive. [104]

A l'exception des désordres liés à un facteur nutritionnel, les dystrophies de la rétine, les dysplasies et les dégénérescences sont plutôt d'apparition rare chez le chat, en comparaison avec d'autres espèces telles que le chien. [25]

Les désordres nutritionnels et métaboliques peuvent être des causes de PRA chez le chat. La déficience en taurine a été associée à la dégénérescence rétinienne centrale et à l'atrophie rétinienne généralisée. [57, 101]

Pendant longtemps, on a rapporté seulement quelques races de chats touchées par la PRA et quelques individus seulement par article. Seuls quelques rapports mentionnaient l'implication de facteurs héréditaires spécifiques dans le phénomène dégénératif. **RUBIN et LIPTON** [104] ont décrit une dégénérescence rétinienne dans deux portées successives de chatons Persans. **BARNETT** [4] et **CARLILE** [23] ont ensuite suggéré qu'une atrophie progressive généralisée de la rétine chez le Siamois pouvait être héréditaire. **WEST HYDE et BUYUKMIHCI** [120] ont décrit une dégénérescence des photorécepteurs héréditaire en mode dominant dans une famille de chats domestiques aux USA apparue à un âge précoce. Mais il y a une seule race de chats chez laquelle il y ait eu des études génétiques qui prouvent la transmission héréditaire de la PRA : l'Abyssin. On a aussi montré qu'il y a chez l'Abyssin deux types spécifiques de maladies rétiniennes, chacune avec un mode de transmission et un âge au début de la maladie différents : la dysplasie des cônes et des bâtonnets et la dégénérescence des

cônes et des bâtonnets. Toutes les deux sont bilatérales et plus ou moins symétriques dans les deux yeux, elles mènent progressivement à la cécité.

2.11.1 La dégénérescence des cônes et des bâtonnets

La première forme de dégénérescence rétinienne féline progressive décrite chez l'Abyssin est une maladie dégénérative progressive des cônes et des bâtonnets.

NARFSTRÖM [84] a examiné 205 chats Abyssins en Suède (ophtalmoscopie indirecte, réflexes pupillaires, examen du fond d'œil, examen clinique, alimentation et pedigree). Elle a trouvé 68 cas de rétinopathie bilatérale généralisée (dont 9 qui ne rentrent pas dans l'étude génétique car il ont moins de 2 ans). Elle a donc obtenu 45% des chats Abyssins examinés de 2 ans ou plus atteints. En appliquant les lois de Hardy-Weinberg, on obtient donc : $q^2 = 0,45$; $q = 0,67$ (q^2 étant la proportion d'animaux homozygotes portant les gènes PRA. $p = 1 - q = 0,33$; $p^2 = 0,11$ (p^2 étant la proportion d'animaux homozygotes avec des allèles normaux) $2pq = 1 - p^2 - q^2 = 0,44$ ($2pq$ étant la proportion dans la population hétérozygotes pour p et $q =$ proportion d'individus porteurs)

Tableau 12 : Résultats de 17 croisements où il y a eu production de chatons atteints d'atrophie rétinienne progressive et de chatons porteurs sains

Les parents des chatons avaient 2 ans ou plus au moment de l'examen ophtalmoscopique

Types de croisements (nombre de chats)		Nombre de chatons atteints et normaux (mâles/femelles)	
mâles	femelles	normaux*	atteints
atteints (9)	atteintes (9)	0 (0/0)	21 (8/13)
atteints (4)	normales* (4)	6 (3/3)	5 (3/2)
normaux* (4)	atteintes (4)	4 (3/1)	7 (3/4)
TOTAL	TOTAL	TOTAL	TOTAL
17	17	10 (6/4)	33 (14/19)

* porteur non atteint

(D'après **NARFSTRÖM** [84])

Le tableau 12 résume les résultats de 17 croisements dans lesquels on a obtenu des produits atteints. 9 croisements PRA * PRA ont donné 21 produits PRA et aucun chaton avec des yeux normaux. 8 croisements PRA * chats normaux (porteurs sains) ont donné 10 chatons normaux (porteurs sains) et 11 chatons atteints. Les résultats attendus si la maladie était transmise par un gène récessif simple étaient 11 et 11. 2 accouplements entre des chats normaux ont donné 2 chatons atteints. Tous ces résultats sont en faveur d'un mode de transmission héréditaire autosomique récessif.

NARFSTRÖM [85] a étudié 94 cas de dégénérescence rétinienne héréditaire chez des chats Abyssins domestiques en Suède. Par ophtalmoscopie, elle a décrit 4 stades principaux dans cette rétinopathie. Le premier stade : suspicion de la maladie, est identifié par une décoloration subtile à côté de la papille, vue sur un ou les deux côtés du disque optique, des fois plus marquée dans la région de l'*area centralis*. Au deuxième stade : le stade précoce, La décoloration grise du tapis est plus distincte, toujours présente dans le fundus périphérique et souvent aussi dans le quadrant temporel supérieur. Les vaisseaux périphériques sont dans la plupart des cas légèrement atténués. La zone sans tapis est normale. Le stade modérément avancé de la maladie est représenté par une

décoloration diffuse du tapis avec des zones gris-clair et gris-foncé, parfois avec une apparence tachetée. On peut voir des zones hyperréfléctives dans le fond d'œil, le plus souvent en périphérie et dans la partie supérieure temporale du tapis. Le rétrécissement des vaisseaux est évident, particulièrement en périphérie. On peut souvent observer une décoloration dans la zone sans tapis, lui conférant un aspect tacheté marron-gris. Le dernier stade de la maladie, le stade avancé, est caractérisé chez les vieux chats par une hyperréfléctivité généralisée dans la zone du tapis et des vaisseaux non visibles ou très atténués. Chez les chats plus jeunes, l'hyperréfléctivité est plus marquée dans les régions périphériques du fundus tandis qu'on observe des zones gris-foncé dans la rétine centrale, généralement des deux côtés du disque optique. Et les vaisseaux sont encore manifestes autour du disque optique mais rétrécis. Que ce soit chez les jeunes ou les vieux chats, on observe des changements dégénératifs sévères dans le fundus sans tapis : ce sont des zones focales pâles ou très pigmentées en forme de stries ou de masses. Les lésions rétiniennes décrites dans les stades 1 à 4 sont toujours bilatérales et au même stade de progression. Le stade final est la cécité totale.

Il n'y a pas de prédominance par sexe ou couleur de robes. La plupart des animaux suspects de PRA ont entre 1 et 2 ans. Tous les animaux présentant des lésions ophtalmoscopiques suggérant une PRA (stade 1) développent des lésions de stade 2 dans les 2 à 6 mois. La progression de la maladie est uniforme chez la plupart des animaux : en général, le stade 2 (précoce) diagnostiqué chez les chats de 1 an ½ a progressé au stade 4 (avancé) à 3,5–4 ans. [85]

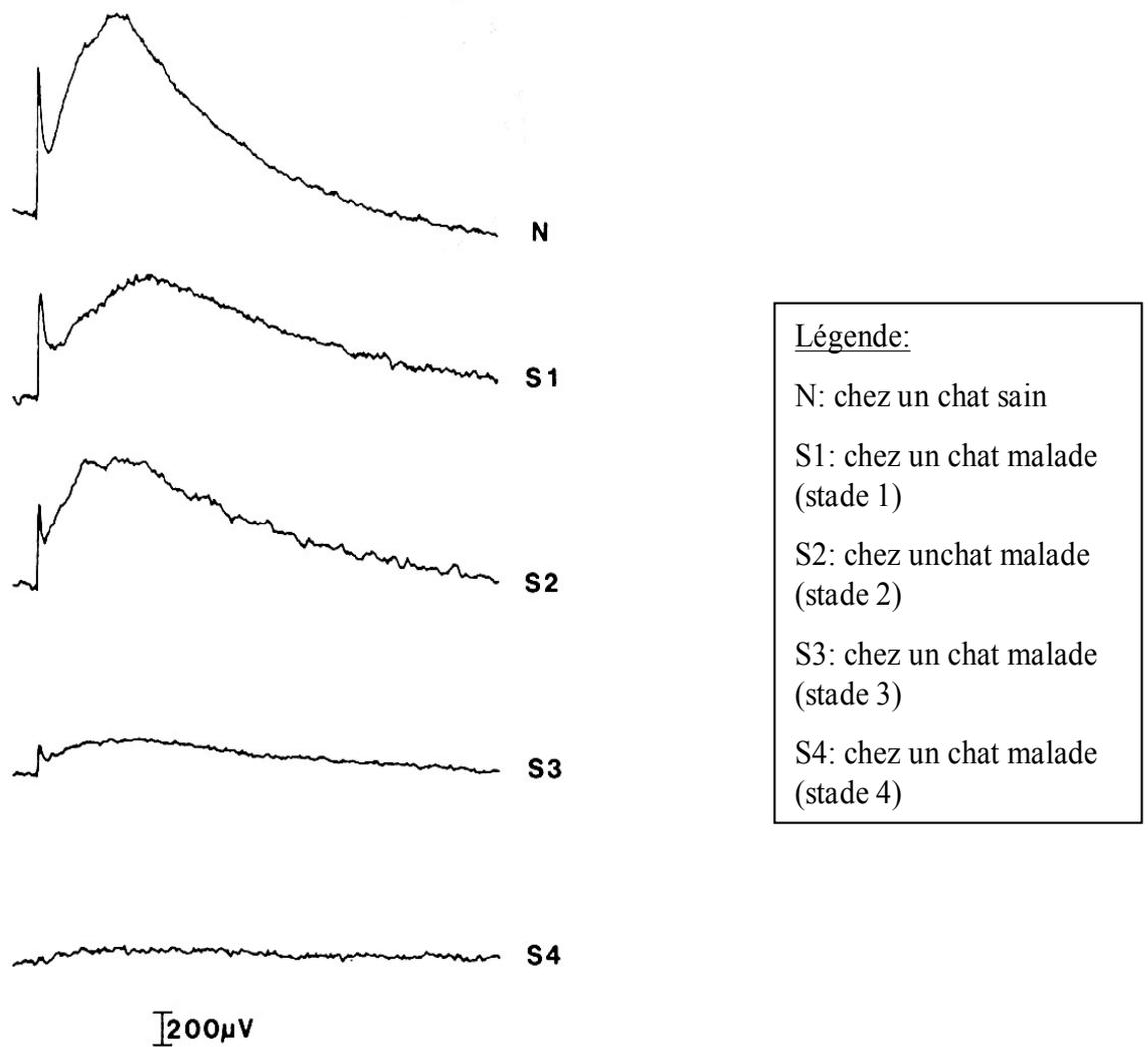
Au début de la maladie, les chats paraissent voir les objets distants ou en mouvement plus facilement que les objets rapprochés. La capacité à voir dans le noir paraît préservée jusque dans les stades évolués de la maladie. Les propriétaires ont tendance à ne pas remarquer le trouble avant que la rétine soit quasiment avasculaire, ce qui pourrait en partie expliquer la faible incidence apparente des maladies rétiniennes chez le chat. [34]

Dès l'âge de 35 jours, **NARFSTRÖM et NILSSON** [89] ont enregistré des changements histopathologiques chez les chats atteints par rapport aux chats sains. Ils ont montré une désorganisation marquée des segments externes des bâtonnets (immaturité). Dès l'âge de 5 mois, on trouve des segments externes dégénérés dans les bâtonnets atteints (vacuolisation et regroupement des matériaux des disques et formation de débris).

Les cônes sont normaux pendant le développement et la maturation de la rétine. On commence à voir des changements dégénératifs dans les cônes vers l'âge de 2-3 ans. **NARFSTRÖM et NILSSON** [88] ont aussi procédé à une étude en microscopie électronique des différents stades de la maladie. Au stade précoce, la désorganisation des photorécepteurs est présente dans moins de la moitié des segments externes des bâtonnets en périphérie. Au stade modérément avancé, les lésions sont plus sévères dans toutes les zones de la rétine (les plus graves sont en région périphérique moyenne où on n'observe aucun photorécepteur normal) et elles atteignent les bâtonnets et les cônes. Au stade avancé, les bâtonnets et les cônes ont disparu, la membrane limitante externe est en apposition directe avec les processus de l'épithélium pigmentaire. Comme dans les autres stades, la rétine centrale est moins sévèrement atteinte. L'épithélium pigmentaire ainsi que le tapis et la choriocapillaire sont intacts.

NARFSTRÖM et al [87] ont réalisé des électrorétinogrammes chez des chats sains et malades (voir figure 21). Ils ont montré des diminutions successives des amplitudes des ondes α et β . Ceci indique que la dégénérescence rétinienne de ces chats Abyssins est un désordre primaire des photorécepteurs. Des études du seuil des ondes β à l'adaptation à l'obscurité montrent qu'il y a une perte de sensibilité rétinienne précocement dans la maladie, indiquant une implication précoce du système des bâtonnets. Le système des cônes semble épargné dans les cas peu avancés. Au stade avancé, on ne détecte aucune réactivité sur l'électrorétinogramme.

Figure 21: Electrorétinogrammes adaptés à l'obscurité chez des chats sains et atteints de dégénérescence tardive des bâtonnets et des cônes



(d'après NARFSTRÖM ET NILSSON [87])

JACOBSON *et al* [60] ont montré qu'il y a de façon concomitante une diminution des taux de rhodopsine dès l'âge de 6 mois. A cet âge, le taux est diminué de 20% ; à 2 ans ½, il est diminué de 60% et n'est plus mesurable chez un chat de 7 ans.

EHINGER *et al* [40] ont montré une diminution progressive au cours de la maladie du GABA et de l'enzyme qui le synthétise, la glutamate décarboxylase dans les couches externes et internes de la rétine des chats atteints. Une autre étude de **NARFSTRÖM *et al*** [91] montre que dès le stade 2 de la maladie, on peut observer une réduction marquée de l'immunoréactivité de l'IRBP. Au stade avancé de la maladie, on ne détecte plus du tout l'immunoréactivité de l'IRBP. La diminution de cette protéine pourrait faire partie d'un phénomène de cascade menant à la mort des cellules photoréceptrices dans les rétines atteintes.

ANDERSON *et al* [3] ont rapporté des anomalies dans les lipides plasmatiques des Abyssins, similaires à celles trouvées chez les Caniches atteints de dégénérescence progressive des cônes et des bâtonnets. Les chats atteints ont des taux bas d'acides gras poly insaturés ω 3. Ceci suggère une déficience de la Δ -4 désaturase.

La dégénérescence rétinienne observée chez ces chats Abyssins offre de nombreuses similitudes cliniques [87] et électrophysiologiques [90] avec la rétinite pigmentaire classique de l'homme. Chez l'homme, on observe d'abord une atteinte de la rétine périphérique moyenne puis de la rétine périphérique, avec perte progressive de la vision de nuit. Les bâtonnets sont plus sévèrement touchés que les cônes

2.11.2 La dysplasie cônes/bâtonnets

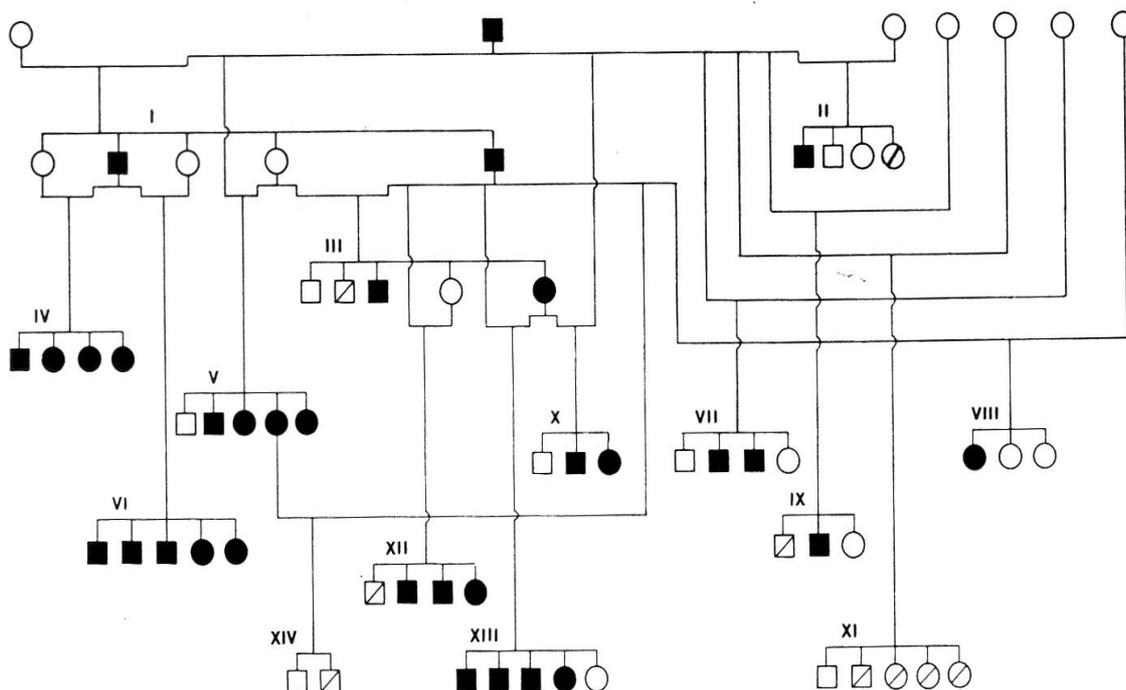
BARNETT et CURTIS [6] rapportent une PRA autosomique dominante chez les chats Abyssins en Angleterre. Ce qui rend cette dystrophie primaire des photorécepteurs unique chez les animaux de compagnie, toutes celles qui ont été identifiées sont récessives. Le mâle fondateur de leur colonie (dont les parents sont présumés normaux) présentait une atrophie rétinienne bilatérale généralisée à l'âge de 6 mois et une suspicion de mauvaise vision à 4 mois.

Figure 22: Pedigree d'une famille de chats Abyssins atteints de dysplasie précoce bâtonnets/cônes

Les mâles sont représentés par des carrés et les femelles par des ronds.

Les carrés et les ronds pleins représentent les animaux atteints cliniquement.

Les carrés et les ronds barrés représentent les animaux morts avant que leur statut clinique ait été établi.



(d'après **BARNETT et CURTIS [6]**)

Tableau 13 : Analyse des résultats des croisements : test d'hérédité autosomique dominante

Les nombres entre parenthèses désignent respectivement le nombre de mâles et de femelles

Parents	nombre de portées	Progéniture				Progéniture attendue*	
		total	atteints	non atteints	non connus**	atteints	non atteints
mâle atteint*femelle non atteinte	11	47	25 (14/11)	14 (5/9)	8 (4/4)	19.5	19.5
mâle atteint*femelle atteinte	3	10	6 (4/2)	3 (2/1)	1 (1/0)	6.75	2.25

* en se fondant sur le fait que tous les parents atteints sont hétérozygotes

** morts ou euthanasiés avant l'âge auquel les signes cliniques apparaissent

(D'après **BARNETT** et **CURTIS** [6])

Les croisements réalisés ont permis d'obtenir 57 chatons de 14 portées. (voir figure 22) Les résultats de ces croisements sont résumés dans le tableau 13. 11 portées (47 chatons) proviennent d'un croisement entre un mâle atteint et une femelle saine : 25 chatons sont atteints, 14 ne le sont pas et on ne connaît pas le statut des 8 derniers. 3 portées sont issues d'un croisement entre deux animaux atteints : 6 chatons sont atteints, 3 ne le sont pas et on ne connaît pas le statut du dernier. Quand on calcule le χ^2 pour ces données, on obtient une valeur de 1,25, ce qui n'est pas significatif et concorde avec un mode de transmission autosomique dominant. De plus, le mâle atteint croisé avec des femelles qui ne lui sont pas apparentées produit des chatons atteints dès la première génération, et on obtient des chatons sains en croisant deux parents atteints, ce qui est peu en faveur d'un mode de transmission autosomique récessif. Sur les 31 chatons atteints, 18 sont des mâles et 13 des femelles, ceci est peu en faveur d'une hérédité liée au sexe. Le symbole Rdy a été adopté pour le gène de cette maladie.

CURTIS et al [35] ont décrit les caractéristiques cliniques et pathologiques de cette dégénérescence précoce des photorécepteurs. Le premier signe de la maladie est une dilatation marquée des pupilles qui survient vers 2-3 semaines. Les réflexes pupillaires sont diminués mais persistent jusqu'à tard dans la maladie. Vers l'âge de 4-5 semaines les chatons Rdy développent un nystagmus intermittent de direction variable qui diminue plus tard. A 2 mois, on observe des altérations du fond d'œil : celui-ci manque d'éclat et on perd les détails du tapis, le tapis devient ensuite hyperréfléchissant. Initialement, les changements sont plus marqués dans l'*area centralis* de la rétine. Une atténuation progressive des vaisseaux produit une rétine avasculaire vers 1 an. Une dégénérescence du tapis, une atrophie optique et une dépigmentation en taches de l'épithélium pigmentaire dans la zone sans tapis.

Les lésions histopathologiques de la rétine ont été aussi décrites par **LEON et CURTIS** [72]. Les cônes et les bâtonnets semblent être atteints de manière équivalente par cette dystrophie qui se caractérise par un développement retardé et anormal des cellules visuelles. Comme chez les chatons normaux, les régions centrales des rétines des chats Rdy se développent avant les régions périphériques. Cependant, les segments internes de leurs photorécepteurs restent rudimentaires et les segments externes ne s'allongent pas correctement au cours des premières semaines. A 22 jours, la couche des photorécepteurs est plus fine chez les chats Rdy. Les segments externes sont sommaires et se résument à des spires de lamelles désorganisées. On observe aussi un développement retardé et anormal des terminaisons synaptiques des cellules photoréceptrices. Graduellement, c'est la phase dégénérative de la dystrophie qui remplace la phase de développement anormal, cette seconde phase débute vers l'âge de 4 à 5 semaines. On observe des noyaux pycnotiques dans les photorécepteurs de la couche nucléaire externe, ainsi que le déplacement de ces cellules dans l'espace subrétinien. La dégénérescence touche aussi les segments internes et les terminaisons des photorécepteurs. Les lésions dégénératives sont plus marquées dans l'*area centralis*. Pendant les semaines qui suivent, leur fréquence augmente et elles s'étalent vers la périphérie. En conséquence, la couche nucléaire externe devient plus fine et se raréfie : à l'âge de 7 mois $\frac{1}{2}$, il ne reste que 2 à 5 rangées de noyaux et, chez les chats adultes, la couche des photorécepteurs n'est plus qu'une seule rangée discontinue de noyaux. Les couches internes de la rétine, l'épithélium pigmentaire et le tapis peuvent dégénérer au stade avancé de l'atrophie.

Chez la plupart des chats atteints, l'électrorétinogramme est plat dès l'âge de 17 jours.

2.11.3 Atrophie gyrée chorioretinienne

Chez l'homme, l'atrophie gyrée chorioretinienne est une affection héréditaire récessive qui conduit à la cécité. C'est une forme rare de dégénérescence chorioretinienne. On a montré que le défaut primaire est une déficience de l'enzyme de la matrice mitochondriale : ornithine- δ -aminotransférase. [34]

VALLE *et al* [113] ont rapporté une maladie similaire chez un mâle Européen d'âge et de pedigree incertains. Il a été présenté en consultation pour une suspicion de cécité, l'examen du fond d'œil a révélé une atrophie rétinienne bilatérale généralisée, l'amincissement de la rétine et des vaisseaux était présent de manière diffuse dans les deux yeux. Il a été impossible de faire reproduire ce chat à cause de problèmes comportementaux. L'examen histopathologique de la rétine a montré des lésions plus sévères dans la zone sans tapis : la neurorétine adjacente au disque optique est très fine, désorganisée avec des zones de gliose. Plus en périphérie, il y a une perte complète de l'organisation en couches de la rétine interne. Un test urinaire de détection des acides aminés a révélé une ornithinurie. L'anomalie la plus frappante est une augmentation par un facteur 60 de la concentration plasmatique en ornithine. On constate aussi une diminution de la concentration plasmatique en glutamine. L'activité de l'ornithine- δ -aminotransférase est indétectable dans le foie, les reins, les muscles squelettiques et les fibroblastes cutanés en culture du chat malade. La déficience enzymatique dans les fibroblastes est significative car elle indique que la diminution en ornithine- δ -aminotransférase dans les tissus est le défaut primaire et non un changement non spécifique associé au stade terminal de la maladie. Les anomalies cliniques et biochimiques présentes chez ce chat sont analogues à celles que l'on retrouve chez les humains atteints d'atrophie gyrée chorioretinienne.

2.12 La dysplasie rétinienne

La dysplasie rétinienne est définie comme une différenciation anormale de la rétine. Le résultat est une organisation anormale des éléments rétiniens qui forment des rosettes, des plis et des zones de gliose.

L'apparence clinique de la dysplasie rétinienne est similaire à celle des dégénérescences rétiniennes non spécifiques. Le diagnostic doit donc être confirmé avec l'histologie. Les caractéristiques histologiques de cette affection sont des rosettes dans la couche nucléaire externe et une désorganisation des couches qui constituent la rétine.

Les causes de dysplasie rétinienne sont nombreuses, mais, chez le chat, on n'a décrit que des causes infectieuses virales (intra-utérines ou néonatales). [47, 76]

Dans l'espèce canine, la dysplasie rétinienne spontanée a une prévalence remarquablement élevée. Plusieurs formes de la maladie ont été décrites dans certaines races : on pense qu'elles ont une base héréditaire ou familiale. On présume une hérédité autosomique récessive chez l'Akita, le Cocker, le Labrador, et le Bedlington Terrier par exemple. [103]

3. Atteinte des voies optiques

3.1 Rappels anatomiques et physiologiques

Les axones des cellules ganglionnaires se rejoignent au niveau de la papille pour former le **nerf optique** dont on distingue trois parties : une portion intra-oculaire traversant la rétine et l'aire criblée de la sclère, une portion orbitaire plus ou moins flexueuse rejoignant le canal optique au fond de l'orbite et une portion intracrânienne se terminant au niveau du chiasma optique. Deux gaines entourent ce nerf, de sont des expansions méningées; ce qui fait dire à certains auteurs que le nerf optique n'est pas vraiment un nerf mais plutôt un diverticule du cerveau.

Les fibres du nerf optique partant de l'oeil droit et celles partant de l'oeil gauche se rejoignent en formant le **chiasma optique**. Certaines fibres (les fibres nasales), issues des cellules ganglionnaires s'y entrecroisent. Les autres fibres (dites temporales) sont appelées fibres directes. Plus les yeux sont frontaux, plus le champ binoculaire est étendu, plus le pourcentage de fibres directes est important. La décussation existant au niveau du chiasma optique explique que la stimulation d'un seul oeil puisse engendrer des potentiels évoqués visuels dans les deux hémisphères cérébraux. Après avoir passé le chiasma optique, les fibres nerveuses forment les racines optiques hypothalamiques qui ne sont constituées que de quelques fibres nerveuses mettant en relation la rétine avec les centres hypothalamiques rostraux et les bandelettes optiques ou tractus optique. [25] Chez le chat, 65% des projections rétinienne décussent au niveau du chiasma optique. [63]

Les fibres nerveuses optiques n'ayant pas rejoint les centres hypothalamiques rostraux sont ensuite relayées par d'autres fibres neurosensorielles. Ce relais se localise dans les **corps genouillés**. Le message sensoriel est amplifié à ce niveau, ce qui explique que l'on puisse recueillir des potentiels évoqués visuels alors que l'électrorétinogramme est plat. Par le jeu des phénomènes d'association et des cellules monosynaptiques et polysynaptiques, toutes les cellules photoréceptrices ne sont pas représentées de façon égale dans les corps genouillés : les neurones conduisant l'influx nerveux initié par les photorécepteurs de l'aire centrale de la rétine sont proportionnellement beaucoup plus importants. Les fibres nerveuses issues des corps genouillés, ou fibres géniculo-striées, se projettent ensuite sur le cortex visuel primaire.

Le cortex visuel primaire est situé dans le lobe occipital. Le message visuel est reçu par des aires spécialisées du cortex (aires 17, 18 et 19). Au niveau du cortex visuel, l'aire centrale de la rétine est beaucoup plus représentée que les autres zones. [25]

3.2 Strabisme, nystagmus et voies visuelles anormales chez les Siamois

Un strabisme convergent et un nystagmus sont des anomalies communes chez les Siamois et les Persans Colourpoint. La cause sous-jacente de ces symptômes a des conséquences plus graves qu'un mauvais positionnement des yeux. La plupart des projections axonales de la rétine des chats atteints sont « mal dirigées ». Il en résulte une perte de la vision binoculaire, une diminution de l'acuité visuelle et une « mauvaise connexion » des voies visuelles centrales. Ce défaut amplement étudié chez les chats Siamois a aidé à comprendre les anomalies présentes chez les individus albinos d'autres espèces dont l'homme. [63]

Support génétique des anomalies

L'enzyme essentielle pour la production de pigment, la tyrosinase, est codée au locus de l'albinisme. En effet, le noyau aromatique de la tyrosine confère à l'eumélanine et à la phaémélanine leurs propriétés de coloration et c'est la tyrosinase qui est responsable de l'incorporation de la tyrosine dans ces pigments. Chez le chat, il y a cinq allèles connus de l'albinisme : (C) couleur normale, (c^b) robe contrastée du Burmese, (c^s) Colourpoint, (c^a) albinos aux yeux bleus et (c) albinos aux yeux roses. Les quatre allèles mutants sont récessifs à C l'allèle de la pleine couleur mais pas nécessairement entre eux (on observe plutôt des phénomènes de dominance incomplète). [116]

Chez les chats Siamois et Persans Colourpoint, la formation de pigment dépend de la température : les zones de plus grande perte calorifique telles que les extrémités sont les sites de production et de dépôt de la mélanine mais celle-ci est absente dans les autres régions du corps. Chez le chat, « l'allèle Siamois » (c^s) représente donc une forme imparfaite d'albinisme tyrosinase-négatif. Ce sont les pigments de l'épithélium pigmentaire rétinien qui sont générés les premiers chez un fœtus en développement. La

mélanine du RPE est intimement impliquée dans la croissance axonale de l'œil vers le cerveau. Les chats Siamois manquent de pigments dans le RPE et ne développent donc pas des voies visuelles centrales normales. (Contrairement aux chats blancs à production pigmentaire normale mais déficients en un type de cellules pigmentaires.) [63]

Les chats Siamois ont des voies visuelles anormales. [116] **LEVENTHAL *et al*** [73] ont montré que les hétérozygotes obligatoires (normalement pigmentés) Cc^s et Cc avaient des anomalies du système visuel similaires à celles observées chez les homozygotes $c^s c^s$ mais à un degré moins important.

Support anatomique de la vision binoculaire normale

Chez le chat normal, les axones des cellules ganglionnaires rétiniennes envoient leurs axones bilatéralement aux trois centres visuels majeurs : le corps genouillé dorsal latéral du thalamus, le prétectum et le colliculus supérieur. Les axones provenant de la rétine nasale de chaque œil décussent vers le côté opposé du cerveau et établissent leurs connexions contralatéralement, tandis que les axones provenant des rétines temporales restent presque exclusivement du même côté et terminent leur course de façon ipsilatérale pour la plupart. Ce croisement partiel des fibres optiques nerveuses permet aux centres visuels subcorticaux de recevoir une information binoculaire sur le champ de vision ipsilatéral. En effet, La rétine nasale d'un œil a le même champ visuel que la rétine temporale de l'autre œil. C'est cette organisation précise des voies visuelles qui est le plus probablement le support de la vision binoculaire. Mais, si une partie des informations provenant d'un œil est manquante ou reçue au mauvais endroit, l'intégration binoculaire des voies visuelles centrales est interrompue. [67]

Anomalies chez les Siamois

Chez ces animaux, la plupart des voies rétiniennes majeures sont anormales. (Seules les projections de la rétine au noyau du tractus optique accessoire paraissent normales chez les Siamois.) Les projections de la rétine au prétectum et au colliculus supérieur sont presque complètement croisées. La capacité résiduelle à la perception stéréotopique de la profondeur repose donc sur les influx ipsilatéraux restants au corps genouillé latéral. De plus, les projections rétino-genouillées ipsilatérales limitées paraissent être le facteur le plus significatif dans l'apport d'informations binoculaires pour le contrôle des mouvements oculaires symétriques. [67]

Le thalamus visuel (le noyau genouillé dorsal latéral) et le cortex visuel (aires 17 et 18) contiennent une représentation anormalement importante de la rétine temporale controlatérale et donc du champ visuel controlatéral.

Chez le chat normal, il existe une organisation trilaminaire du noyau du corps genouillé latéral qui est très importante au niveau fonctionnel car chaque couche de cellules ne reçoit des influx que d'un œil. Les lames supérieures et inférieures, respectivement A et B relaient l'information visuelle provenant de la rétine nasale de l'œil controlatéral, tandis que la lame du milieu, A1, reçoit des influx provenant de la rétine temporale de l'œil ipsilatéral. Chez le Siamois, le plexus fibreux qui sépare les lames les unes des autres est malformé. La lame A1 est divisée en groupes isolés de neurones. Les corps genouillés du Siamois ont perdu leur organisation trilaminaire précise. Des influx de la rétine temporale de l'œil ipsilatéral qui devraient normalement atteindre la lame A1 ne réussissent pas à l'atteindre et celle-ci reçoit à la place des fibres provenant des mêmes zones de la rétine temporale (15 à 20° vers le côté interne) de l'œil controlatéral. Ces fibres anormales projettent dans le noyau à une position normale mais du mauvais côté. [58, 67] la représentation rétinienne dans le corps genouillé latéral est correcte mais le chat reçoit parfois des informations contradictoires car elles proviennent du mauvais œil. Il y a trois conséquences à ces défauts : le champ visuel du chat est interrompu, une portion du champ visuel est inversée et il n'y a plus de correspondance entre les zones laminaires du corps genouillé. [63]

La conclusion la plus frappante à laquelle sont arrivés **KAAS et GUILLERY** [66] est que le cortex peut s'adapter à ces projections anormales de deux façons différentes. Dans le « modèle Midwestern », les influx anormaux provenant de la lame A1 sont supprimés au niveau du cortex sans modification des voies visuelles au niveau des lames normales. Et dans le « modèle Boston » il y a un réarrangement de toutes les projections genouillé-corticales avec inversement des influx anormaux provenant de la lame A1. Chaque solution procure des séquences ordonnées de représentations du champ visuel sur la surface corticale et chacune permet une utilisation optimale du tissu cortical disponible. **KAAS et GUILLERY** pensent expliquer la différence entre ces deux modèles par la taille du segment normal médial de la lame A1. Pour eux, la présence de ce segment influencerait le développement de l'organisation corticale. Les chats « Midwestern » ont un segment médial normal de taille importante tandis que les chats

« Boston » n'ont pas de tel segment ou un de très petite taille. La représentation continue et ininterrompue du champ visuel ne pourrait être recréée dans le cortex qu'en l'absence de ce segment médial normal. Donc, si le cortex sélectionne les influx genouillés qui peuvent recréer une représentation continue du champ visuel, en présence d'un segment médial normal, il aurait nécessairement à supprimer les influx anormaux de toute la lame A1. [66]

LEE COOPER et BLASDEL [71] ont observé des différences notables dans les quantités de champ visuel ipsilatéral représenté à des niveaux différents dans le cortex d'un même animal et suggèrent qu'au lieu d'avoir deux populations (types) distinctes de chats Siamois en regard de la carte corticale du champ visuel ipsilatéral, les chats Siamois forment une population dans laquelle il existe une variation continue dans l'étendue du champ visuel représenté sur le cortex.

Strabisme et nystagmus

Le strabisme est la conséquence du « mauvais branchement » des voies visuelles et pas une anomalie congénitale mécanique. En effet, les Siamois naissent avec un strabisme divergent (comme les chatons normaux), et à 2 mois, les yeux des Siamois sont en position normale, avec un axe visuel parallèle. Pendant le 3^{ème} mois, les yeux continuent à converger, produisant le strabisme convergent. Ceci résulte probablement d'une perception visuelle anormale et d'un effort du cerveau pour créer un champ visuel complet. Les mécanismes responsables du nystagmus ne sont pas bien compris mais ils résultent probablement d'informations contradictoires perçues par le mésencéphale. [63]

Les autres albinos

Un strabisme et un nystagmus sont régulièrement observés chez les tigres, les furets, les visons et les humains albinos. Chez les humains, le caractère albinos est responsable d'une hypoplasie fovéale, d'une perte d'acuité visuelle, de voies visuelles centrales anormales et de photophobie. Le facteur commun chez tous ces animaux est un gène qui contribue à réduire le pigment dans le RPE. L'étendue des anomalies est inversement proportionnelle à la quantité de pigment présente dans le RPE.

Conclusion

En raison de la complexité de son développement et des caractéristiques uniques de ses tissus, l'œil du chat et ses annexes sont relativement fréquemment touchés par des maladies héréditaires.

Dans cette thèse, nous avons recensé 17 affections oculaires héréditaires et 6 présumées héréditaires (voir tableau 14).

Tableau 14 : Affections oculaires héréditaires et présumées héréditaires dans l'espèce féline

Affections oculaires héréditaires	Affections oculaires présumées héréditaires
Mucopolysaccharidoses I VI et VII	Colobomes
Mucopolysaccharidose	Entropion
Gangliosidoses GM1 et GM2	Séquestre Cornéen
α -mannosidose	Persistance de la membrane pupillaire
Maladie de Niemann-Pick	Glaucome
Céroïde-Lipofuscinose neuronale	Cataracte
Hyperlipoprotéïnémie	
Syndrome de Chédiak-Higashi	
Dermoïdes	
Dystrophie cornéenne du chat Manx	
Dégénérescence tardive des cônes et des bâtonnets	
Dysplasie précoce cônes/bâtonnets	
Chats blancs et sourds	
Albinisme (strabisme et nystagmus)	

On a identifié les gènes de certaines (voir tableau 15).

Tableau 15 : Affections oculaires héréditaires et dénomination des loci utilisées en félinotechnie

maladie	dénomination des loci usuellement utilisées en félinotechnie	protéine codée par le gène (identifiée en médecine humaine) -nouvelle nomenclature
syndrome de Chédiak-Higashi	<i>ch</i>	
gangliosidose GM1		β -galactosidase - <i>GLB1</i>
gangliosidose GM2		hexosaminidase - <i>HEX B</i>
dysplasie précoce bâtonnets/cônes	<i>Rdy</i>	
mucopolysaccharidose VI	<i>MPS^a et MPS^b</i>	arylsulfatase B - <i>ARSB</i>
mucopolysaccharidose I		α -iduronidase - <i>IDUA</i>
mucopolysaccharidose VII		β -glucuronidase - <i>GUSB</i>
maladie de Niemann-Pick	<i>NPC</i>	
chats blancs et sourds	<i>W</i>	
albinisme, allèle Siamois	<i>c^s</i>	tyrosinase - <i>TYR</i>
hyperlipoprotéïnémie		lipoprotéine lipase - <i>LPL</i>
mannosidose		α -mannosidose - <i>MANB</i>
mucopolysaccharidose		N-acetylglucosamine-phosphotransférase - <i>GNPTA</i>

On a pu constater que toutes les structures de l'œil pouvaient être atteintes.

La prévalence de ces maladies est variable, elles sont plutôt rares dans la population globale féline, mais de nombreuses affections oculaires héréditaires sont associées à quelques races particulières (voir tableau 16) et la prévalence de certaines affections peut être importante dans une race prédisposée. Il est donc nécessaire d'identifier les animaux porteurs ou atteints pour endiguer la propagation de ces maladies génétiques dans ces populations restreintes.

Tableau 16 : Affections oculaires et races de chats prédisposées

	cataracte	glaucome	dermoïdes	colobomes	syndrome de Chédiak-Higashi	nystagmus, strabisme	hétérochromie irienne	séquestre cornéen	dégénérescence cônes/bâtonnets	Dysplasie des cônes et des bâtonnets	gangliosidose GM1	gangliosidose GM2	atrophie/dégénérescence rétinienne	α -mannosidose	maladie de Niemann-Pick	mucopolidose	hyperlipoprotéïnémie	mucopolysaccharidose I	mucopolysaccharidose VI	entropion	
Abyssin																					
Birman																					
Burmese																					
Korat																					
Balinois																					
Persan																					
Persan Colourpoint : Himalayen																					
Siamois																					
Européen																					

Légende : + présence (rare) dans la race * fréquence importante dans la race

(d'après GOUGH et THOMAS [48])

Toutes les affections oculaires héréditaires identifiées se transmettent de façon autosomique et la grande majorité est récessive.

La découverte de ces maladies chez les chats présente aussi des intérêts pour la médecine humaine. L'établissement de colonies d'animaux atteints fournit des modèles animaux utiles pour la compréhension de certaines maladies humaines et permet des recherches thérapeutiques.

NICHOLAS [93] a recensé 15 affections oculaires héréditaires pour lesquelles le chat est un modèle animal potentiel (voir tableau 17).

Tableau 17 : Affections oculaires héréditaires pour lesquelles le chat est un modèle animal potentiel

<u>Affections oculaires héréditaires pour lesquelles le chat est un modèle animal potentiel</u>	
Syndrome de Chédiak-Higashi	Gangliosidoses GM1 et GM 2
Hyperlipoprotéinémie	Céroïde-Lipofuscinose neuronale
Mannosidose	Mucopolysaccharidoses I, VI et VII
Mucolipidose	Maladie de Niemann-Pick de type C
Colobomes	Couleur de robe, albinisme
Cataracte	Glaucome

(D'après **NICHOLAS** [93])

Bibliographie

- [1] AGUIRRE G, STRAMM L, HASKINS M. Feline Mucopolysaccharidosis VI: General ocular and Pigment Epithelial Pathology. *Inv. Ophthalm. Vis. Sci.*, 1983, **24**, 991-1006
- [2] ALROY J, FREDEN GO, GOYAL V, RAGHAVAN SS, SCHUNK KL. Morphology of Leucocytes from Cats Affected with α -Mannosidosis and Mucopolysaccharidosis VI (MPS VI). *Vet. Pathol.* 1989, **26**, 294-302
- [3] ANDERSON RE, MAUDE MB, NILSSON SEG, NARFSTRÖM K. Plasma Lipid Abnormalities in the Abyssian Cat with a Hereditary Rod-cone Degeneration. *Exp. Eye Res.* 1991, **53**, 415-416
- [4] BARNETT KC. Retinal Atrophy. *Vet. Rec.* 1965, **77**, 1543-1551
- [5] BARNETT KC. Inherited eye disease in the dog and cat. *J. Small Anim. Pract.* 1988, **29**, 462-475
- [6] BARNETT KC, CURTIS R. Autosomal dominant progressive retinal atrophy in Abyssian cats. *J. Hered.* 1985, **76**, 168-170
- [7] BAUER JE, VERLANDER JW. Congenital Lipoprptein ipase Deficiency in Hyperlimpemic Kitten Siblings. *Vet. Clin. Pathol.* 1984, **13**, 7-11
- [8] BEDFORD PGC. Control of inherited retinal degeneration in dogs and cats in the United Kingdom. *J. Small Anim. Pract.* 1989, **30**, 172-177
- [9] BELLHORN RW, BARNETT KC, HENKIND P. Ocular Colobomas in Domestic Cats. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 1971, **159**, 1015-1021
- [10] BERGSMA DR, BROWN KS. White Fur, Blue Eyes, and Deafness in the Domestic Cat. *J. Hered.* 1971, **62**, 171-185
- [11] BILDFELL R, MATWICHUK C, MITCHELL S, WARD P. Neuronal Ceroid-lipofuscinosis in a Cat. *Vet. Pathol.* 1995, **32**, 485-488

- [12] BISTNER SI, AGUIRRE G, SHIVELY JN. Hereditary corneal dystrophy in the Manx cat, a preliminary report. *Inv. Ophthalm. Vis. Sci.* 1976, **15**, 15-25
- [13] BLAKEMORE WF. GM₁ Gangliosidosis in a Cat. *J. Comp. Pathol.* 1972, **82**, 179-185
- [14] BLAKEMORE WF. A case of mannosidosis in the cat: clinical and histopathological findings. *J. Small Anim. Pract.* 1986, **27**, 447-455
- [15] BLAND VAN DEN BERG P, BAKER MK, LANGE AL. A Suspected Lysosomal Storage Disease in Abyssian Cats. Part 1: Genetic, Clinical and Clinical Pathological aspects. *J. South Afr. Vet. Med. Assoc.* 1977, **49**, 195-206
- [16] BLOGG J. Agenesis of the Feline Upper Eyelid. *Feline Pract.* 1985, **15**, 31-35
- [17] BOLDY KL, CLERC B. Ocular manifestations of systemic diseases. In: ETTINGER SJ, FELDMAN E. *Textbook of Veterinary Internal Medicine*. 4th ed. Philadelphia: Saunders. 1995, 524-533
- [18] BOSSHARD NU, HUBLER M, ARNOLD S, BRINER J, SPYCHER MA, SOMMERLADE HJ, VON FIGURA K, GITZELMANN R. Spontaneous Mucopolidosis in a Cat: An Animal Model of Human I-Cell Disease. *Vet. Pathol.* 1996, **33**, 1-13
- [19] BRAUND KG. Storage disorders. In: *Clinical neurology in Small Animals-Localization, Diagnosis and treatment*. KG Braund ed. [En ligne] (Dernière mise à jour le 4 février 2003), Ithaca NY: International Veterinary Information service, [http://www.ivis.org/special_books/Braund/braund18/chapter_frm.asp?LA=1], (consultée le 30 octobre 2004)
- [20] BRETON L, GUERIN P, MORIN M. A Case of Mucopolysaccharidosis VI in a Cat. *J. Am. Anim. Hosp. Assoc.* 1983, **19**, 891-896
- [21] BROOKS DE. Glaucoma in the Dog and Cat. *Vet. Clin. North Am. (Small Anim. Pract.)* 1990, **20**, 775-795
- [22] BROWN DE, THRALL MA, WALKLEY SU, WENGER DA, MITCHELL TW, SMITH MO, ROYALS KL, MARCH PA, ALLISON RW. Feline Niemann-Pick Disease Type C. *Am. J. Pathol.* 1994, **144**, 1412-1415

- [23] CARLILE JL. Feline Retinal Atrophy. *Vet. Rec.* 1981, **108**, 311
- [24] CHAUDIEU G, FONCK Y. Le Séquestre Cornéen. *Prat. Méd. Chir. Anim. Comp.* 1989, **24**, 523-533
- [25] CLERC B. *Ophthalmologie Vétérinaire*. 2ème éd. Paris: éditions du point vétérinaire, 1997, 664p
- [26] COLLIER LL, BRYAN GM, PRIEUR DJ. Ocular Manifestations of the Chédiak-Higashi Syndrome in Four Species of Animals. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 1979, **175**, 587-590
- [27] COLLIER LL, KING, EJ, PRIEUR DJ. Aberrant Melanosome Development in the Retinal Pigmented Epithelium of Cats with Chédiak-Higashi Syndrome. *Exp. Eye Res.* 1985, **41**, 305-311
- [28] CORK LC, MUNNELL JF, LORENZ MD, MURPHY JV, BAKER HJ, RATTAZZI MC. GM₂ Ganglioside Lysosomal Storage Disease in Cats with β -Hexosaminidase Deficiency. *Science*. 1977, **196**, 1014-1017
- [29] CORK LC, MUNNELL JF, LORENZ MD. The Pathology of Feline GM₂-Gangliosidosis. *Am. J. Pathol.* 1978, **90**, 723-734
- [30] COWELL KR, JEZYK PF, HASKINS ME, PATTERSON DF. Mucopolysaccharidosis in a Cat. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 1976, **169**, 334-339
- [31] CRAWLEY AC, BROOKS DA, MULLER VJ, PETERSON BA, ISAAC EL, BIELICKI J, KING BM. *et al.* Enzyme Replacement Therapy in a Model of Maroteaux-Lamy Syndrome. *J. Clin. Invest.* 1996, **97**, 1864-1873
- [32] CREEL D, COLLIER LL, LEVENTHAL AG, CONLEE JW, PRIEUR DJ. Abnormal retinal projections in cats with the Chédiak-Higashi syndrome. *Inv. Ophthalm. Vis. Sci.* 1982, **23**, 798-801
- [33] CRISPIN SM. Ocular Manifestations of hyperlipoproteinemia. *J. Small Anim. Pract.* 1993, **34**, 500-506

- [34] CURTIS R. Retinal Diseases in the dog and cat: an overview and update. *J. Small Anim. Pract.* 1988, **29**, 397-415
- [35] CURTIS R, BARNETT KC, LEON A. An Early-Onset retinal Dystrophy With Dominant Inheritance in the Abyssian Cat, Clinical and pathological Findings. *Inv. Ophthalm. Vis. Sci.* 1987, **28**, 131-138
- [36] DE MARIA R, DIVARI S, BO S, SONNINO S, LOTTI D, CAPUCCHIO MT, CASTAGNARO M. B-Galactosidase deficiency in a Korat cat: a new form of feline GM₁-gangliosidosis. *Acta Neuropathol.* 1998, **96**, 307-314
- [37] DIAL SM, MITCHELL TW, LECOUTEUR RA, WENGER DA, ROBERTS SM, GASPER PW, THRALL MA. GM₁-Gangliosidosis (Type II) in Three Cats. *J. Am. Anim. Hosp. Assoc.* 1994, **30**, 355-359
- [38] DICE PF. Primary Corneal Disease in the Dog and Cat. *Vet. Clin. North Am. (Small Anim. Pract.)*, 1980, **10**, 339-349
- [39] DZIEZYC J, MILLICHAMP NJ. Surgical Correction of Eyelid Agenesis in a cat. *J. Am. Anim. Hosp. Assoc.* 1989, **25**, 513-516
- [40] EHINGER B, NARFSTRÖM K, NILSSON SE, VAN VEEN T. Photoreceptor Degeneration and Loss of Immunoreactive GABA in the Abyssian Cat Retina. *Exp. Eye Res.* 1991, **52**, 17-25
- [41] ESSON D. A Modification of the Mustardé technique for the surgical repair of a large feline eyelid coloboma. *Vet. ophthalmol.* 2001, **4**, 159-160
- [42] FARELL DF, BAKER HJ, HERNDON RM, LINDSEY JR, MC KHANN GM. Feline GM₁ Gangliosidosis: Biochemical and Ultrastructural Comparisons with the Disease in Man. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* 1973, **32**, 1-17
- [43] GASPER PW, THRALL MA, WENGER DA, MACY DW, HAM L, DORNSIFERE, MC BILES K. *et al.* Correction of feline arylsulfatase b deficiency (mucopolysaccharidosis VI) by bone marrow transplantation. *Nature.* 1984, **312**, 467-469
- [44] GELATT KN. *Essentials of Veterinary Ophthalmology*. Philadelphia :Lippincott Williams & Wilkins. 2000. 595p

- [45] GINZINGER DG, LEWIS MES, MA Y, JONES BR, LIU G, JONES SD, HAYDEN MR. A Mutation in the Lipoprotein Lipase Gene Is the Molecular Basis of Hyperchylomicronemia in a Colony of Domestic Cats. *J. Clin. Invest.* 1996, **97**, 1257-1266
- [46] GITZELMANN R, BOSSHARD NU, SUPERTI-FURGA A, SPYCHER MA, BRINER J, WIESMANN U, LUTZ H, LITSCHI B. Feline Mucopolysaccharidosis VII Due to a β -glucuronidase Deficiency. *Vet. Pathol.* 1994, **31**, 435-443
- [47] GLAZE MB, GELATT NK. Feline Ophthalmology. In: GELATT NK. *Veterinary Ophthalmology*. 3rd ed. Baltimore : Gelatt NK & Lippincott Williams, 1999, 997-1052
- [48] GOUGH A., THOMAS A. *Breed Predisposition to Disease in Dogs and Cats*, Oxford: Blackwell Publishing, 2004. 235p
- [49] GREEN PD, LITTLE PB. Neuronal Ceroid-Lipouscin Storage in Siamese Cats. *Can. J. Comp. Med. Vet. Sci.* 1974, **38**, 207-212
- [50] GUN-MOORE DA, WATSON TDG, DODKIN SJ, BLAXTER AC, CRISPIN SM, GRUFFYDD-JONES TJ. Transient Hyperlipidemia and anaemia in kittens. *Vet. Rec.* 1997, **140**, 355-359
- [51] HASKINS ME, JEZYK PF, DESNICK RJ, MC DONOUGH SK, PATTERSON DF. Mucopolysaccharidosis in a Domestic Short-haired Cat – A Disease Distinct from That Seen in the Siamese Cat. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 1979, **175**, 384-387
- [52] HASKINS ME, JEZYK PF, DESNICK RJ, MC DONOUGH SK, PATTERSON DF. Alpha-L-iduronidase Deficiency in a Cat: A Model of Mucopolysaccharidosis I. *Ped. Res.* 1979, **13**, 1294-1297
- [53] HASKINS ME, AGUIRRE G, JEZYK PF, PATTERSON DF. The Pathology of the Feline Model of Mucopolysaccharidosis VI. *Am. J. Pathol.* 1980, **101**, 657-665
- [54] HASKINS ME, JEZYK PF, DESNICK RJ, PATTERSON DF. Arylsulfatase B-Deficient Mucopolysaccharidosis in the Siamese Cat. *Am. J. Pathol.* 1981, **105**, 191-193

- [55] HASKINS ME, AGUIRRE GD, JEZYK PF, DESNICK RJ, PATTERSON DF. The Pathology of the Feline Model of Mucopolysaccharidosis I. *Am. J. Pathol.* 1983, **112**, 27-35
- [56] HENDY-IBBS PM. Familial feline epibulbar dermoïds. *Vet. Rec.* 1985, **116**, 13-14
- [57] HERRTAGE ME, BARNETT KC, MACDOUGALL DF. Diabetic retinopathy in a cat with megestrol acetate-induced diabetes. *J. Small Anim. Pract.* 1985, **26**, 595-601
- [58] HUBEL DH, WIESEL TN. Aberrant Visual Projections in the Siamese Cat. *J. Physiol.* 1971, **218**, 33-62
- [59] HUBLER M, HASKINS ME, ARNOLD S, KASER-HOTZ B, BOSSHARD NU, BRINER J, SPYCHER MA, GITZELMANN R, SOMMERLADE HJ, VON FIGURA K. Mucopolipidosis type II in a domestic shorthair cat. *J. Small Anim. Pract.* 1996, **37**, 435-441
- [60] JACOBSON SG, KEMP CM, NARFSTRÖM K, NILSSON SE. Rhodopsin Levels and Rod-mediated Function in Abyssian Cats with Hereditary Retinal Degeneration. *Exp. Eye Res.* 1989, **49**, 843-852
- [61] JEZYC PF, HASKINS ME, PATTERSON DF, MELLMAN WJ, GREENSTEIN M. Mucopolysaccharidosis in a Cat with Arylsulfatase B Deficiency: A Model of Maroteaux-Lamy Syndrome. *Science.* 1977, **198**, 834-836
- [62] JEZYC PF, HASKINS ME, NEWMAN LR. Alpha-mannosidosis in a Persian cat. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 1986, **189**, 1483-1485
- [63] JOHNSON BW. Congenitally Abnormal Visual pathways of Siamese Cats. *Compend. Cont. Educ. Pract. Vet.* 1991, **13**, 374-377
- [64] JONES BR, WALLACE A, HARDING DRK, HANCOCK WS, CAMPBELL CH. Occurrence of idiopathic, familial hyperchylomicronaemia in a cat. *Vet. Rec.* 1983, **112**, 543-547
- [65] JONES BR, JOHNSTONE AC, HANCOCK WS WALLACE A. Inherited Hyperchylomicronemia in the Cat. *Feline Pract.* 1986, **16**, 7-12

- [66] KAAS JH, GUILLERY RW. The Transfer of Abnormal Visual Field Representations from the Dorsal Lateral Geniculate Nucleus to the Visual Cortex in Siamese Cats. *Brain Res.* 1973, **59**, 61-95
- [67] KALIL RE, JHAVERI SR, RICHARDS W. Anomalous Retinal Pathways in the Siamese Cat : An inadequate Substrate for Normal Binocular Vision. *Science.* 1971, **174**, 302-305
- [68] KRAMER JW, DAVIS WC, PRIEUR DJ. The Chédiak-Higashi Syndrome of Cats. *Lab. Invest.* 1977, **36**, 554-561
- [69] LABUC RH, JONES BR, JOHNSTONE AC. Congenital dermoïd in a cat. *N. Z. Vet. J.* 1985, **33**, 154-155
- [70] LANGWEILER M, HASKINS ME, JEZYK PF. Mucopolysaccharidosis in a Litter of Cats. *J. Am. Anim. Hosp. Assoc.* 1978, **14**, 748-751
- [71] LEE COOPER M, BLASDEL GG. Regional Variation of the Representation of the Visual Field in the Visual Cortex of the Siamese Cat. *J. Comp. Neurol.* 1980, **193**, 237-253
- [72] LEON A, CURTIS R. Autosomal Dominant Rod-Cone Dysplasia in th *Rdy* Cat. 1. Light and Electron Microscopic Findings. *Exp. Eye Res.* 1990, **51**, 361-381
- [73] LEVENTHAL AG, VITEK DJ, CREEL DJ. Abnormal Visual pathways in Normally Pigmented Ctas That Are Heterozygous for Albinism. *Science.* 1985, **229**, 1395-1397
- [74] MAZRIER H, VAN HOEVEN M, WANG P, KNOX VW, AGUIRRE GD, HOLT E, WIEMELT SP, SLEEPER MM, HUBLER M, HASKINS ME, GIGER U. Inheritance, Biochemical Abnormalities, and Clinical Features of Feline Mucopolidosis II: The First Animal Model of Human I-Cell Disease. *J. Hered.* 2003, **94**, 363-373
- [75] MAC GOVERN MM, MANDELL N, HASKINS M, DESNICK RJ. Animal Model Studies of Allelism : Characterization of Arylsulfatase B Mutations in Homoallelic and Heteroallelic (Genetic Compound) Homozygotes with Feline Mucopolysaccharidosis VI. *Genetics.* 1985, **110**, 733-749

- [76] MAC MILLAN A. Retinal Dysplasia in the Dog and Cat. *Vet. Clin. North Am. (Small Anim. Pract.)* 1980, **10**, 411-415
- [77] MARTIN CL. Feline Ophthalmologic Diseases. *Mod. Vet. Pract.* 1982, **63**, 115-121
- [78] MARTIN CL, STILES J, WILLIS M. Feline Colobomatous Syndrome. *Vet. Comp. Ophthalmol.* 1997, **7**, 39-43
- [79] MASTRANGELO D. *Koratworld The wonderful world of Korat cats*. [en-ligne], Mise à jour le 22 novembre 2004 [<http://www.koratworld.com/gm.html>],(consultée le 24 novembre 2004).
- [80] MORGAN RV. Feline Corneal Sequestration: A Retrospective Study of 42 cases (1987-1991). *J. Am. Anim. Hosp. Assoc.* 1994, **30**, 24-28
- [81] MUÑANA KR, LUTTGEN PJ, THRALL MA, MITCHELL TW, WENGER DA. Neurological Manifestations of Niemann-Pick Disease Type C in Cats. *J. Vet. Intern. Med.* 1994, **8**, 117-121
- [82] MURRAY JA, BLAKEMORE WF, BARNETT KC. Ocular lesions in cats with GM₁-gangliosidosis with visceral involvement. *J. Small Anim. Pract.* 1977, **18**, 1-10
- [83] NAKAYAMA H, UCHIDA K, SHOUDA T, UETSUKA K, SASAKI N, GOTO N. Systemic Ceroid-Lipofiscinosis in a Japanese Domestic Cat. *J. Vet. Med. Sci.* 1993, **55**, 829-831
- [84] NARFSTRÖM K. Hereditary progressive retinal atrophy in the Abyssian cat. *J. Hered.* 1983, **74**, 273-276
- [85] NARFSTRÖM K. Progressive Retinal Atrophy in the Abyssian Cat, Clinical Characteristics. *Inv. Ophthalmol. Vis. Sci.* 1985, **26**, 193-200
- [86] NARFSTRÖM K. Hereditary and congenital ocular disease in the cat. *J. Feline Med. Surg.* 1999, **1**, 135-141
- [87] NARFSTRÖM K, NILSSON SE, ANDERSSON BE. Progressive retinal atrophy in the Abyssian cat : studies of the DC-recorded electroretinogram and the standing potential of the eye. *Br. J. Ophthalmol.* 1985, **69**, 618-623

- [88] NARFSTRÖM K, NILSSON SE. Progressive Retinal Atrophy in the Abyssian Cat, Electron Microscopy. *Inv. Ophthalmol. Vis. Sci.* 1986, **27**, 1569-1576
- [89] NARFSTRÖM K, NILSSON SE. Morphological Findings During Retinal Development and Maturation in Hereditary Rod-Cone Degeneration in Abyssian Cats. *Exp. Eye Res.* 1989, **49**, 611-628
- [90] NARFSTRÖM K, ARDEN GB, NILSSON SEG. Retinal sensitivity in hereditary retinal degeneration in Abyssian cats: electrophysiological similarities between man and cat. *Br. J. Ophthalmol.* 1989, **73**, 516-521
- [91] NARFSTRÖM K, NILSSON SE, WIGGERT B, LEE L, CHADER GJ, VAN VEEN T. Reduced Level of interphotoreceptor retinoid-binding protein (IRBP), a possible cause for retinal degeneration in the Abyssian cat. *Cell Tiss. Res.* 1989, **257**, 631-639
- [92] NEUWELT EA, JOHNSON WG, BLANK NK, PAGEL MA, MASLEN-MC CLURE C, MC CLURE MJ, MINWEI WU P. Characterization of a New Model of GM₂-Gangliosidosis (Sandhoff's Disease) in Korat Cats. *J. Clin. Inv.* 1985, **76**, 482-490
- [93] NICHOLAS FW. *Online Mendelian Inheritance in animals (OMIA)*. [en-ligne] Mise à jour le 16 octobre 2003 [<http://www.angis.org.au/Databases/BIRX/omia>], (consultée le 15 novembre 2004)
- [94] PATTERSON DF, HASKINS ME, JEZYK PF. Models of Human Genetic Disease in Domestic Animals. *Adv. Hum. Genet.* 1982, **12**, 263-323
- [95] PEDERSON NC. *Feline Husbandry. Diseases and Clinical Management in the Multiple-Cat Environment*. Gooleta CA : PW Pratt.1991, 453p
- [96] PEIFFER RL. Inherited Ocular Diseases of the Dog and Cat. *Compend. Cont. Educ. Pract. Vet.*, 1982, **4**, 152-164
- [97] PEIFFER RL, GELATT KN. Cataracts in the Cat. *Feline Pract.* 1974, **4**, 34-38
- [98] PEIFFER RL, GELATT KN. Congenital Cataracts in a Persian Kitten (A Case Report). *Vet. Med. Small Anim. Clin.* 1975, **70**, 1334-1335

- [99] PRIEUR DJ, COLLIER LL. Chédiak-Higashi Syndrome of Animals. *Am. J. Pathol.* 1978, **90**, 533-536
- [100] PRIEUR DJ, COLLIER LL. Inheritance of the Chédiak-Higashi syndrome of cats. *J. Hered.* 1981, **72**, 175-177
- [101] RABIN AR, HAYES KC, BERSON EL. Cone and rod responses in nutritionally induced retinal degeneration in the cat. *Inv. Ophthalmol. Vis. Sci.* 1972, **12**, 694-704
- [102] RUBIN LF. Hereditary Cataract in Himalayan Cats. *Feline Pract.* 1986, **16**, 14-15
- [103] RUBIN LF. *Inherited eye diseases in purebred dogs*. Baltimore: Williams & Wilkinson, 1989, 363p
- [104] RUBIN LF, LIPTON DE. Retinal Degeneration in Kittens. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 1973, **162**, 467-469
- [105] SCHULTHEISS PC, GARDNER SA, OWENS JM, WENGER DA, THRALL MA. Mucopolysaccharidosis VII in a Cat. *Vet. Pathol.* 2000, **37**, 502-505
- [106] SNYDER SP, KINGSTON RS, WENGER DA. Sphingomyelinosis of Siamese Cats. *Am. J. Pathol.* 1982, **108**, 252-254
- [107] SOMERS KL, WENGER DA, ROYALS MA, CARSTEAD ED, CONNALLY HE, KELLY T, KIMBALL R, THRALL MA. Complementation Studies in Human Actions and Feline Niemann-Pick Type C. *Mol. Genet. Metabol.* 1999, **66**, 117-121
- [108] STILES J. Special Ophthalmology. Part 2: The Cat. In : GELATT NK. *Veterinary Ophthalmology*. 3rd ed. Baltimore: Gelatt NK & Lippincott Williams, 1999, 1448-1473
- [109] STRAIN GM. Congenital Deafness in Dogs and Cats. *Compend. Cont. Educ. Pract.* 1991, **13**, 245-251
- [110] STRAIN GM. Congenital Deafness and its Recognition. *Vet. Clin. North Am. (Small Anim. Pract.)*. 1999, **29**, 895-906
- [111] STRAMM LE, HASKINS M, DESNICK RJ, AGUIRRE G. Disease Expression in Cultured Pigment Epithelium. *Inv. Ophthalmol. Vis. Sci.* 1985, **26**, 182-192

- [112] STRAMM LE, DESNICK RJ, HASKINS ME, AGUIRRE GD. Arylsulfatase B Activity in Cultured Retinal Pigment Epithelium: Regional Studies in Feline Mucopolysaccharidosis VI. *Inv. Ophthalmol. Vis. Sci.* 1986, **27**, 1050-1057
- [113] VALLE DL, BOISON AP, JEZYK P, AGUIRRE G. Gyrate atrophy of the choroid and retina in a cat. *Inv. Ophthalmol. Vis. Sci.* 1981, **20**, 251-255
- [114] VANDEVELDE M, FANKHAUSER R, BICHSEL P, WIESMANN U, HERSCHKOWITZ N. Hereditary Neurovisceral Mannosidosis Associated with α -Mannosidase Deficiency in a Family of Persian Cats. *Acta Neuropathol.* 1982, **58**, 64-68
- [115] VAWER GD. Corneal mummification in colourpoint cats. *Vet. Rec.* 1981, **109**, 413
- [116] VELA CM, SHELTON LM, MC GONAGLE JJ, STANGLEIN TW. *Genetics for cat breeders*. 4th ed. Edimburgh: Robinson's. 2003, 253p
- [117] VINE DT, MC GOVERN MM, HASKINS ME, DESNICK RJ. Feline Mucopolysaccharidosis VI : Purification and Characterization of the Residual Arylsulfatase B Activity. *Am. J. Hum. Genet.* 1981, **33**, 916-927
- [118] WEISSENBOCK H, RÖSSEL C. Neuronal Ceroid-lipofuscinosis in a Domestic Cat: Clinical, Morphological and Immunohistochemical Findings. *J. Comp. Pathol.* 1997, **117**, 17-24
- [119] WENGER DA, SATTLER M, KUDOH T, SNYDER SP, KINGSTON RS. Niemann-Pick Disease: A Genetic Model in Siamese Cats. *Science.* 1980, **208**, 1471-1473
- [120] WEST-HYDE L, BUYUKMIHCI N. Photoreceptor degeneration in a family of cats. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 1982, **181**, 243-247
- [121] WILKIE DA. Diseases and Surgery of the Eye. *In: SHERDING RG. The Cat diseases and clinical Management.* 2nd ed. New York: Churchill Livingstone. 1994, 2011-2044
- [122] WILCOCK BP, PEIFFER RL, DAVIDSON MG. The Causes of Glaucoma in Cats. *Vet. Pathol.* 1990, **27**, 35-40

[123] WOLFER JC. Correction of eyelid coloboma in four cats using subdermal collagen and a modified Stades technique. *Vet. Ophthalmol.* 2002, **5**, 269-272

[124] WYMAN M, MC KISSICK GE. Lipemia Retinalis in a Dog and Cat: Case reports. *J. Am. Anim. Hosp. Assoc.* 1973, **9**, 288-291

[125] ZEMKE D. Microphthalmia. [en-ligne] août 2003 (modifiée le 15 mars 2004) : Michigan State University, [<http://www.msu.edu/~k9genome/micro.htm>], (consultée le 18 octobre 2004)