

Table des matières

Remerciements.....	3
Table des matières.....	1
Table des illustrations.....	4
Introduction.....	6
PARTIE 1 :.....	8
I - Le nerf périphérique : généralités.....	10
<i>A – Définitions du système nerveux périphérique.....</i>	<i>10</i>
<i>B – Rappels anatomiques.....</i>	<i>10</i>
<i>Un nerf est donc un assemblage de fibres nerveuses, elles-mêmes constituées d'une association entre des prolongements axonaux et des cellules de soutien. Nous allons maintenant aborder les différences des ces nerfs, tant dans leur structure, que dans leur physiologie.....</i>	<i>12</i>
<i>C – Histologie du nerf périphérique.....</i>	<i>12</i>
1 - Le nerf périphérique et la fibre nerveuse.....	12
2 – Les axones : myélinisés ou amyéliniques.....	13
<i>D - Cytologie de l'axone et du neurone.....</i>	<i>15</i>
<i>E – Physiologie du neurone.....</i>	<i>16</i>
1 - Le transport axonal.	16
2 - L'influx nerveux.....	17
3 – Le rôle de la couche de myéline et des nœuds de Ranvier.....	17
4 - L'unité motrice.	18
<i>F – Exploration fonctionnelle du système nerveux périphérique : l'électrodiagnostic....</i>	<i>19</i>
1 - Principe et objectifs.....	19
2 – Quelques bases physiologiques.....	20
3 – Matériel et techniques de réalisation d'un électromyogramme.....	20
4 – La sémiologie électrique.....	22
5 - Les indications de l'électromyogramme en médecine vétérinaire.....	27
II - Les polyneuropathies périphériques : étude générale.....	28
<i>A- Classification des polyneuropathies périphériques.....</i>	<i>28</i>
1 – Classification anatomique :.....	28
2 – Classification pathologique :.....	28
3 – Classification étiologique.....	28
<i>B - Présentation clinique des PNP.</i>	<i>28</i>
1 – Examen clinique lors de suspicion de PNP.....	29
L'examen clinique général doit inclure un questionnement détaillé du propriétaire sur l'historique de l'animal appelé anamnèse. Il doit comporter des questions sur l'appétit, un éventuel changement d'alimentation, la soif, les émissions fécales et urinaires. Cela est important depuis qu'un nombre bien connu de PNP ont été associées à des troubles métaboliques chez l'Homme, tels que le diabète ou l'insuffisance rénale.	29
2 – Déroulement d'un examen neurologique.....	29
3 – Symptômes neurologiques communs aux PNP.....	31
<i>C – Le diagnostic différentiel des affections neuromusculaires.....</i>	<i>32</i>
1 – Éléments diagnostiques pour différencier neuropathie et myopathie.....	33

2 – Eléments permettant de différencier neuropathie et atteinte de la jonction neuromusculaire.....	33
3 – Diagnostic différentiel des affections neuromusculaires à l'aide de l'EMG.....	34
<i>D – Pathogénie et lésions élémentaires des neuropathies: dégénérescence axonale et démyélinisation segmentaire.....</i>	34
1 - La dégénérescence axonale.....	35
2 - La démyélinisation segmentaire.....	36
3 - Autres lésions élémentaires : les lésions du tissu interstitiel.....	36
<i>E - Examens complémentaires et diagnostic.....</i>	37
1 - Analyses complémentaires.....	37
2 – Electromyogramme lors de dégénérescence axonale ou de démyélinisation.....	37
3 - Biopsies musculaires et nerveuses.....	39
4 – Les techniques récentes d'exploration du SNP chez l'Homme.....	42
PARTIE 2 :.....	44
I - Les polyneuropathies périphériques canines.....	46
<i>A – Maladies héréditaires du Chien.....</i>	46
1 – Les polyneuropathies héréditaires.....	47
2 - Les maladies de surcharge.....	50
<i>B – Maladies acquises.....</i>	53
1 – Les maladies métaboliques.....	53
2 – Les maladies toxiques.....	54
3 – Les syndromes paranéoplasiques [10 ; 18 ; 32].....	56
4 – Les maladies parasitaires : la toxoplasmose et la néosporose [5 ; 16 ; 18 ; 28 ; 36 ; 63].....	57
5 – Les polyneuropathies idiopathiques [5].....	58
II - Les polyneuropathies périphériques héréditaires humaines et le syndrome de Charcot-Marie-Tooth.....	59
<i>A – Présentation clinique des CMT.....</i>	59
<i>B – Classification des CMT.....</i>	60
1 – Les formes dominantes (autosomiques et liées à l'X).....	60
2 – Les formes autosomiques récessives.....	61
<i>C– Etude génétique des CMT.....</i>	62
1 – Les différents gènes découverts.....	62
2 - CMT1A : la forme la plus fréquente de CMT.....	64
3 - Les gènes impliqués dans les formes axonales autosomiques récessives.....	65
<i>D – Stratégie diagnostique des CMT.</i>	68
1 – Le diagnostic phénotypique.....	68
2 – Le diagnostic moléculaire.....	69
<i>E – Traitement de la maladie de Charcot-Marie-Tooth.</i>	70
1 – Le traitement médical.....	70
2 – Les thérapies émergentes.....	72
PARTIE 3 :.....	76
I - Matériel et méthode.....	78
<i>A – Animaux.....</i>	78
<i>B - Examens cliniques et neurologiques.....</i>	78
<i>C – Electrophysiologie.....</i>	78
<i>D – Biopsies nerveuse et musculaire.....</i>	79
<i>E – Génétique.....</i>	79
II – Résultats.....	81
<i>A - Examens cliniques et neurologiques.....</i>	81

1 – Motif de consultation.....	81
2 – Examen clinique et neurologique.....	82
3 – Evolution de la maladie.....	84
B - Electromyographie et vitesse de conduction nerveuse.....	85
1 – Electromyographie.....	87
2 – Vitesses de conduction.....	87
C - Biopsie musculaire et nerveuse.....	88
.....	88
<i>Ainsi, les lésions que nous avons observées sur les quatre biopsies des Léonbergs de notre étude étaient des lésions, modérées à sévères, de neuropathie dégénérative avec une perte de fibres nerveuses. Cette neuropathie était associée dans les cas sévères à des lésions musculaires de dénervation et d'atrophie neurogène.....</i>	
D - Analyse des pedigrees.....	89
<i>Sept familles ont été reconstituées pour lesquelles nous connaissons le statut clinique de presque tous les membres. Les individus dont le statut était inconnu, en raison de la perte de leur trace, n'ont pas été pris en compte dans les statistiques. L'étude a été réalisée en contactant les propriétaires des frères et sœurs des animaux atteints, par courrier ou téléphone. Aucun Léonberg malade n'avait de portée. Les animaux avaient tous plus de 7 ans, sauf les membres de la famille 8 qui ont actuellement 4 ans. Les symptômes se déclarant en moyenne à 2 ans et 7 ans, les animaux cliniquement sains après cet âge ont été considérés comme cliniquement sains.....</i>	
<i>Notre étude a regroupé soixante dix-huit animaux. Les ascendances des chiens malades étaient toutes connues et communes. Le degré de parenté entre les différents individus de l'étude était élevé (Figure 26). Quelques ascendants communs étaient d'origine commune à ces animaux. La figure 25 schématise ces sept familles. Cette étude génétique a donc compris seize parents et soixante deux enfants. Comme indiqué dans le tableau XIX, on a pu noter dans les fratries de soixante deux individus :</i>	
<i>0 Trente trois femelles et vingt neuf mâles.....</i>	<i>89</i>
<i>0 Seize animaux malades et quarante six cliniquement sains.</i>	<i>89</i>
III – Discussion.....	96
Conclusion.....	100
BIBLIOGRAPHIE.....	102

Table des illustrations

Figures :

Figure 1 : Structure générale d'un neurone. (D' après [http://www.ulb.ac.be/sciences/biolhc/chap01/chap10/atlas_tiss_nerveux01.html]).....	10
Figure 2 : Schéma de la coupe transversale de moelle épinière (d'après [5])	11
Figure 3 : Schéma des nerfs du membre postérieur (d'après [40]).....	12
Figure 4 : Schéma de coupe transversale de nerf périphérique (d'après [5]).....	13
Figure 5 : Schéma des deux types de fibres du SNP (d'après [26]).....	14
Figure 6 : Schéma de fibre nerveuse myélinisée (d'après [5]).....	14
Figure 7 : Schéma de la gaine de myéline et du nœud de Ranvier (d'après [26]).....	15
Figure 8 : Schéma d'une unité motrice (d'après [7]).....	19
Figure 9 : Schéma de la chaîne de montage de L'électromyographe (d'après [5]).....	21
Figure 10 : Différents types de tracés rencontrés lors d'un examen électromyographique (d'après [7]).....	24
Figure 11 : Schéma de la technique de détermination de la vitesse de conduction motrice du nerf ulnaire (d'après [7]).....	25
Figure 12 : Réflexe H et réponse motrice directe (d'après [27]).....	26
Figure 13 : Sites lésionnels dans les neuropathies (d'après [5]).....	32
Figure 14 : Lésions élémentaires (d'après [5]).....	35
Figure 15 : Schéma de fibres nerveuses obtenues par peignage et lésions (d'après [60])	40
Figure 22 : Léonberg atteint de polyneuropathie.....	84
Figure 23 : Léonberg atteint de polyneuropathie.....	85
Figure 24 : Coupe transversale de nerf fibulaire du chien 7D.....	89
Figure 25 : Les familles nucléaires de chiens malades et légendes.....	95
Figure 26 : Pedigree des chiens de notre étude.....	96

Tableaux :

Tableau I : Les différents types de fibres nerveuses.....	19
Tableau II : Normes d'un potentiel unitaire pour un chien.....	23
Tableau III : Différences entre neuropathie et myopathie.....	34
Tableau IV : Diagnostic EMG des affections neuromusculaires.....	35
Tableau V : Principales modifications de l'électromyogramme pour les lésions nerveuses élémentaires.....	39
Tableau VI : Principales modifications de la vitesse de conduction pour les lésions nerveuses élémentaires.....	39
Tableau VII : Etiologies possibles d'une polyneuropathie chronique chez un chien.....	47
Tableau VIII : Classification et caractéristiques clinique de la lipofuscinose céréoïde chez la chien.....	52
Tableau IX : Les différents types de glyco-génoses.....	53
Tableau X : Agents chimiques responsables de neuropathies.....	56
Tableau XI : Les différents gènes découverts de la CMT.....	64

Tableau XII : Les modèles animaux et la correspondance avec les différents types de CMT chez l'Homme.....	74
Tableau XIII : Caractéristiques des différents modes de transmission génétique.....	81
Tableau XIV : Motifs de consultation et age des premiers symptômes.....	82
Tableau XV : Résultats des examens neurologiques.....	83
Tableau XVI : Suivi d'animaux malades.....	85
Tableau XVII : Données des électromyogrammes réalisés sur 9 chiens.....	87
Tableau XVIII : Résultats des vitesses de conduction et des amplitudes.....	88
Tableau XIX : Tableau récapitulatif des animaux cliniquement sains ou malades des fratries...	90

Introduction

Les polyneuropathies périphériques sont des affections qui touchent plusieurs nerfs périphériques et entraînent une faiblesse musculaire et des déficits neurologiques et moteurs. La région distale des membres est précocement touchée.

De nombreuses neuropathies héréditaires ont été décrites dans certaines races canines : chez l'Alaskan Malamute, le Berger Allemand, le Boxer ou encore le Golden Retriever.

Le but de notre étude est de caractériser l'entité clinique qui est la « polyneuropathie héréditaire du Léonberg » et de déterminer son mode de transmission, qui est pour l'instant supposé récessif lié au chromosome X.

Dans un premier temps, nous ferons un rappel de la constitution, du fonctionnement et de l'exploration d'un nerf périphérique. Puis nous expliquerons la clinique générale des polyneuropathies périphériques canines et les moyens d'exploration.

Ensuite une étude détaillée des polyneuropathies canines permet de faire le diagnostic différentiel des neuropathies. Elle sera suivie d'une partie sur la maladie de Charcot-Marie-Tooth, qui est un ensemble d'affections génétiques très proche de la polyneuropathie du Léonberg.

Enfin nous aborderons l'étude rétrospective de la polyneuropathie du Léonberg à partir de 18 cas.

PARTIE 1 :

Etude générale des polyneuropathies périphériques

I - Le nerf périphérique : généralités.

A – Définitions du système nerveux périphérique.

Dans le système nerveux on distingue le système nerveux central (SNC) et le système nerveux périphérique (SNP). Le premier intègre les informations que le SNP transporte de ou vers les organes périphériques. Histologiquement, la myélinisation de fibres nerveuses s'effectue par les cellules de Schwann dans le SNP et par les oligodendrocytes dans le SNC. Sur le plan fonctionnel, le SNP présente une étonnante capacité de régénération axonale, la repousse étant réprimée dans le SNC [5].

Le SNP correspond à l'ensemble des formations nerveuses situées hors de l'étui crânien et n'est constitué que de voies de conduction, avec ou sans relais. Il est divisé en deux formations : les nerfs cérébro-spinaux, qui participent aux voies de la vie somatique, et les nerfs du système autonome, qui constituent les voies de la vie végétative. Il comprend à la fois des nerfs moteurs, sensitifs ou mixtes, selon le sens de direction du message nerveux, et des nerfs autonomes. Le système nerveux autonome innerve les organes assurant les fonctions homéostasiques du corps par opposition aux fonctions de la vie de relation. Il est encore dénommé système nerveux végétatif.

B – Rappels anatomiques.

Le neurone constitue l'unité fonctionnelle de base du système nerveux. Il est constitué de trois parties schématisées sur la figure 1 :

- Des dendrites qui reçoivent les stimuli (D),
- Un corps cellulaire qui transforme les impulsions (C),
- Un axone qui transporte et transmet par son arborisation terminale, la synapse, les impulsions reçues (BS).

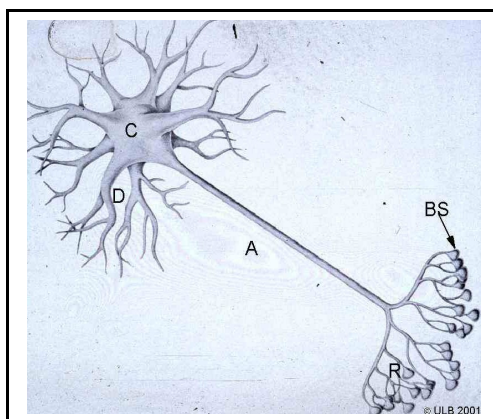


Figure 1 : Structure générale d'un neurone. (D' après
[http://www.ulb.ac.be/sciences/biolhc/chap01/chap10/atlas_tiss_nerveux01.html])
C : corps cellulaire ; D : dendrite ; A : axone ; BS : synapse.

Anatomiquement, les nerfs ont l'aspect de cordons blancs ou grisâtres. Ils sont formés par l'assemblage de faisceaux de fibres nerveuses (Cf. infra.).

Les nerfs crâniens, au nombre de 10 paires, sont issus pour la plupart de la partie ventrale de l'encéphale appelé le tronc cérébral. Ils sortent par les orifices de la base du crâne. Les nerfs spinaux, au nombre de 36 paires, sont issus de la moelle épinière et sortent par les foramens intervertébraux. Les nerfs du système autonome se distribuent à toutes les parties du corps et principalement aux viscères. Ils présentent sur leur trajet des ganglions nombreux, et irrégulièrement disposés.

L'origine réelle des nerfs, déterminée par la position des corps cellulaires, varie en fonction de leur rôle. Elle est située dans la corne ventrale de la substance grise médullaire pour les motoneurones et dans les ganglions spinaux pour les neurones sensitifs. Ceci est schématisé dans la figure 2.

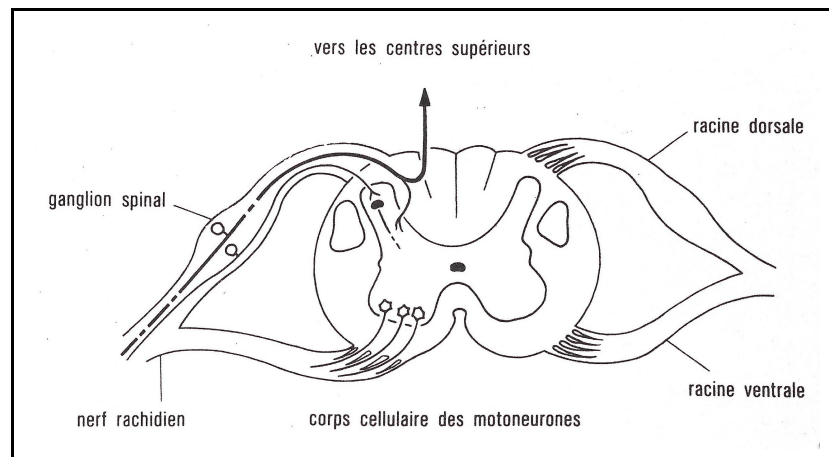


Figure 2 : Schéma de la coupe transversale de moelle épinière (d'après [5])

Les prolongements axonaux des neurones sont regroupés en faisceaux, et constituent les nerfs périphériques [5]. La figure 3 montre les principaux nerfs périphériques du membre postérieur. Par exemple, le nerf sciatique, prenant son origine des foramens intervertébraux L4 à S2, est un des nerfs les plus longs de l'organisme. Il se divise en nerf fibulaire et en nerf tibial, au dessus du grasset. Nous verrons ultérieurement qu'il s'agit d'un des premiers nerfs lésé lors de polyneuropathie.

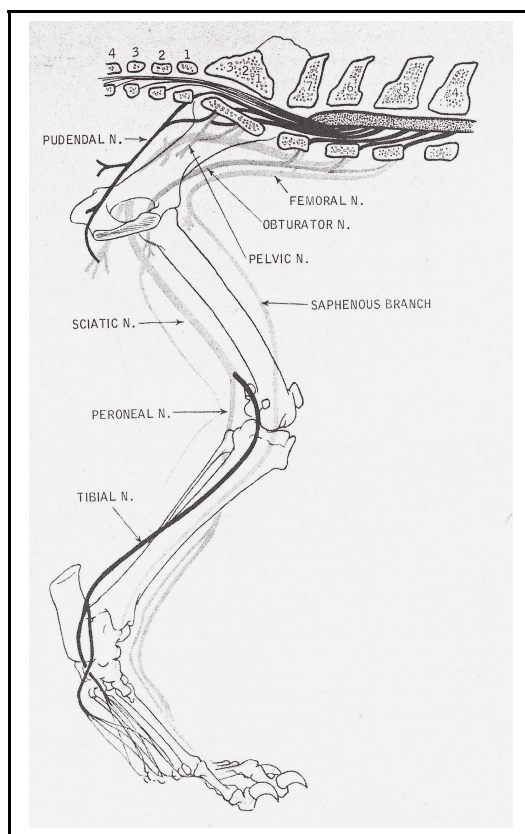


Figure 3 : Schéma des nerfs du membre postérieur (d'après [40])

Un nerf est donc un assemblage de fibres nerveuses, elles-mêmes constituées d'une association entre des prolongements axonaux et des cellules de soutien. Nous allons maintenant aborder les différences de ces nerfs, tant dans leur structure, que dans leur physiologie.

C – Histologie du nerf périphérique.

1 - Le nerf périphérique et la fibre nerveuse.

Dans un premier temps nous développerons l'histologie du tissu nerveux périphérique.

Plusieurs enveloppes successives assurent les fonctions de soutien et de nutrition des fibres nerveuses, en entourant les milliers d'axones qui les constituent.

On peut distinguer trois enveloppes (Figure 4) :

- L'endonèvre : elle est le support des fibres nerveuses. Elle est constituée d'une matrice extracellulaire riche en glycosaminoglycane, de collagène orienté longitudinalement, et de rares fibroblastes. Elle entoure chaque axone et cellules de Schwann, ainsi que quelques capillaires.
- La périnèvre : elle délimite un faisceau nerveux (groupe de fibres et endonèvre). Il s'agit d'un tissu fibreux, constitué de sept à huit couches de

cellules concentriques aplaties, séparées par des couches de collagène. Les cellules sont unies par des complexes de jonction et chaque couche de cellules est entourée par une lame basale. Elle agit comme une barrière de diffusion périfasciculaire.

- L'épinèvre : c'est un tissu connectif qui réunit les multiples faisceaux d'axones former un tronc nerveux. C'est une couche externe de tissu lâche, formée de collagène et de fibroblastes, qui peut aussi contenir du tissu adipeux et une artère. [23 ; 26 ; 55]

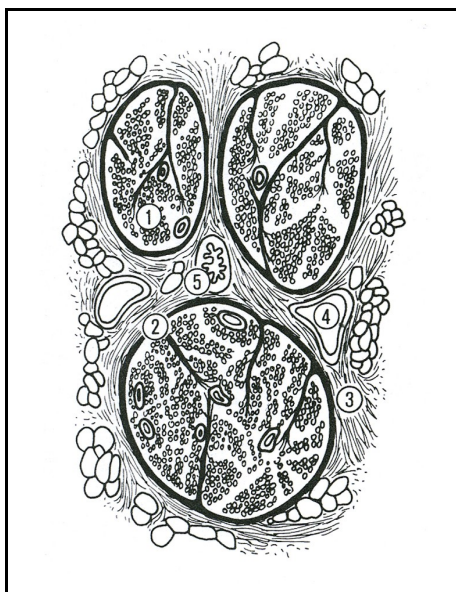


Figure 4 : Schéma de coupe transversale de nerf périphérique (d'après [5])

Légendes : 1. Fascicule nerveux avec les fibres nerveuses dans l'endonèvre ; 2. Périnèvre ; 3. Epinèvre ; 4. Veine ; 5. Artère.

Cette structure histologique est semblable pour tous les nerfs périphériques. Néanmoins il existe des différences entre les fibres nerveuses, d'une part pour le sens de conduction (motrices ou sensibles) et, d'autre part, pour la structure de leur enveloppe de myéline.

2 – Les axones : myélinisés ou amyéliniques.

Précédemment, nous avons vu que division entre SNC et SNP se fondait, histologiquement, sur la nature des cellules satellites entourant les axones (oligodendrocytes ou cellules de Schwann).

Il existe deux types de fibres nerveuses au sein même du SNP, des fibres myélinisées, et des fibres non myélinisées. Ces deux types de fibres sont entourés par des cellules de Schwann :

- Un axone simple est entouré d'une succession de cellules de Schwann, sur toute sa longueur, pour les fibres myélinisées. Le diamètre de la fibre est de 1 à 15 μm .

- Un à dix axones sont enfouis dans le cytoplasme des cellules de soutien, pour les fibres non myélinisées (Figure 5). Leur diamètre est alors moindre, de 0.2 à 2 μm [55 ; 23]

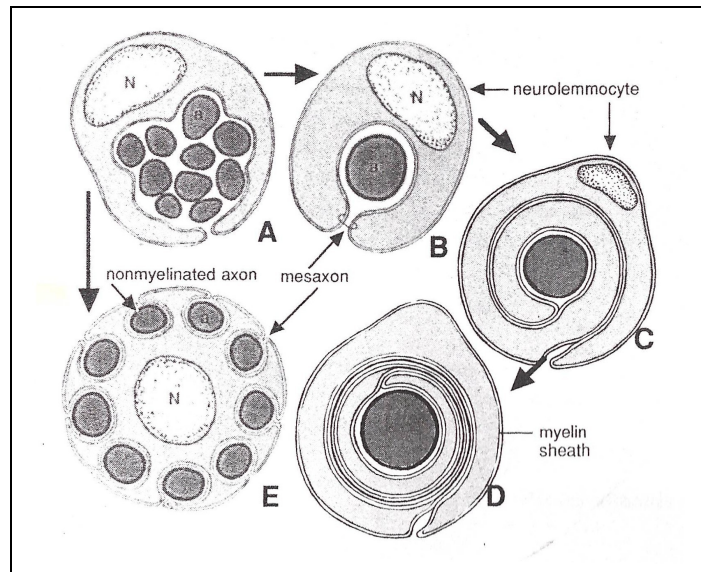


Figure 5 : Schéma des deux types de fibres du SNP (d'après [26])
Légende : Fibre myélinisée (D) et non myélinisée (E).

La proportion de fibres myélinisées et amyélinisées d'un nerf varie d'un site anatomique à l'autre. Les cellules de Schwann enroulent des couches en spirales autour de l'axone, formant ainsi une gaine de myéline (Figure 6). Une spirale serrée, composée d'une double épaisseur de membranes plasmiques fusionnées se forme, le cytoplasme de la cellule de soutien étant éliminé de la plupart des espaces entre les couches membranaires.

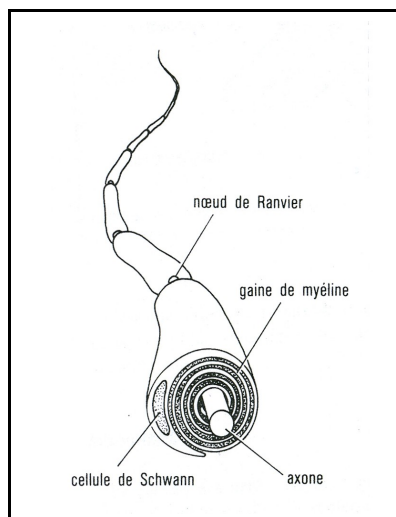


Figure 6 : Schéma de fibre nerveuse myélinisée (d'après [5]).

L'épaisseur de la gaine de myéline dépend du nombre de couches (ou lamelles) enroulées autour de l'axone. Chaque cellule de Schwann possède une lame basale externe nette qui la sépare de l'endonèvre. La membrane plasmique de ces cellules contient des lipides et des protéines [55]. De nombreuses enzymes sont importantes pour la synthèse et la dégradation des lipides, et l'absence de l'une d'entre elles peut entraîner un dommage sur la couche de myéline, et l'accumulation anormale de substrat. Nous détaillerons le rôle de cette couche isolante ultérieurement.

La myélinisation d'un axone forme de petites unités de 1 à 2 mm de longueur, constituées par une cellule de soutien. L'espace séparant chaque unité cellulaire de myéline est appelé nœud de Ranvier. Au niveau de cette structure, les cellules myélinogènes forment des boucles paranodales de cytoplasme (Figure 7). L'axone a alors un diamètre légèrement supérieur à celui des régions internodales qui contiennent la plupart des canaux Na^+ de la membrane. L'épaississement de la membrane est visible au microscope. Ces canaux sont absents sur la membrane de l'axone, sous la gaine de myéline. Ils jouent un rôle physiologique important dans la conduction nerveuse [55].

La longueur d'un internœud varie avec le diamètre ou le périmètre de l'axone. Similairement, l'épaisseur de la couche de myéline varie directement avec le périmètre de l'axone. Ainsi, l'axone qui possède le plus grand périmètre a les plus longs internœuds et la couche de myéline la plus épaisse [57].

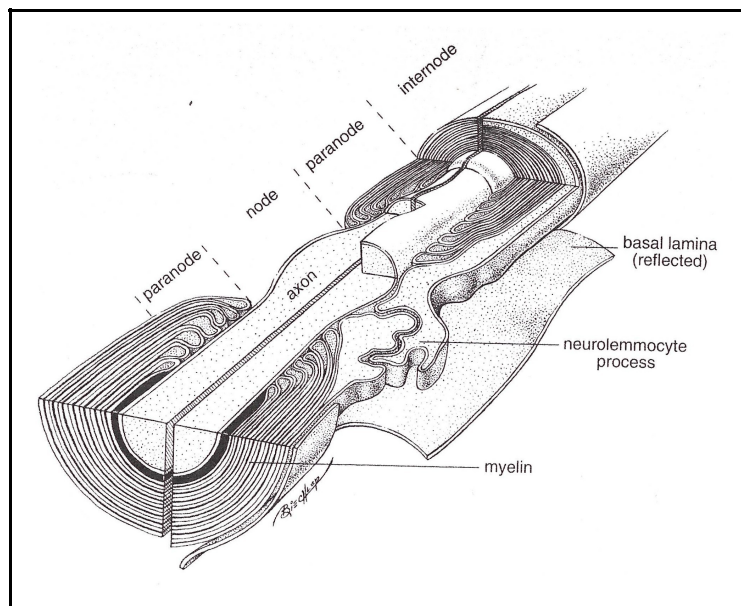


Figure 7 : Schéma de la gaine de myéline et du nœud de Ranvier (d'après [26]).

D - Cytologie de l'axone et du neurone.

Au microscope électronique, l'axone qui est délimité par une membrane appelée axolemme, est constitué de nombreux neurofilaments et microtubules, qui forment le cytosquelette axonal [23]. Ce dernier est fortement organisé pour maintenir la forme des cellules, plus particulièrement leurs longs axones, qui peuvent atteindre 1 mètre de longueur.

Il existe également un réseau très organisé de microtubules, qui transportent dans les deux sens, les substances et les organites. Les neurones ont un métabolisme très actif qui est nécessaire à l'entretien d'une surface massive de membrane et au maintien des gradients électrochimiques. Le réticulum endoplasmique granulaire, l'appareil de Golgi, les mitochondries et les lysosomes sont ainsi retrouvés en grand nombre dans le cytoplasme des neurones [55].

De plus, l'axone joue un rôle important dans la régulation de la production de myéline. D'après DUNCAN, ces faits ont été établis en expérimentant une anastomose, dans laquelle un nerf myélinisé comme le nerf phrénique, est anastomosé au tronc sympathique cervical, principalement non myélinisé. Après la régénération, il y a une augmentation significative du nombre de fibres myélinisées du tronc sympathique, comparé au nombre de fibres myélinisées observées dans le tronc sympathique témoin. Ceci suggère que l'axone ordonne aux cellules de Schwann de produire la myéline. Ces interactions entre axone et cellule de soutien sont devenues une ouverture importante pour les recherches actuelles sur les maladies du SNP [23].

E – Physiologie du neurone.

1 - Le transport axonal.

L'entretien métabolique d'un axone de longue taille nécessite un système de transport des organites, des enzymes et des métabolites provenant du péricaryon. Des observations d'axones *in vivo* ont montré que le matériel passe à la fois de façon rétrograde et antérograde. Beaucoup de recherches ont permis de découvrir le rôle et la dynamique des flux axonaux [23]. Il en existe trois principaux :

- Le transport axonal lent. Les enzymes et les éléments du cytosquelette sont transportés vers la périphérie de l'axone (vitesse de 1 à 5 mm/24h) par un mécanisme inconnu.
- Le transport axonal antérograde rapide. Il s'agit du déplacement des organites, entourés d'une membrane, comme les vésicules de sécrétion. Il est assuré par des mécanismes de transport des microtubules, utilisant la kinésine comme moteur moléculaire (vitesse de 400 mm/24h).
- Le transport rétrograde rapide. Il permet le retour vers le péricaryon des organites devenus inefficaces ainsi que celui des membranes altérées revenant de la terminaison synaptique (vitesse de 300 mm/24h). Il est lui aussi assuré par des mécanismes microtubulaires utilisant cette fois-ci la dynéine comme moteur moléculaire [55].

L'implication du flux axonal en terme clinique peut ne pas sembler évidente mais une altération ou une réduction du transport peut produire des anomalies morphologiques de l'axone se traduisant par une expression clinique [23], comme nous le verrons dans la seconde partie.

2 - L'influx nerveux.

Comme toute cellule, le neurone possède un potentiel de membrane de repos (-70 mV), établi par les gradients électriques ioniques de part et d'autre de la membrane. Le milieu extracellulaire est riche en ions sodium alors que l'intérieur de la cellule contient une plus grande quantité d'ions potassium. L'excitation d'un neurone s'accompagne de la dépolarisation de la membrane cellulaire, par échange ionique et de la propagation d'un potentiel.

L'axolemmes est la membrane plasmique de l'axone. Il contient, dans ses différentes régions, des protéines spécialisées. Des pompes ioniques membranaires entretiennent le gradient électrique basal. Les canaux ioniques à ouverture intermittente modifient le gradient électrochimique transmembranaire en constituant des pores. Ceux-ci peuvent changer leur perméabilité aux ions en réponse à des signaux spécifiques. Les canaux récepteur-dépendant sont situés dans les synapses et s'ouvrent à leur liaison à des neurorécepteurs. Enfin les canaux potentiel-dépendant, impliqués dans la dépolarisation rapide et explosive lors de l'excitation cellulaire, sont très nombreux dans la membrane plasmique.

Si le potentiel de dépolarisation est faible, inférieur au seuil critique, la dépolarisation restera locale, et aucun des canaux ne s'ouvrira. Ce potentiel se dissipe par diffusion sur de courtes distances. L'axone se comporte comme un câble électrique conducteur.

Si une zone de membrane est dépolarisée au dessus du seuil critique, les canaux à sodium et potassium à ouverture intermittente s'ouvrent. Cela provoque un changement explosif du potentiel de membrane, appelé potentiel d'action. L'ouverture des canaux potentiel dépendant, qui permettent de créer ce potentiel d'action, peut être considérée comme un système local d'amplification de la dépolarisation membranaire. Dans ce cas, le courant se propage jusqu'au bout de l'axone, provoquant une réaction en chaîne. Il déclenche sur son chemin l'ouverture intermittente des canaux ioniques [55].

La vitesse de propagation du potentiel d'action dépend, d'une part, de la résistance et de la capacitance de l'axone et, d'autre part, de l'existence d'une gaine de myéline. La capacitance est la propriété d'un conducteur électrique à emmagasiner une charge électrique.

3 – Le rôle de la couche de myéline et des nœuds de Ranvier.

Plus le diamètre de l'axone augmente, plus la capacitance diminue et, inversement, la vitesse augmente. Mais les besoins métaboliques sont alors nettement augmentés dans les plus gros axones.

Si les fuites de courants sont minimisées par un isolant, la vitesse de conduction est alors accrue. Les cellules de Schwann permettent l'isolation et la réduction de la capacitance électrique, grâce à leur couche riche en lipides. Cette gaine de myéline est discontinue avec des internœuds séparés par des nœuds de Ranvier. La dépolarisation rapide au niveau d'un nœud de Ranvier (ouverture des canaux à sodium) est suivie d'une diffusion passive du courant sous la gaine isolante, jusqu'au prochain nœud. La fuite du courant est alors rendue minime. Au nœud suivant, il y a une augmentation de la dépolarisation. Seule la

membrane du nœud de Ranvier est excitable. On parle ainsi de diffusion saltatoire du potentiel d'action, puisqu'il saute de nœud à nœud. [40 ; 55].

La demande d'énergie est donc réduite dans les axones myélinisés par apport aux non myélinisés. En effet, l'entrée des ions sodium est limitée à de petites zones au lieu de se faire sur la surface axonale entière. La dépolarisation est alors plus efficace. L'effet principal de ce type de conduction est d'accélérer la vitesse de conduction dans les fibres myélinisées.

La classification de la vitesse de conduction des différentes fibres nerveuses dans un nerf mixte périphérique est déterminée par la stimulation du nerf en enregistrant le potentiel d'action composé musculaire (Cf. ultérieurement) sur une certaine distance. Trois types de fibres (A, B et C) sont distinguées selon leur vitesse de conduction (Tableau I). Les fibres de types A sont sous divisées en fibres de type A α , A β , A γ et A δ .

Types de fibres nerveuses		Diamètre	Vitesse		Rôle
A	α	2-20 μm	30-120 m/s	Myélinisées	Fibres motrices et sensorielles somatiques des muscles. Fibres afférentes proprioceptives.
	β	5-12 μm	30-70 m/s		Fibres sensorielles venant des terminaisons sensorielles de la peau.
	γ	2-5 μm	5-30 m/s		Proviennent des fibres motrices δ et des fibres motrices musculaires intrafusales.
	δ	2-5 μm	12-30 m/s		Autres impulsions afférentes.
B		1-3 μm	3-14 m/s		Douleur Plus petites Fibres pré ganglionnaires du système nerveux autonome Récepteurs à la douleur
C		0.1-1 μm	<2 m/s	Non myélinisées	Fibres post-ganglionnaires du système nerveux autonome Fibres afférentes du transport des impulsions nociceptives et thermoceptives.

Tableau I : Les différents types de fibres nerveuses (d'après [23] et [57])

Ainsi, la vitesse de conduction dépend du diamètre axonal et de l'épaisseur de la couche de myéline.

4 - L'unité motrice.

Il s'agit de l'unité physiologique et fonctionnelle de base du système neuromusculaire. Elle est schématisée dans la figure 8. C'est la structure anatomique la plus simple qu'un effort volontaire peut parvenir à activer. Elle comprend le corps cellulaire du neurone, son axone, la jonction neuromusculaire (ou synapse) et les fibres musculaires elles-mêmes. Dans les conditions normales, les fibres musculaires de l'unité motrice sont activées par chaque influx nerveux venant du motoneurone.

Le concept d'unité motrice est soutenu par le résultat de l'expérience suivante : la disparition du corps cellulaire ou l'interruption de l'axone moteur entraîne l'atrophie de l'ensemble des fibres musculaires de l'unité motrice [5].

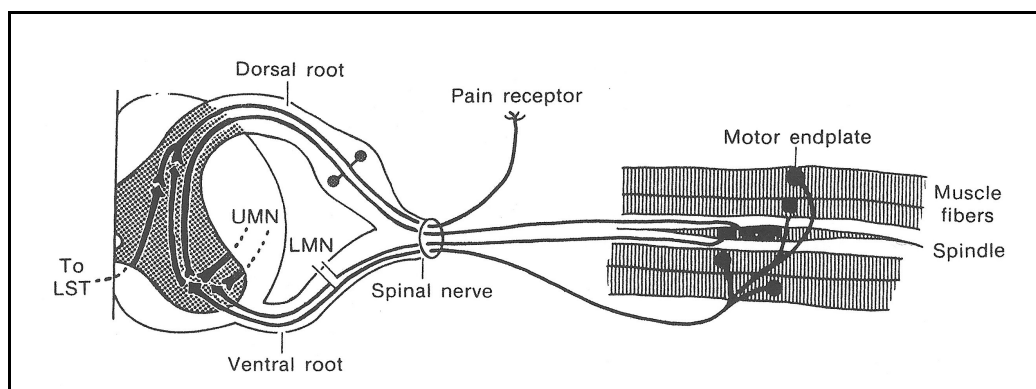


Figure 8 : Schéma d'une unité motrice (d'après [7])

Ainsi, le SNP est constitué principalement de fibres nerveuses. L'association histologique d'un axone et de cellules de Schwann permet la transmission de l'influx nerveux jusqu'aux cellules cibles. Des techniques permettent l'exploration fonctionnelle du SNP.

F – Exploration fonctionnelle du système nerveux périphérique : l'électrodiagnostic.

L'électrodiagnostic est une exploration fonctionnelle de l'activité neuromusculaire. Grâce à la fiabilité de la sémiologie électrique et face à l'insuffisance de la sémiologie clinique vétérinaire, le diagnostic et l'évaluation des atteintes neuromusculaires sont dépendants de cet examen. L'électrodiagnostic *sensu stricto* comprend l'électroencéphalographie, l'électroneurographie, l'électromyographie, l'électroneurographie et les potentiels évoqués. Dans le cadre plus restreint des neuropathies, nous nous limiterons à l'électromyographie et à l'électroneurographie, termes qui par abus de langage sont souvent regroupés sous le nom d'électromyographie appelé EMG dans la suite du texte [5 ; 12 ; 27].

1 - Principe et objectifs.

L'électrodiagnostic des affections neuromusculaires comporte trois groupes de techniques. L'électromyographie est une technique d'exploration de l'activité électrique musculaire qui peut avoir lieu en dehors de toute stimulation externe (activité spontanée). L'électroneurographie est une technique d'exploration de l'activité électrique du nerf. La stimulation du nerf provoque l'apparition d'un potentiel et par la suite, lorsqu'il s'agit d'un nerf moteur, d'un potentiel musculaire. En pratique, elle débouche surtout sur la mesure des vitesses de conduction nerveuse. L'étude de la transmission neuromusculaire est réalisée par la stimulation répétitive d'un nerf moteur.

L'électrodiagnostic a pour objectifs suivants :

- de dépister ou confirmer une affection neuromusculaire (nerf, muscle ou jonction neuromusculaire) ;
- de localiser la lésion nerveuse (atteinte proximale ou distale) et d'en préciser la sévérité ;
- de déterminer l'étendue des anomalies (membres antérieurs, postérieurs, larynx, sphincter anal, face) ;
- de distinguer une atteinte nerveuse motrice d'une atteinte sensitive ;
- de caractériser la nature de lésion (dégénérescence axonale ou démyélinisation) ;
- de suggérer l'origine [5 ; 27 ; 34].

2 – Quelques bases physiologiques.

La physiologie du neurone et de la conduction nerveuse a été vue dans la partie I – E – La physiologie du neurone. Nous ferons ici un bref rappel sur la jonction neuromusculaire et le potentiel d'action.

La jonction neuromusculaire se situe au niveau de la plaque motrice et est constituée d'une synapse. La terminaison nerveuse contient des vésicules synaptiques remplies d'acétylcholine. Une fois excrété dans la synapse, ce neurotransmetteur permet le déclenchement des phénomènes aboutissant à la contraction musculaire, conséquence finale de l'excitation nerveuse. Une libération importante d'acétylcholine dans la synapse, par un influx nerveux, déclenche une dépolarisation. Lorsque celle-ci atteint un seuil critique, un potentiel d'action musculaire est généré. Le temps neuromusculaire est le temps nécessaire au cheminement du potentiel d'action dans la portion terminale de l'axone, à la transmission synaptique, et à la propagation des potentiels de plaque. Il peut faire l'objet d'une exploration électrophysiologique [27 ; 31].

L'électrodiagnostic mesure les signaux bioélectriques, différences de tension électrique générées par les membranes dans le milieu extracellulaire. Le potentiel d'action musculaire se propage au niveau du sarcolemme, provoquant une libération intracellulaire de calcium. Cela déclenche l'activation des protéines contractiles : c'est le couplage excitation/contraction. L'activité électrique précède et déclenche la contraction musculaire. L'électromyogramme teste ainsi l'activité membranaire sous forme des variations de potentiels créés dans le milieu extracellulaire par les potentiels d'action propagés. Seul le potentiel d'action issu des cellules proches de l'électrode est à l'origine du signal électrique enregistré, car les liquides extracellulaires atténuent fortement le signal électrique [5].

Nous allons maintenant décrire le matériel et expliquer les techniques de réalisation d'un EMG.

3 – Matériel et techniques de réalisation d'un électromyogramme.

a – Le matériel.

Les potentiels enregistrés lors d'un électromyogramme sont constitués par des différences de potentiel de faible amplitude et surtout de très courte durée (quelques

millisecondes). Pour être étudiés, ils doivent être fortement amplifiés et sont visualisés à l'aide d'un oscilloscope. La chaîne de mesure classique est schématisée dans la figure 9.

L'amplificateur différentiel permet de recueillir et d'accroître l'amplitude et l'activité électrique, aux dépens des signaux parasites. Les signaux sont ensuite visibles sur un oscilloscope et audibles sur un circuit de sonorisation. Enfin un enregistreur stocke ou retranscrit graphiquement les signaux. Le stimulateur électrique est utilisé pour l'étude de la conduction nerveuse. On peut contrôler les paramètres des stimulations : intensité, fréquence de répétition, durée du choc.

Les électrodes employées en médecine vétérinaire pour les électromyogramme sont des électrodes aiguilles, que l'on peut classer en deux groupes. L'électrode mono polaire est une aiguille simple qui fonctionne avec une électrode de référence située dans une zone électriquement neutre, comme le tendon, pour enregistrer une différence de potentiel. Ce montage est utilisé pour l'électroneurographie afin d'enregistrer l'activité électrique globale d'un muscle ou d'un nerf. L'électrode concentrique contient deux électrodes (l'électrode active et l'électrode de référence) dans la même aiguille. Elle enregistre les variations de potentiels survenant entre les deux aiguilles, donc dans un très faible volume. Ce montage est utilisé pour l'électromyographie [5].

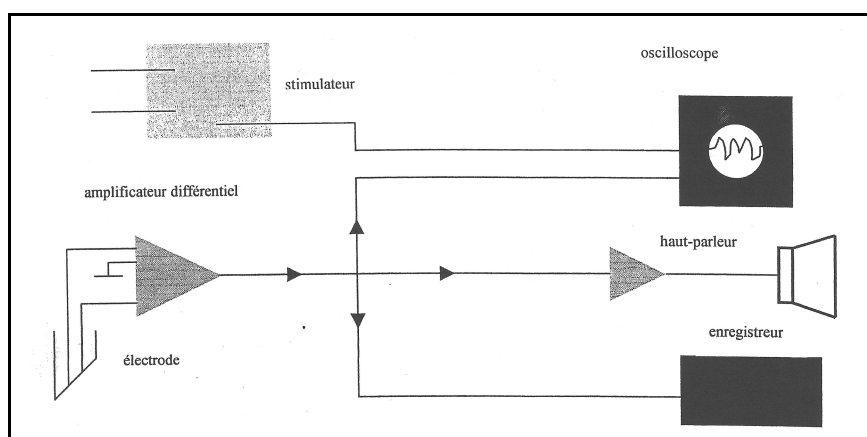


Figure 9 : Schéma de la chaîne de montage de L'électromyographe (d'après [5]).

b – La préparation de l'animal.

Il est difficile en médecine vétérinaire d'obtenir l'entière coopération de l'animal. L'animal ne peut supporter stoïquement une stimulation de nerf, ou effectuer un mouvement d'une intensité donnée. Ainsi, les examens faisant intervenir des stimulations sont réalisés sous anesthésie générale. Celle-ci a le double avantage d'éliminer les mouvements parasites et de supprimer toute sensation douloureuse [27].

Les anesthésiques suivants peuvent être utilisés, après prémédication (acépromazine à 0,1 mg/kg) : le thiopental sodique (NESDONAL ND) à 20 mg/kg, le pentobarbital (PENTOBARBITAL ND) à 30 mg/kg et un relais en anesthésie gazeuse (halothane). Certains anesthésiques, comme la kétamine, sont inutilisables car ils ne permettent pas une relaxation musculaire suffisante [31].

L'animal doit être placé dans une pièce de température constante ; ceci pour prévenir les artéfacts dans les résultats, les vitesses de conduction étant variables selon la température. La température de l'animal doit être maintenue entre 37°C et 39°C, à l'aide d'une lampe et de tapis chauffant si besoin. [19 ; 31]

La zone d'introduction des électrodes aiguilles est nettoyée à l'aide d'un antiseptique. Les poils peuvent même être rasés en cas d'utilisation d'électrodes de surface [31].

c – La réalisation.

Une électrode aiguille est enfoncée percutanée dans le corps charnu du muscle à étudier. Il peut s'agir de n'importe quel muscle squelettique (muscle oesophagien, oculomoteur, pharyngo-laryngé ou sphinctérien). Cette systématisation est importante pour la cartographie et la sévérité de l'atteinte neurologique. Le muscle doit être piqué en plusieurs endroits différents (5 à 10), afin d'avoir un échantillonnage représentatif. Les prélèvements sanguins pour le dosage de la créatinine kinase doivent être réalisés avant l'EMG car l'introduction des aiguilles dans le muscle peut fausser les résultats. Les résultats sont enregistrés et convertis en tracés oscilloscopiques et en bruits sonores.

4 – La sémiologie électrique.

a - L'électromyographie.

• L'EMG lors de contraction volontaire : Cette étude prend en compte l'activité musculaire associée à la contraction musculaire. On s'intéresse particulièrement à la morphologie, à l'amplitude, à la durée et au nombre de phases des potentiels unitaires. Les potentiels unitaires, potentiels d'une unité motrice, ont des normes décrites dans le tableau II ci-dessous. Des potentiels polyphasiques peuvent s'enregistrer à l'état normal dans le muscle, mais leur proportion ne doit pas excéder 10% (le cas contraire est un signe pathologique).

Caractéristiques du potentiel unitaire	Normes pour un potentiel unitaire
Nombre de phases	Bi- ou triphasique
Amplitude (en mV)	0.5 à 3
Durée (en ms)	Environ 5

Tableau II : Normes d'un potentiel unitaire pour un chien (d'après [5]).

Cette phase de l'enregistrement est limitée par la coopération de l'animal vigile. Cependant, elle reste la seule qui puisse confirmer la présence d'un processus pathologique, dans certains cas et elle objective la réinnervation.

• L'EMG au repos. Lors de la relaxation musculaire, on enregistre des activités d'insertion et des activités spontanées ; celles-ci se rencontrent dans les muscles normaux ou anormaux, mais ne sont pas spécifiques d'une affection donnée.

L'EMG au repos dans un muscle normal

L'activité d'insertion : il s'agit de l'activité électrique à l'insertion des électrodes. Elle s'arrête brusquement à l'immobilisation de l'aiguille. L'amplitude et la durée de ce potentiel s'amplifient dans les affections où le seuil de d'excitation des fibres est augmenté (dénervation par exemple) et diminuent dans un muscle fibrosé. Le tracé est celui représenté par la lettre A sur la figure 10.

Le bruit de plaque et de potentiel de plaque : ces activités électriques spontanées sont enregistrées lorsque l'électrode est à proximité de la plaque motrice.

L'activité électrique d'insertion est suivie d'un silence électrique dans les muscles normaux et d'autres activités spontanées, décrites ci-dessous, dans les muscles anormaux.

L'EMG au repos dans un muscle anormal

Le potentiel de fibrillation (PF) et les ondes positives lentes : Les PF apparaissent spontanément à partir de fibres musculaires uniques dont la membrane cellulaire est lésée. Cette fibrillation est présente dans les neuropathies axonales (Tracé A' sur la figure 10). Les ondes positives lentes sont des potentiels d'amplitude comparable à celle des PF mais de durée plus grande. Tous deux accompagnent les lésions de dénervations.

Le potentiel de fasciculation. Ces potentiels proviennent de l'activation spontanée, non soumis au contrôle volontaire et aléatoire, d'un groupe de fibres musculaire (Unité motrice entière ou une partie). Ils sont présents lors d'affections de la corne ventrale mais aussi lors d'irritations des racines ou des nerfs périphériques.

Les salves myotoniques. Elles sont enregistrées lors d'insertion ou de mouvement de l'électrode et lors de la percussion musculaire. Ces potentiels varient en fréquence et en amplitude tout au long de la salve. Une anomalie dans la conductance des canaux ioniques expliquerait l'instabilité du sarcolemme à l'origine de la salve. Elles se retrouvent dans les myotonies et fréquemment dans la myopathie associée au syndrome de Cushing.

Les décharges répétitives complexes. Elles diffèrent des salves myotoniques vraies par un début et une fin brusque, sans variation d'amplitude ou de fréquence. Elles surviennent spontanément ou lors du déplacement de l'aiguille. Cette activité s'observe dans les neuropathies chroniques mais aussi dans les myopathies.

Les potentiels d'unités motrices géantes. Il s'agit de potentiels musculaires de grande amplitude qui témoignent de la présence de grandes unités motrices. Ils sont observés lors de réinnervation et traduisent, lorsque leur nombre est suffisant une récupération.

Le silence électrique. L'EMG peut être négatif malgré l'implication clinique évidente d'une affection neuromusculaire [5 ; 27].

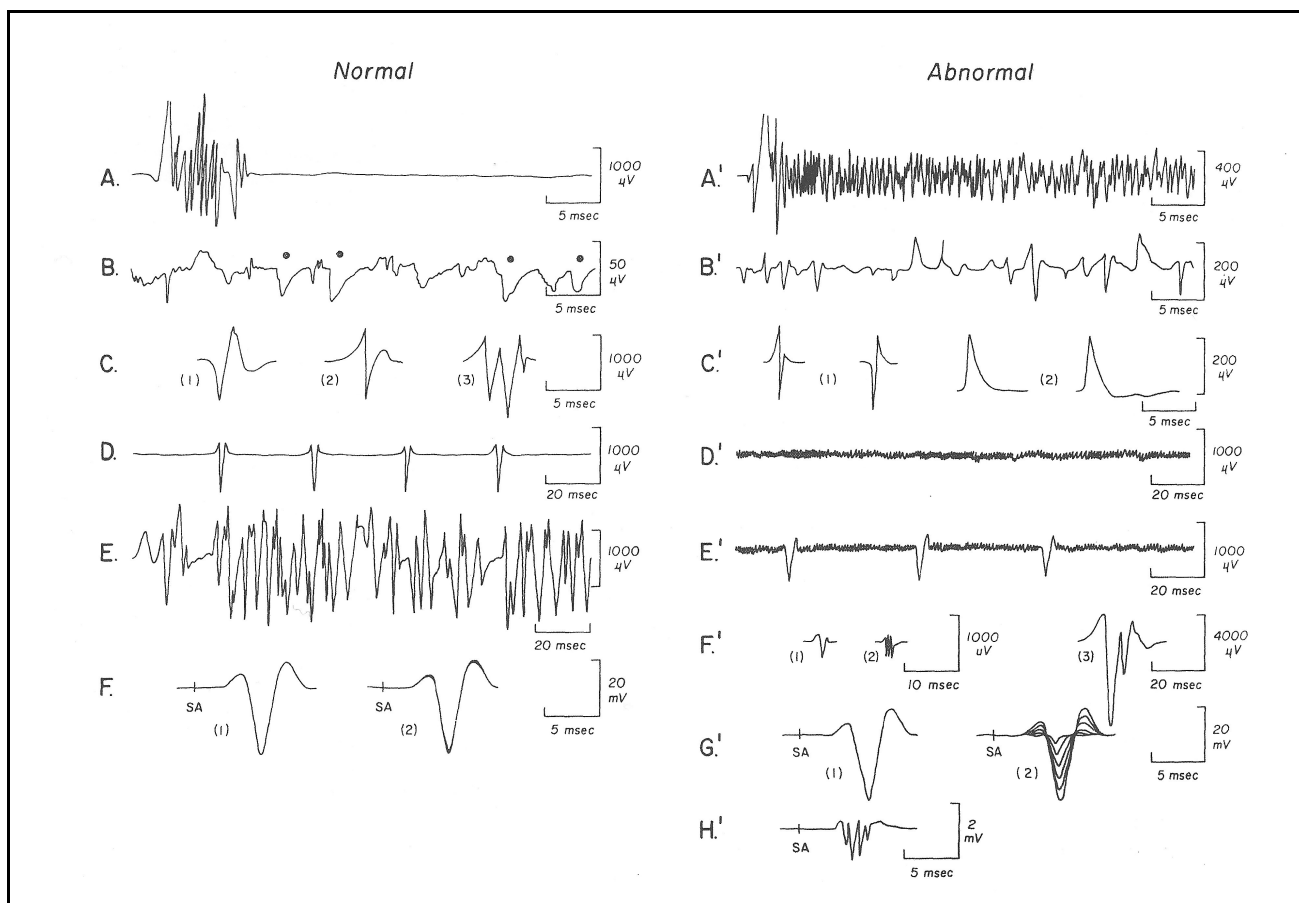


Figure 10 : Différents types de tracés rencontrés lors d'un examen électromyographique (d'après [7])
Activité normale : A, potentiel d'insertion suivis de silence électrique. B, Potentiel de plaque. C, Potentiels d'unités motrices (1) région de plaque, (2) région éloignée d'une plaque, (3) potentiel polyphasique. D, Décharges répétitives. E, décharge de haute fréquence sur plusieurs unités motrices lors d'effort volontaire. F, potentiels évoqués.
Activité anormale : A', activité prolongée après insertion. B', Activité de dénervation. C', (1) Potentiels de fibrillation, (2) Onde positive lente avec et sans phase terminale négative. D', Activité de dénervation. E', Décharge répétitive et activité de dénervation sur un muscle partiellement dénervé. F', (1) et (2) Potentiels d'unités motrice lors de réinnervation, (3) Potentiel d'unité géante. G', Potentiels évoqués lors de myasthena gravis (2). H', Potentiel évoqués polyphasiques, polyradiculonévrite.

Ainsi, la présence d'activités spontanées lors d'un EMG indique une lésion du nerf périphérique ou du muscle, mais n'est pas caractéristique d'une affection donnée. Il est nécessaire d'étudier les vitesses de conduction nerveuse et musculaire. En effet, l'électroneurogramme permet de déterminer si c'est l'axone ou la gaine de myéline qui est atteinte.

b - L' électroneurographie et la vitesse de conduction.

L'étude de la conduction des nerfs moteurs et sensitifs permet la détection et la localisation, d'une lésion nerveuse périphérique, ainsi que la distinction entre une neuropathie axonale ou démyélinisante.

Un bref choc électrique appliqué sur une fibre nerveuse dépolarise la membrane et initie un influx nerveux. Celui-ci se propage spontanément selon le sens des synapses. La figure 11 montre la technique de réalisation de la mesure des vitesses de conduction.

Pour l'étude des vitesses de conduction motrice, on enregistre le potentiel musculaire généré par la stimulation nerveuse (PACM : potentiel d'action composé musculaire), qui présente une amplitude importante.

Pour l'étude des vitesses de conduction sensitive, on enregistre le potentiel de nerf (PACN : potentiel d'action composé sensitif, potentiel de nerf) généré par la stimulation d'un territoire cutané.

On étudie pour chaque potentiel (PACM et PACN) leur latence, leur morphologie, leur amplitude et leur durée. La latence permet le calcul des vitesses de conduction, grâce à une stimulation en deux points différents (Figure 11). La vitesse de conduction varie essentiellement selon l'âge, la température corporelle et le nerf étudié. Son maximum est atteint à partir de 8 mois et elle commence à décroître à partir de 6 à 8 ans.

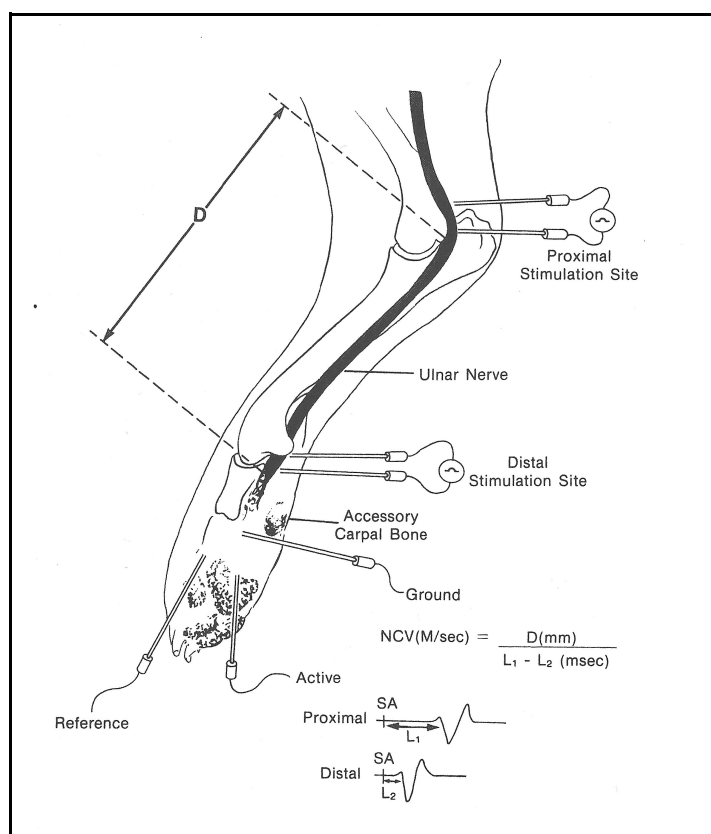


Figure 11 : Schéma de la technique de détermination de la vitesse de conduction motrice du nerf ulnaire (d'après [7])

En électrophysiologie clinique, on étudie la vitesse de conduction des fibres les plus rapides. Un ralentissement important survient dans les neuropathies démyélinisantes. L'amplitude du potentiel est réduite lors d'axonopathie, de bloc de conduction, ou lors d'une augmentation de dispersion temporelle.

- La dispersion temporelle. La démyélinisation étant un processus aléatoire, toutes les fibres ne sont pas affectées au même degré. Les fibres les plus affectées conduisent donc à

des vitesses différentes, ce qui engendre une dispersion temporelle et une réduction de l'amplitude du PACM.

- Les ondes tardives : réflexes H et ondes F.

Ce sont des curiosités physiologiques qui donnent une idée de l'intégrité des corps cellulaires et du segment proximal des axones constituant le nerf exploré.

Le réflexe H (Figure 11). Il correspond à un réflexe monosynaptique. La stimulation des fibres sensibles déclenche une réponse réflexe enregistrée dans le muscle correspondant. Cet influx entre dans la moelle par la corne dorsale et vient s'articuler par une synapse, sur les motoneurones de la corne ventrale. Ces motoneurones envoient un potentiel d'action moteur mis en évidence par l'activité musculaire qu'il provoque. Cette activité est obtenue par une stimulation infra maximale du nerf. La réponse disparaît en effet après stimulation maximale [5].

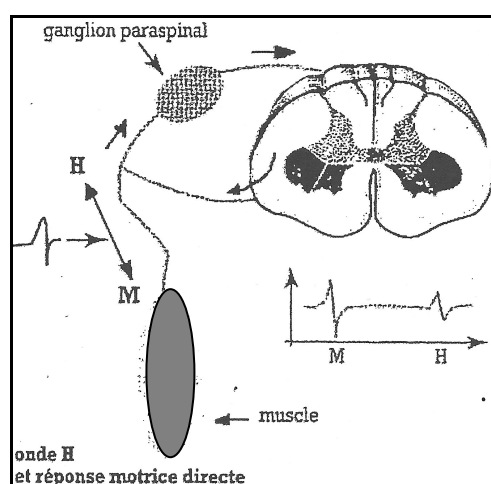


Figure 12 : Réflexe H et réponse motrice directe (d'après [27])

Légende : H : réflexe H et M : Onde M.

L'onde F.

Il s'agit d'un potentiel tardif permettant d'explorer

le segment proximal des MNP qui sont les racines nerveuses. Cette onde est d'une latence plus importante que l'onde M, ou PACM. Elle est liée à la propagation ascendante jusqu'au corps cellulaire de la stimulation électrique appliquée le long de l'axone, puis à sa réflexion descendante à partir du corps cellulaire, entraînant un second potentiel d'action (stimulation antidromique du motoneurone alpha). C'est une réponse purement motrice, obtenue par stimulation supra maximale du nerf moteur. Elle est absente lors de lésions radiculaires proximales [12].

c – La stimulation répétitive et l'étude de la transmission neuromusculaire.

L'exploration de la jonction neuromusculaire repose sur la stimulation répétitive à basse fréquence. Les potentiels musculaires obtenus par diverses stimulations répétitives d'un nerf moteur sont étudiés, en comparant leur amplitude à celle du premier potentiel. De nombreuses affections réduisent le coefficient de sécurité de la transmission neuromusculaire, ce qui se traduit par un décrement supérieur à 10%. Il s'agit d'un phénomène essentiellement observé lors de myasthena gravis, de syndrome myasthénique et de botulisme.

Les anomalies électromyographiques sont regroupées dans le chapitre suivant en fonction des deux lésions élémentaires touchant les fibres nerveuses (dégénérescence axonale et démyélinisation).

5 - Les indications de l'électromyogramme en médecine vétérinaire.

L'EMG a un intérêt diagnostique, dans le cadre d'une affection périphérique dont l'expression clinique n'est pas caractéristique. Il est aussi particulièrement indiqué dans le suivi des affections périphériques, car il permet de relever des signes précoces de récupération.

En pratique, une électromyographie est prescrite lors :

- de traumatisme des nerfs périphériques,
- de fractures,
- de suspicions de tumeur des nerfs périphériques,
- de suspicions de neuropathie ou de polyneuropathie périphérique,
- de doute entre une neuropathie et une myopathie, quand elles ne sont pas distinguables cliniquement,
- de suspicion d'atteinte de la jonction neuromusculaire,
- d'un syndrome de fatigabilité et d'intolérance à l'effort,
- de certaines incontinences, notamment fécales,
- de suspicion de myopathie.

En conclusion, le nerf périphérique, constitué de structures fonctionnellement complémentaires, permet la propagation de l'influx nerveux le long de son trajet. Une altération pathologique, atteignant l'axone ou la gaine de myéline, entraîne alors une diminution ou une perte de fonctionnalité du nerf. Nous allons maintenant étudier les maladies du nerf périphérique, la pathogénie et les autres moyens d'exploration de ce dernier.

II - Les polyneuropathies périphériques : étude générale

L'étude des neuropathies périphériques chez les animaux domestiques est un domaine en expansion en médecine vétérinaire. Alors que les convulsions et les affections des disques intervertébraux sont encore les maladies neurologiques les plus communes que les praticiens rencontrent, les petits animaux et les chiens plus particulièrement, présentant une neuropathie, sont diagnostiqués avec une fréquence en constante augmentation. Cela est plus vraisemblablement dû à l'augmentation et l'amélioration de la détection des signes de neuropathie, qu'à une réelle augmentation de l'incidence de ces désordres [63]. Dans la suite du texte nous utiliserons l'abréviation PNP pour une polyneuropathie périphérique.

A- Classification des polyneuropathies périphériques.

Il existe différentes façons de classer les affections des nerfs périphériques.

1 – Classification anatomique :

- en polyneuropathie. Il s'agit du terme utilisé pour une maladie atteignant plusieurs nerfs. Beaucoup de neuropathies symétriques affectent les parties distales de longues fibres nerveuses myélinisées et de grand diamètre.
- en mononeuropathie. Ce terme est employé pour une neuropathie spontanée affectant cliniquement un seul nerf. Si le nombre de nerfs affectés est aléatoire, on emploie le terme de mononeuropathie multiple.
- en polyradiculoneuropathie. Ce terme est celui utilisé pour une lésion située dans les racines nerveuses [63].

2 – Classification pathologique :

- La dégénérescence axonale : il s'agit de la dégénérescence de l'axone par la perte de fibres nerveuses.
- La démyélinisation segmentaire par altération de la couche de myéline.
- Les neuropathies sensorielles (non abordées ici)

3 – Classification étiologique.

Cette partie est détaillée dans le chapitre II- Etude spéciale des neuropathies canines.

B - Présentation clinique des PNP.

Un examen standard doit être réalisée sur n'importe quel animal présentant une neuropathie. Après une prise complète des commémoratifs, un examen physique complet est

entrepris. Un nombre important de neuropathies est associé à des maladies systémiques, par exemple le diabète ou un phénomène néoplasique. Ainsi, l'examen physique ne doit pas être omis, même si l'animal est clairement parétique ou ataxique. Celui-ci est suivi par un examen neurologique.

1 – Examen clinique lors de suspicion de PNP.

L'examen clinique général doit inclure un questionnement détaillé du propriétaire sur l'historique de l'animal appelé anamnèse. Il doit comporter des questions sur l'appétit, un éventuel changement d'alimentation, la soif, les émissions fécales et urinaires. Cela est important depuis qu'un nombre bien connu de PNP ont été associées à des troubles métaboliques chez l'Homme, tels que le diabète ou l'insuffisance rénale.

Souvent les propriétaires rapportent une faiblesse progressive, une ataxie ou une perte de masse musculaire. Contrairement aux neuropathies humaines, une douleur spontanée ou une paresthésie ne sont pas rapportés ; cela reste néanmoins subjectif. Cependant, l'automutilation, peut être occasionnellement vus chez certains animaux.

Des questions spécifiques sur la présentation de la maladie doivent être posées : la durée d'évolution, le début de l'apparition des symptômes, l'âge des premiers troubles, si d'autres chiens sont atteints par la même maladie dans la fratrie et s'il existe une association entre le développement de ces signes et un traumatisme, ou la rencontre avec un autre animal (bagarre). Le passé médical de l'animal ne doit pas être oublié : maladie virale ou bactérienne, phénomène néoplasique, exposition à des toxiques chimiques, vaccination ou changement d'alimentation.

L'âge à l'apparition des symptômes est important, afin de déterminer si la maladie est héréditaire ou acquise. Dans la plupart des neuropathies héréditaires, les signes cliniques sont développés très tôt dans la vie, de trois à six mois environ. Néanmoins, dans certains cas, comme dans la polyneuropathie du Léonberg les signes cliniques apparaissent plus tardivement. Lors de suspicion de neuropathie héréditaire, il est souhaitable d'étudier le pedigree du chien [23].

Après le recueil de l'historique de l'animal, un examen clinique complet, puis un examen neurologique, sont réalisés.

2 – Déroulement d'un examen neurologique.

Un examen neurologique complet et rigoureux doit être réalisé sur l'animal. Un nombre important de tests ou réflexes peuvent être utilisés pour déterminer l'intégrité du SNP.

Le premier examen à réaliser est un examen visuel de la démarche ou de la course de l'animal. Il doit être pratiqué sur une surface non glissante en faisant marcher le chien en avant et en arrière plusieurs fois, sous un angle de vue différent (vue de derrière, de devant, sur le côté). Si besoin, on peut aussi faire courir l'animal, le faire monter quelques marches d'un escalier, ou utiliser des petits tests dissociés pour examiner certains mouvements plus

spécifiques et bien mettre en évidence la faiblesse. La masse et la force musculaire peuvent aussi être évaluée. En effet, même si le propriétaire rapporte une paraparésie ou une tétraplégie, l'animal peut tout simplement être très affaibli [63].

Après l'évaluation de la démarche, la seconde partie de l'examen évalue les réactions posturales. La proprioception consciente est évaluée par le « placer tactile », le « pas réflexe » ou « le test de réponse au fauchage ». Ces tests se pratiquent sur un animal debout. Le « placer tactile » s'effectue en retournant l'extrémité de la patte sur sa face dorsale sur le sol ; un animal normal rectifie immédiatement sa position. Le « test du pas réflexe » quant à lui, est réalisé en plaçant un morceau de papier sous la patte et en déplaçant celui-ci progressivement. Normalement, l'animal tolère un certain degré de déplacement avant de replacer son membre en position initiale. Enfin, le test de « réponse au fauchage » se pratique en rapprochant les deux extrémités des membres postérieurs et en poussant les hanches d'un côté. Un animal qui est déséquilibré ou tombe, souffre de troubles proprioceptifs [39]. Il est parfois difficile de distinguer les déficits proprioceptifs d'une éventuelle faiblesse. En effet, une composante motrice normale est nécessaire pour que les réflexes soient normaux. On ne peut alors utiliser ceux-ci sur des animaux paralysés ou sévèrement parétiques [39 ; 63]. Cependant, il a été noté que la sensibilité proprioceptive est conservée dans certaines polyneuropathies jusqu'à ce que l'animal devienne si faible qu'il ne puisse plus déplacer ses membres [39]. L' hémi locomotion (déplacement latéral de l'animal sur deux membres), le réflexe de sautillerment (déplacement sur un seul membre) ou le test de la brouette, permettent de mesurer la faiblesse musculaire de l'animal. Celle-ci peut être localisée à un seul membre, être symétrique ou asymétrique. La tonicité musculaire et l'amyotrophie s'apprécient mieux en palpant les membres de l'animal en décubitus latéral. Enfin, les placers visuels et tactiles, qui requièrent la vision et des récepteurs sensoriels tactiles intacts permettent d'explorer la capacité à fléchir le membre [63].

Puis, les réflexes spinaux, ainsi que le tonus et la masse musculaire, sont évalués. Le réflexe patellaire est le plus facile à réaliser et à grader (de 0 à +4). Il est aussi le plus fiable, les autres réflexes (biceps, triceps, extenseur radial du carpe ou tibial) sont plus difficile à interpréter. De plus ces derniers sont difficiles à obtenir, notamment chez des animaux stressés, car la décontraction musculaire est souvent aléatoire. Le réflexe de flexion (consistant à pincer l'espace interdigité) doit être pratiqué sur chaque membre et la force de flexion est notée. De même, on relève la présence ou non de réponse douloureuse au pincement (grognement, retournement de l'animal), qui signe une intégration corticale. Il est aussi important d'explorer les déficits des nerfs crâniens, ainsi que les déficits sensitifs.

La partie suivante de l'examen neurologique est l'évaluation du système nerveux crânien. Des déficits sensitifs (nerf V) et moteurs (nerfs VII ou X) peuvent être vus dans les affections atteignant les nerfs périphériques. Les différents tests que l'on pratique ne sont pas décrits ici.

En ce qui concerne la sensibilité, la sensibilité consciente douloureuse a été évaluée précédemment lors du réflexe de flexion. La sensibilité cutanée reste difficile à tester objectivement chez un animal [39]. La douleur nerveuse focale est évaluée par une palpation des troncs nerveux. Cette palpation permet également de mettre en évidence une hypertrophie nerveuse [23].

Enfin, le système nerveux autonome est exploré par le questionnement sur la continence urinaire et fécale, ainsi que sur le fonctionnement des sphincters.

Après avoir rappelé l'évaluation d'un examen neurologique complet, la présentation clinique générale d'une polyneuropathie périphérique est abordée.

3 – Symptômes neurologiques communs aux PNP.

Les axones contenant à la fois des fibres motrices et des fibres sensibles, la majorité des nerfs périphériques ont une constitution mixte. Bien que, dans certains cas, l'atteinte nerveuse soit purement sensitive ou purement motrice, les symptômes sont mixtes dans la majeure partie des cas [5].

Le signe clinique cardinal est la perte partielle (parésie) ou totale (paralysie) d'une fonction motrice. Ce déficit se traduit par une faiblesse locomotrice, une fatigabilité, une amyotrophie rapide et importante et une hypotonie [5 ; 39 ; 40 ; 63]. Dans la majorité des cas, la démarche est anormale par parésie et/ou ataxie. Il est parfois difficile de différencier ces deux symptômes. L'ataxie peut être mise en évidence par une démarche plus ou moins déséquilibrée, ébrieuse, avec « fauchage » ou chute quand l'animal change de direction. Certains degrés d'hypermétrie ou de dysmétrie sont aussi possibles. Ces signes s'intensifient lorsque l'animal se déplace sur une surface glissante ou lorsqu'il recule ou tourne [39]. L'ataxie provient de la lésion des fibres proprioceptives de gros diamètre, ou de leur corps cellulaires situés dans les ganglions. Ces fibres sont atteintes en premier [63]. L'atteinte de la fonction motrice peut être symétrique ou asymétrique, de distribution musculaire distale ou proximale. En général, les membres pelviens sont atteints plus précocement et plus sévèrement que les membres thoraciques, en raison de la longueur importante des nerfs des membres pelviens [5 ; 39 ; 63]. Enfin l'évolution peut-être aiguë ou sub-aiguë, mais elle est le plus souvent insidieuse et chronique. L'atteinte motrice progresse dans la faiblesse avec le développement d'une tétra parésie et d'une tétraplégie à terme [63].

Le signe clinique d'appel est la mise en évidence d'une lésion de type motoneurone périphérique, avec une diminution ou une absence de réflexes tendineux et /ou de réflexe de flexion. Cette hyporéflexie peut être aggravée ou provenir partiellement de lésions des nerfs sensoriels.

Les nerfs crâniens sont peu fréquemment affectés à l'exception des nerfs :

- facial (VII) : on peut noter une parésie (rare)
- vague (X) : on observe occasionnellement une dénervation des muscles de l'œsophage avec une dysphagie, et un méga œsophage.
- laryngé récurrent gauche : ce nerf relativement long est fréquemment touché. On observe alors d'important troubles respiratoires (dyspnée d'origine laryngée) ou modifications de la voix (dysphonie ou perte d'aboiement) qui sont les signes d'une parésie ou d'une paralysie laryngée [5 ; 39 ; 40 ; 63].

Les déficits neurologiques sensitifs étant associés aux déficits moteurs, on observe ainsi une certaine diminution d'acuité sensitive (anesthésie, hyperesthésie ou ataxie) lors de stimulation des dermatomes. Cependant la sensation de douleur est souvent intacte car elle est transmise par les fibres myélinisées de petit diamètre, ou les fibres non myélinisées, qui ne sont pas communément affectées. On peut aussi noter une hyperesthésie [23 ; 39].

Enfin, les signes de dysfonctionnement du système nerveux autonome ou de la nociception sont rares, exceptés lors de certaines neuropathies qui atteignent exclusivement ces deux types de fibres nerveuses, lors de dysautonomie ou de neuropathies sensorielles héréditaires.

Il est important de souligner que les signes cliniques d'une polyneuropathie, à savoir parésie et motoneurone périphérique, ne sont pas spécifiques. Ceux-ci peuvent être rencontrés plus généralement lors de lésions du SNC ou lors d'affections neuromusculaires.

C – Le diagnostic différentiel des affections neuromusculaires.

La faiblesse locomotrice, l'ataxie, la fatigabilité ou l'amyotrophie ne sont pas spécifiques des neuropathies périphériques. Le tableau clinique, bien que permettant de suspecter une affection neuromusculaire, est insuffisant pour différencier une neuropathie, d'une myopathie, ou d'une jonctionopathie. La figure 13 indique les sites lésionnels rencontrés lors de maladie neuromusculaire.

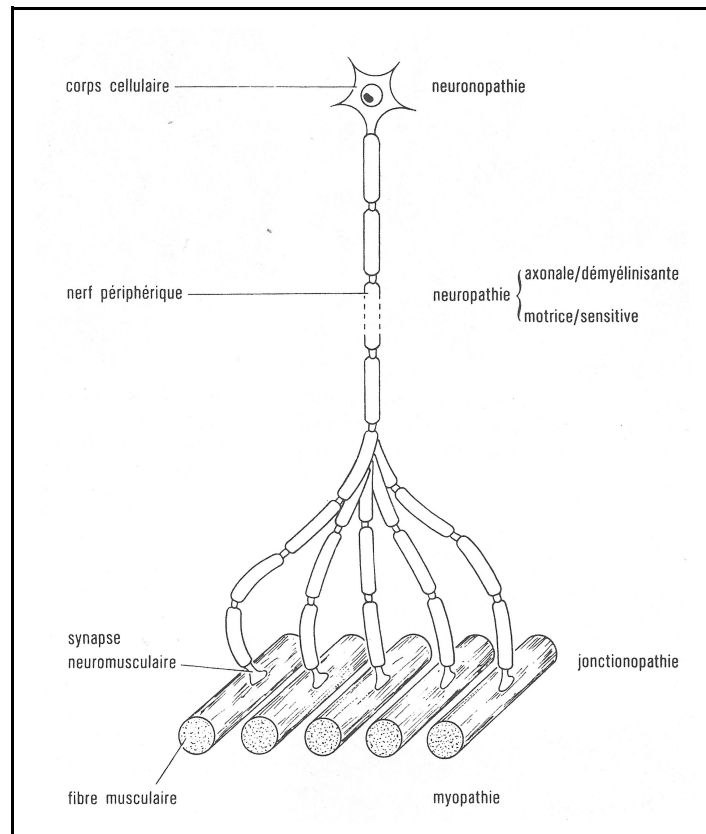


Figure 13 : Sites lésionnels dans les neuropathies (d'après [5])

1 – Eléments diagnostiques pour différencier neuropathie et myopathie.

L'examen clinique détermine si l'atteinte provient du système nerveux central ou du système neuromusculaire. Cependant, il est souvent difficile de distinguer l'origine des troubles nerveux (neuropathie, myopathie ou trouble de la jonction) sur les seuls signes cliniques. Dans beaucoup de cas la différence n'est pas faite sur un seul critère, mais sur une combinaison de signes. Le tableau III regroupe les signes qui permettent de différencier une neuropathie d'une myopathie.

	Neuropathie	Myopathie
Parésie	Oui	Oui
Ataxie	Oui (déficit proprioceptif)	Non
Nociception	Peut être perdue dans les neuropathies sensorielles	Normale
Voix	Souvent changée ou perdue	Normale
Masse musculaire	Atrophie (pas dans les maladies démyélinisantes)	Fréquent, quelque fois hypertrophie
Tonus musculaire	Habituellement réduit	Peut être moyennement réduit
Reflexes	Réduits à absents	Peuvent être réduits
Douleur musculaire	Aucune	Variable dans les polymyosites
Distribution des lésions	Fréquemment membres pelviens en premier et plus atteints, particulièrement distalement	Habituellement généralisés (sauf myosite des muscles masticateurs)
Dysfonction autonome	Peut être atteint	Aucun
EMG/VCN	EMG: potentiels de dénervation VCN: amplitude réduite, conduction ralentie.	EMG : activités spontanées, myotonie VCN : normale
Enzymes sérologiques	Normales	Créatine kinase peuvent être élevées
Biopsie	Muscle: dénervation, groupement de fibre de même type Nerf : Peut montrer des anomalies.	Muscle : souvent utile et diagnostique Nerf : normal.

Tableau III : Différences entre neuropathie et myopathie (d'après [63])

2 – Eléments permettant de différencier neuropathie et atteinte de la jonction neuromusculaire.

La différenciation entre une neuropathie et les désordres de la transmission neuromusculaire n'est pas vraiment difficile. La myasthena gravis, la plus fréquente des maladies de la jonction neuromusculaire, est associée à une intolérance à l'exercice. La plupart des patients présentent un méga œsophage, qui est beaucoup moins commun dans les

neuropathies. La réponse à l'administration d'anticholinergiques confirme une myasthena gravis [63].

Bien que cliniquement les affections neuromusculaires puissent être semblable, les examens complémentaires (électromyogramme ou biopsie nerveuse et musculaire) permettent à la lumière de toutes les informations historiques, cliniques et neurologique, de les différencier.

3 – Diagnostic différentiel des affections neuromusculaires à l'aide de l'EMG.

Le tableau IV regroupe les anomalies électromyographiques rencontrées lors de myopathie, de neuropathie ou de myasténie. Les anomalies lors de neuropathies seront développées ultérieurement en fonction de la lésion atteignant le nerf.

	Activité contractile volontaire		Activité spontanée				Potentiel d'action musculaire		
	Unité motrice	Potentiel d'unité motrice	Fib	OPL	DCR	SM	Conduction	Amplitude	Décrément
Myopathie	Même nbre Taille réduite	Petite amplitude Durée plus courte	++	++	+++	0	Normale	Réduite	0/+
Myotonie	Normal	Normal	0	0	0	++ +	Normale	Normal	Absent
Myasthénie	Normal	Normal	0	0	0	0	Normale	Normale	++
Neuropathie	Nbre réduit Taille augm (réinnervation)	Gde amplitude, polyph, durée plus longue (réinnervation)	++ +/ 0	+++/ 0	++/ 0	0	Normale/ Ralentie	Réduite/ Bloc	Absent/+

Tableau IV : Diagnostic EMG des affections neuromusculaires (d'après [4])

Légende : Fib, potentiel de fibrillation. OPL, Ondes positives lentes. DCR, Décharges complexes répétitives. SM, salves myotoniques.

D – Pathogénie et lésions élémentaires des neuropathies: dégénérescence axonale et démyélinisation segmentaire.

Quelqu'en soit l'étiologie, les neuropathies périphériques sont induites par des processus (Figure 14) qui affectent soit l'axone (dégénérescence axonale), soit la gaine de myéline (démyélinisation) [5 ; 23].

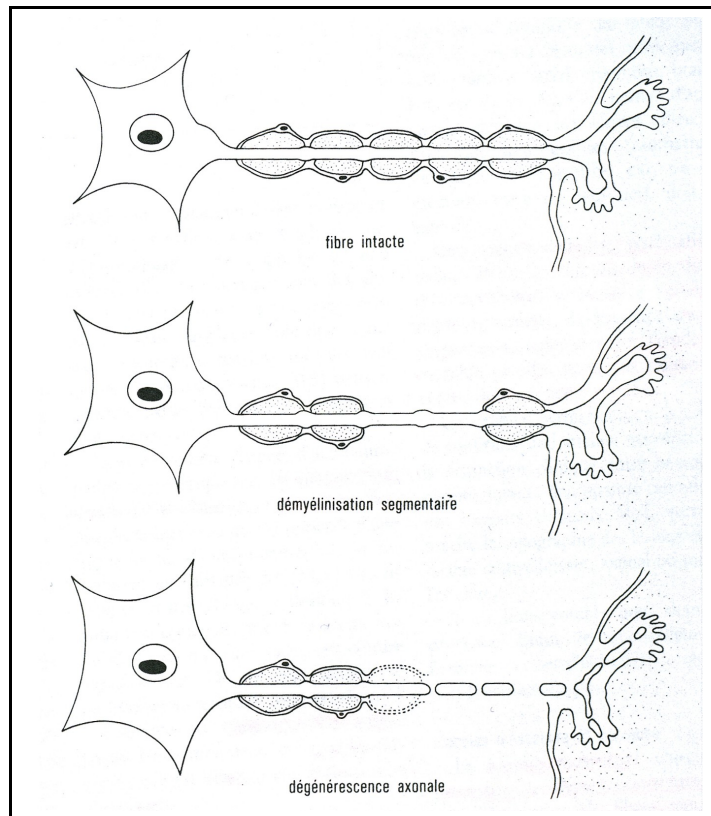


Figure 14 : Lésions élémentaires (d'après [5])

1 - La dégénérescence axonale

L'axone est une structure hautement spécialisée, de plusieurs centaines à plusieurs milliers de fois plus long que le corps cellulaire dont il provient. La vie de cette expansion dépend des flux axonaux. Ils transportent les substances synthétisées dans les corps cellulaires jusqu'aux terminaisons axonales et évacuent les catabolites. Plusieurs types de lésions peuvent affecter cette structure.

La dégénérescence Wallérienne. Il s'agit de la dégénérescence de l'élément distal de l'axone, suite à une section, ou au dommage de celui-ci. Elle a lieu quelques heures après la lésion. Elle reste la plus commune des dégénérescences axonales. Les lésions histologiques caractéristiques seront décrites ultérieurement.

La dégénérescence axonale rétrograde (lésion « *Dying back* »). Ce type de lésion est secondaire à un dysfonctionnement du corps cellulaire nerveux ou de l'axone lui-même. Elle débute dans les parties distales et progresse de façon centripète et rétrograde vers les corps cellulaires. Les fibres nerveuses les plus longues sont préférentiellement touchées et sont atteintes plus distalement. Si le processus causal se maintient, la dégénérescence se poursuit et va intéresser les fibres nerveuses de plus en plus courtes. Le mécanisme sous-jacent n'est pas complètement élucidé. Ce changement pathologique est aussi connu sous le nom de lésion « *dying back* ». Histologiquement, cette lésion ressemble à la dégénérescence Wallérienne.

Autres lésions axonales. Elles comprennent l'atrophie axonale, les lésions dystrophiques (accumulations d'éléments du cytosquelette, comme les microtubules ou les neurofilaments), les axones géants et les inclusions anormales. Elles ne seront pas développées ici.

Enfin, contrairement au système nerveux central, le système nerveux périphérique est capable de se régénérer. La réussite de cette régénérescence dépend de la distance qui sépare la lésion du corps cellulaire et de la réinnervation de l'organe cible. Elle a lieu si le corps cellulaire est intact et les enveloppes nerveuses conservées (souvent le cas lors de dégénérescence Wallérienne) à la vitesse de 1 mm/ jour [5 ; 23 ; 40 ; 57; 60 ; 61].

2 - La démyélinisation segmentaire

Les maladies affectant la production de l'enveloppe de myéline ou les cellules de Schwann, entraînent une perte de l'épaisseur de la couche de myéline entourant les axones ; ces derniers restant intacts. La perte de myéline est habituellement segmentaire et débute au niveau d'un noeud de Ranvier. Elle peut atteindre l'internoeud en entier ou seulement la région paranodale. En général, ce processus est aléatoire, affectant quelques cellules de Schwann et en épargnant d'autres. Une seule fibre nerveuse peut parfois être atteinte en de nombreux endroits. L'évolution va vers la mise à nu plus ou moins complète et sur une plus ou moins longue distance de l'axone. L'axone démyélinisé perd alors sa conduction saltatoire et la vitesse de conduction nerveuse chute. La démyélinisation sur plus d'un espace internodal entraîne un arrêt de la conduction [5 ; 21 ; 60].

3 - Autres lésions élémentaires : les lésions du tissu interstitiel.

Ces lésions touchent les tissus interstitiels : l'endonèvre, la périnèvre ou l'épinèvre. Il peut y avoir des altérations des vaisseaux sanguins (vasculite avec ou sans nécrose fibrinoïde), la présence de macrophages contenant des débris lipidiques, la présence d'autres cellules ou de dépôts anormaux (amyloïde, immunoglobulines ou cryoglobulines) dans l'endoneurium ou la prolifération excessive du tissu de soutien interstitiel.

La périneurium peut subir des transformations pathologiques variées, incluant une épaisseur anormale consécutive à une augmentation du diamètre des nerfs (accumulation intracytoplasmique de matériel anormal) comme cela se produit dans les maladies de stockage ou les intoxications [60].

La séparation entre lésions axonales et lésions démyélinisantes est souvent arbitraire, les lésions étant souvent mixtes. De plus une atteinte primitivement axonale peut devenir démyélinisante et inversement une atteinte d'abord démyélinisante provoque, si l'affection est chronique ou grave, une atteinte axonale. L'axone et la cellule de Schwann constituent une entité fonctionnelle à part entière [5].

E - Examens complémentaires et diagnostic

Le diagnostic de neuropathie est rarement fait à partir des seules données cliniques. Il faut alors utiliser des examens complémentaires plus précis. L'électromyographie et les analyses histologiques de biopsies nerveuses et musculaires, sont les outils les plus utiles lors d'affections du système nerveux périphérique. La combinaison de toutes ces données permet au clinicien de pouvoir diagnostiquer une neuropathie et de connaître son étiologie.

1 - Analyses complémentaires

- Les analyses biochimiques. Des dosages biochimiques, des tests spécifiques, des analyses de sang et d'urine complètes, sont rarement d'une grande aide dans le diagnostic des polyneuropathies. Néanmoins, ils sont essentiels dans le diagnostic des maladies métaboliques dans lesquelles les neuropathies peuvent être observées secondairement, comme le diabète sucré (glucose et fructosamines sanguins), l'hypothyroïdie (T4 basal et test de stimulation TSH) ou l'hypoglycémie (glucose sanguin, rapport insuline/glycémie).

- L'analyse du liquide céphalo-rachidien (LCR). L'analyse du LCR est aussi rarement utile mais peut montrer une dissociation albumino-cytologique chez les chiens atteints de polyradiculonévrite. Il s'agit d'une augmentation du taux de protéine sans augmentation du taux cellulaire. Dans ce cas, une ponction lombaire est préconisée car les lésions sont prédominantes dans la zone lombaire [63].

En seconde intention, si rien n'a été trouvé avec les analyses précédentes, une radio du thorax et de l'abdomen, ainsi qu'une échographie de l'abdomen peuvent être réalisés pour explorer un éventuel phénomène néoplasique [18].

Les examens électrophysiologiques et la biopsie nerveuse fasciculaire permettent, quant à eux, de confirmer la suspicion clinique. Ils précisent aussi la topographie des lésions, la prédominance distale ou proximale, le caractère moteur, sensitif ou mixte, la présence d'une atteinte sub-clinique et le type de lésion élémentaire. Ils sont spécifiques et permettent de différencier les trois types d'atteinte neuromusculaire (neuropathies, myopathies ou affections de la jonction neuromusculaire).

2 – Electromyogramme lors de dégénérescence axonale ou de démyélinisation.

Il doit être effectué de façon systématique et complète par un neurologue qui connaît l'historique clinique et a examiné, au préalable, l'animal. Le principe, la réalisation et l'interprétation de cet examen ont été décrits précédemment.

a – L'électromyogramme lors de dégénérescence axonale et de démyélinisation segmentaire.

Le tableau V indique les modifications de l'EMG qui subviennent lors des lésions élémentaires : dégénérescence axonale et démyélinisation.

Caractéristiques électromyographiques	Dégénérescence axonale	Démyélinisation segmentaire
Potentiels d'action musculaires	<ul style="list-style-type: none"> • Amplitude des potentiels évoqués musculaires d'autant plus réduite que la perte en unité motrice est importante. • De même l'amplitude des potentiels évoqués sensitifs distaux est nettement réduite proportionnellement à la perte des fibres sensitives. • Les potentiels d'action évoqués moteurs sont polyphasiques • Décrément possible 	<ul style="list-style-type: none"> • Dispersion temporelle des réponses évoquées motrices et sensitives • Bloc
Activité spontanée	<ul style="list-style-type: none"> • Activités d'insertion de l'électrode aiguille. • Présence de potentiels de fibrillation au repos, d'ondes positives lentes et de décharges complexes répétitives. 	<ul style="list-style-type: none"> • Absence de fibrillation au repos.

Tableau V : Principales modifications à l'électromyogramme pour les lésions nerveuses élémentaires (d'après [31])

b – L'électroneurogramme lors de dégénérescence axonale et de démyélinisation segmentaire.

Le tableau VI regroupe les modifications de l'électroneurogramme en fonction de la pathologie affectant le nerf.

	Dégénérescence axonale	Démyélinisation segmentaire
Caractéristiques des vitesses de conduction	<ul style="list-style-type: none"> • Vitesses de conduction nerveuse motrice et sensitive normales ou peu réduites, proportionnellement au degrés de dénervation et de la perte en fibre nerveuses de gros diamètre. 	<ul style="list-style-type: none"> • Vitesses de conduction nerveuse très ralenties. • Latences distales allongées.

Tableau VI : Principales modifications de la vitesse de conduction pour les lésions nerveuses élémentaires (d'après [31])

En conclusion, les modifications de l'EMG lors d' axonopathie sont un changement d'amplitude et de durée du PACM ainsi que la présence de potentiels anormaux. Lors d'une pathologie affectant la couche de myéline, la diminution de la vitesse de conduction est le signe le plus important. L'examen électromyographie est associé aux biopsies nerveuse et musculaire, réalisées lors de la même anesthésie.

3 - Biopsies musculaires et nerveuses.

a- La biopsie nerveuse fasciculaire.

- Principe et réalisation d'une biopsie nerveuse.

L'indication de la biopsie nerveuse concerne les patients qui présentent une neuropathie qui a été confirmée par des examens cliniques et électromyographiques. La biopsie nerveuse peut entraîner, rarement, des déficits neurologiques et des séquelles douloureuses. Cela doit être su avant de pratiquer cet examen.

Les nerfs périphériques peuvent être prélevés en de nombreux endroits du corps. Le lieu approprié est déterminé par l'examen neurologique et les résultats de l'EMG.

Les sites suivants sont utilisables :

- nerfs sensitifs : radial cutané latéral, radial cutané médial, saphène, fibulaire superficiel,
- nerfs mixtes : ulnaire, tibial,
- racines nerveuses : lombaires crânielles,
- plexus : brachial.

Le nerf fibulaire commun est un site satisfaisant de prélèvement. Il s'agit d'un nerf mixte avec des fibres motrices innervant les muscles fléchisseurs du jarret et les extenseurs des doigts. Il est relativement épais et ses fascicules sont bien visibles.

Le nerf est localisé et individualisé. Il est ensuite sectionné dans sa partie proximale, sur un bon centimètre, aux ciseaux pointus ou à la lame de 11, sans dépasser le tiers de son diamètre. Le bout distal est coupé puis enlevé. Il est maintenu dans son orientation longitudinale pendant sa fixation.

L'activité de l'animal doit être limitée lors de la période post opératoire immédiate [12 ; 21 ; 63].

- L'interprétation et les lésions visibles

Le prélèvement est alors traité de différentes manières selon l'analyse que l'on souhaite. La fixation se fait au formol pour un examen au microscope optique ou au glutaraldéhyde pour un examen au microscope électronique.

Sur les coupes transversales sont visualisés les axones et les gaines de myéline. La coloration histologique de routine permet une approche globale du nerf : perte de myéline, dégénérescence axonale ou autre grosse anomalie. Les colorations des prélèvements, fixés au glutaraldéhyde permettent, sur des coupes transversales semi-fine de 1 à 2 μm , une évaluation morphométrique qui sera comparée aux valeurs normales :

- la relation entre le diamètre axonal et le nombre de couche de myéline est linéaire et peut être quantifié à l'aide d'un microscope électronique.
- le ratio g, ou ratio diamètre axonal/diamètre total, est utilisé pour évaluer la sévérité des lésions de démyélinisation. [21 ; 60].

La technique de peignage met en évidence les démyélinisations segmentaires. Cet examen est peu sensible dans la mesure où il confirme les découvertes électrophysiologiques par des données morphologiques mais rarement étiologiques. L'objectif de l'analyse

quantitative des fibres peignées est de quantifier la distance internodale sur une seule fibre nerveuse [60]. La figure 15 montre schématiquement les lésions visibles sur des nerfs peignés.

Les lésions lors de dégénérescence axonale. Les débris résultant de la dégénérescence des fibres nerveuses sont de forme ovoïde globulaire, situés le long des axones, avec des phagocytes. Ce phénomène est schématisé en (7) et (8) sur la figure 15. On observe une prolifération concomitante de cellules de Schwann formant un amas cytoplasmique [60].

Les lésions lors de démyélinisation. Ce phénomène s'observe sur les préparations de nerfs peignés. La démyélinisation débute au niveau d'un noeud de Ranvier (Figure 15 : (2) et (3)). Les formes ovoïdes de myéline sont moins importantes que ceux provenant de la dégénérescence axonale. Lors d'une remyélinisation, on observe des internoeuds intercalés courts (Figure 15 (5)). Sur les coupes transversales, les axones qui ont subi une remyélinisation ont une couche anormalement fine de myéline. Dans les maladies chroniques, la prolifération de cellules de Schwann autour de l'axone démyélinisé est appelée « bulbe d'oignon » [21].

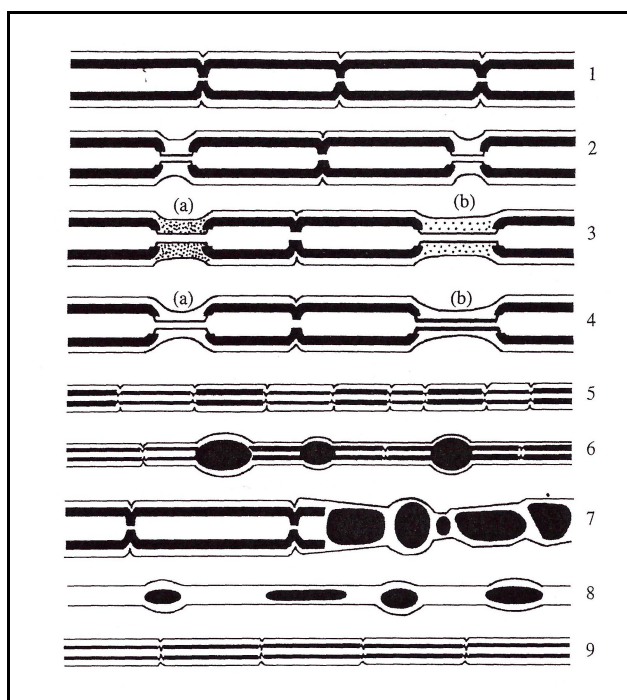


Figure 15 : Schéma de fibres nerveuses obtenues par peignage et lésions (d'après [60])

- (1) Fibre myélinisée normale.
- (2 et 3) Début de démyélinisation segmentaire, visible tout d'abord aux noeuds de Ranvier. Démyélinisation segmentaire progressive, le cytoplasme des cellules de Schwann contient d'abondant débris de myéline, plus abondant en (a) qu'en (b) car la lésion est plus récente.
- (4) Étape de remyélinisation. Plus avancée en (b) qu'en (a) car la couche de myéline est plus épaisse.
- (5) Remyélinisation d'une fibre complètement démyélinisée. Espaces internodaux courts et irréguliers avec une épaisseur variable de myéline.
- (6) Durant la remyélinisation, la myéline prolifère excessivement dans certaines zones, donnant des formes ovoïdes.
- (7) Lésions axonales aiguës. Destruction de l'axone et de la myéline, donnant des images ovoïdes.
- (8) Lésions axonales anciennes. Persistance de la membrane basale des cellules de Schwann et de quelques débris axonaux et myéliniques.
- (9) Régénérescence axonale, espaces internodaux réguliers.

La biopsie nerveuse, qui permet de compléter les analyses électromyographiques, est toujours couplée à la biopsie musculaire, que nous allons développer par la suite.

b - La biopsie musculaire.

- Principe et réalisation d'une biopsie musculaire

L'examen histologique du muscle est important dans les neuropathies et possède de nombreuses indications. Il permet de distinguer une atteinte primitivement musculaire d'une lésion du motoneurone périphérique d'une lésion de la jonction neuromusculaire.

Le muscle à biopsier est un muscle récemment atteint lors d'évolution progressive multifocale ou généralisée. En effet, il montrera la phase active de la maladie, qui est la plus importante pour le diagnostic. Un muscle atteint chroniquement ne comporte que des lésions dégénératives non spécifiques : fibrose et infiltration lipidique. Il doit, en outre, être le plus facile d'accès, situé à distance du tronc vasculo-nerveux et suffisamment important afin de minimiser le dommage fonctionnel dû au prélèvement. Lorsque l'atteinte est localisée, le problème ne se pose pas. Lorsque la distinction entre neuropathie et myopathie n'est pas évidente cliniquement, il est intéressant de faire une biopsie fasciculaire de nerf et de muscle innervé par celui-ci. Dans tous les cas, l'idéal est de prélever deux muscles différents. Les prélèvements sont réalisés sur la face controlatérale de celle utilisée pour l'EMG, afin d'éviter les artéfacts d'insertion d'aiguille [21 ; 27].

Le muscle est disséqué dans le sens des fibres musculaires. La pièce de muscle à prélever doit être un parallélépipède de 10x10x5 mm, au minimum. Il est important que le muscle soit fixé en extension entre deux pinces afin d'éviter les artéfacts de lecture. Si le risque anesthésique est trop grand, il est possible de recourir à une aiguille à biopsie musculaire, la qualité du prélèvement étant cependant moins bonne [27].

- Interprétation et principales lésions visibles lors de neuropathie.

Deux méthodes de coloration sont applicables : une coloration à l'aide d'hématoxyline, d'éosine et de gomori trichrome après fixation du muscle et inclusion en bloc de paraffine ou une coloration sur coupe congelée. Cette dernière apporte à elle seule la plupart des éléments nécessaires au diagnostic.

Une appréciation qualitative (fibres de taille régulière ou variation importante, contours réguliers ou anguleux, présence de fibre à noyaux interne et degrés de maturité du muscle) et quantitative du muscle permettent d'établir le diagnostic [27].

Il existe différents types de fibres musculaires classées en fonction de leur métabolisme (oxydatif, aérobie ou anaérobie) ou de la coloration histochimique à l'ATPase.

Nous ne décrivons que les principales lésions touchant les muscles lors de neuropathie. La biopsie musculaire peut permettre de confirmer un processus de type dénervation/réinnervation par l'observation de fibres musculaires atrophiques anguleuses et la présence de regroupements topographiques de fibres de même type oxydatif [12].

L'atrophie angulaire. Après atrophie, les fibres musculaires dénervées développent une forme caractéristique en angle. La perte d'une seule fibre nerveuse entraîne une atrophie angulaire dispersée à travers différents faisceaux musculaires. Celle correspond à la distribution normale des fibres nerveuses composant une unité motrice.

L'atrophie par petits groupes. Avec une perte progressive de fibres nerveuses, les fibres anguleuses deviennent de plus en plus fréquentes et tendent à se présenter en petits groupes. Les myofibrilles saines compensent en s'hypertrophiant, donnant une variété importante de tailles de fibres.

Le regroupement de fibres de même type. Les fibres dénervées peuvent être réinnervées par les branches collatérales des unités motrices saines. Le type individuel de myofibrilles est conditionné par le type de motoneurone qui l'innerve. Ainsi, une fibre réinnervée acquiert les caractéristiques de la nouvelle unité motrice. De nombreuses fibres adjacentes peuvent alors être recrutées par une même unité motrice. On observe alors une perte du motif de mosaïque musculaire normal et un regroupement de fibre de même type. Ceci est une indication de maladie chronique, avec dénervation et réinnervation [21].

En conclusion, si une biopsie nerveuse permet de confirmer les lésions présentes lors de l'EMG et d'orienter vers une étiologie, elle doit aussi être couplée à une biopsie musculaire.

4 – Les techniques récentes d'exploration du SNP chez l'Homme.

Chez l'Homme, des études récentes ont démontré que l'utilisation de la résonance magnétique pouvait permettre d'identifier les anomalies des nerfs périphériques et les altérations secondaires dans les muscles squelettiques. Elle permet d'identifier les dommages axonaux ou, plus précisément, les sites de lésions (là où la vitesse de conduction n'est pas applicable). L'utilisation de produits de contraste peut être utilisé pour détecter les mécanismes physiopathologiques, comme une infiltration de macrophages. Son innocuité peut rendre intéressant son usage pour compléter le diagnostic différentiel des neuropathies. Néanmoins son coût et sa disponibilité dans le milieu vétérinaire sont des facteurs limitants [35].

Ainsi lors de suspicion clinique de neuropathie périphérique, l'électromyogramme est l'examen complémentaire de choix. Il permet de déterminer la pathologie sous-jacente (dégénérescence axonale ou démyélinisation) et éventuellement l'étiologie. Les résultats seront confirmés par les biopsies nerveuses et musculaires réalisées lors de la même anesthésie. L'application d'une telle approche augmentera le taux de diagnostic.

Un grand nombre de neuropathies périphériques décrites chez l'animal sont des publications de cas isolés et d'étiologies mal définies. Cependant, l'ensemble des neuropathies périphériques que l'on trouve chez l'Homme, qu'il s'agisse d'affections congénitales ou héréditaires, métaboliques, toxiques, immunologiques, néoplasiques ou traumatiques, se retrouve chez l'animal chez qui les neuropathies d'origine traumatique (non abordées dans ce manuscrit) sont les plus fréquemment rencontrées [63]. La seconde partie de cette thèse s'intéressera aux polyneuropathies périphériques canines et aux affections héréditaires du SNP de l'Homme. Il s'agit en premier lieu de la maladie de Charcot, affection très similaire à la polyneuropathie héréditaire du Léonberg.

PARTIE 2 :

Etude spéciale des polyneuropathies périphériques
canines et humaines.

I - Les polyneuropathies périphériques canines.

Les symptômes des polyneuropathies ne sont pas spécifiques d'une affection donnée. Il ne sont parfois même pas spécifiques de l'atteinte nerveuse, comme nous l'avons vu dans la partie précédente. Néanmoins pour certaines affections, notamment les troubles métaboliques, s'ajoutent d'autres signes cliniques que nous pouvons détecter lors de l'examen. Le diagnostic différentiel des PNP canine regroupe deux types de pathologies : une composante majoritairement dégénérative et une autre inflammatoire du nerf. Le tableau VII en indique les principales étiologies.

Dégénératives	Héréditaires	<i>Polyneuropathies héréditaires</i>	Polyneuropathie sensi-motrice distale
			Polyneuropathie associée à la myéline
		<i>Maladies de surcharge</i>	Céroïde lipofuscinose
			Fucosidose
			Glycogénose
			Gangliosidose
	Leucodystrophie à cellules globoïdes		
	Acquises	<i>Métaboliques</i>	Hypothyroïdie
			Diabète sucré
		<i>Toxiques</i>	Organophosphorés, carbamates
			Métaux lourds
	Médicaments		
	Plantes, mycotoxines		
		<i>Syndromes paranéoplasiques</i>	Insulinome
Mixtes		Tumeurs malignes	
Inflammatoires	<i>Parasitaires</i>	Toxoplasmose	
		Néosporose	
	<i>Idiopathiques</i>	Polyradiculonévrite chronique	

Tableau VII : Etiologies possibles d'une polyneuropathie chronique chez un chien.

A – Maladies héréditaires du Chien.

La liste des affections héréditaires et congénitales est très longue, nous citons les principales. Elles ont une incidence importante et, la consanguinité aidant, elles peuvent constituer un véritable problème dans certaines races. Les neuropathies de surcharge sont traitées plus tard.

1 – Les polyneuropathies héréditaires

a – La paralysie laryngée.

La paralysie laryngée résulte d'une atrophie neurogène des muscles propres au larynx, qui entraîne un défaut d'abduction des cartilages arythénoïdes lors de la phase inspiratoire. Il en existe deux formes : une forme congénitale et une forme acquise.

Les symptômes. Les signes cliniques sont ceux d'une obstruction des voies aériennes supérieures. Les symptômes sont :

- une détresse respiratoire pouvant être entrecoupée d'épisodes de cyanose et pouvant conduire à une syncope,
- une intolérance à l'exercice,
- une respiration ronflante et sifflante,
- des épisodes de toux, crachotement, raclements lors de la prise de repas ou de liquide et lors de l'exercice,
- une modification de l'aboïement.

Dans les formes acquises, l'évolution est plus lente.

Le diagnostic. L'examen clinique n'apportant que des suspicions, le diagnostic définitif nécessite des examens complémentaires. L'examen de choix est la laryngoscopie, qui permet de visualiser directement sous anesthésie, les mouvements des cartilages arythénoïdes, ainsi que leur éventuelle inflammation. On observe un défaut d'abduction d'un ou de deux cartilage. Une électromyographie permet de préciser l'état de dénervation du larynx et est intéressante lors d'autres signes de polyneuropathie (MNP postérieur). Certains auteurs recommandent de l'effectuer systématiquement en routine [29]. Un dosage d'hormone thyroïdienne peut être réalisé lorsque d'autres signes d'hypothyroïdie sont observés, mais n'est cependant pas effectué en routine. De plus, une radiographie du thorax peut mettre en évidence une masse ou une autre cause d'obstruction du larynx, ainsi que l'hypertension pulmonaire, conséquence de la paralysie [29].

L'étiologie et la pathogénie. La paralysie laryngée la plus commune est acquise et idiopathique. La forme acquise est plus fréquente que la forme congénitale. La forme héréditaire ou congénitale a été décrite chez le Husky, le Dalmatien, le Bull Terrier, le Danois et le Bouvier des Flandres. Dans cette dernière race, une transmission autosomique dominante est cliniquement admise. Les symptômes débutent dans cette forme de 3 mois à 4 ans. On observe une atteinte prédominante pour les mâles. L'étiologie n'est pas connue. On observe une atrophie neurogène des muscles intrinsèques du larynx et des lésions nerveuses axonales dégénératives, avec une augmentation du tissu conjonctif endoneural et du nombre de cellules de Schwann dans les nerfs récurrents laryngés. Les lésions suggèrent une lésion neuronale primaire [39]. La forme acquise peut atteindre toutes les races de chiens. Cependant, les animaux de grande et moyenne taille, ainsi que les mâles, sont le plus souvent touchés. Les symptômes commencent en général à partir de 4 ans et le diagnostic est réalisé vers 8 ans. Il convient alors de rechercher une cause traumatique du nerf récurrent qui peut être d'origine neurologique, inflammatoire, néoplasique ou métabolique.

Le traitement. Le traitement est chirurgical. Il consiste en une laryngoplastie par la technique de latéralisation uni ou bilatérale des cartilages arythénoïdes ; technique la plus employée actuellement. Les rares complications à court terme sont une éventuelle collection séro-hémorragique sur le site opératoire ainsi qu'une toux persistante ou une dysphagie lors

de prise de boisson ou d'aliment. A long terme, aucun cas de pneumonie par aspiration n'est rapporté, sauf lors de latéralisation bilatérale. La restauration de la fonction respiratoire est obtenue dans 89 à 100% des cas [29].

b – La polyneuropathie du Léonberg

Cette maladie héréditaire est traitée dans la partie 3.

c – La polyneuropathie de l'Alaskan Malamute

Les symptômes. Ils commencent à partir de 10 mois par une tétraparésie progressive (membres postérieurs > membres thoraciques), une atrophie des muscles distaux, une hyperesthésie paraspinale et une parésie.

Le diagnostic. Les anomalies vues sur l'EMG sont des potentiels de fibrillations, des ondes positives lentes, et des potentiels spontanés. Les potentiels d'action composés musculaires sont d'amplitude diminuée.

L'étiologie et la pathogénie. Un mode de transmission autosomique récessif est suspecté. On observe une dégénérescence axonale et une perte des fibres nerveuses dans les parties distales du nerf, ainsi qu'une perte focale ou diffuse de myéline. Les mécanismes pathogéniques suspectés sont une toxicité primaire du corps des cellules nerveuses, des anomalies de cellules de Schwann, un changement primitif axonal ou une anomalie des flux axonaux [9 ; 17].

d – La maladie du Doberman dansant

Les symptômes. Le Pincher et le Doberman sont atteints par cette maladie héréditaire de transmission supposée autosomique récessive. De 6 mois à 7 ans, une flexion progressive des membres postérieurs entraîne une préférence de l'animal à la position assise, qui évolue en tétraparésie. L'animal tient un de ses membres postérieurs levé et le secoue sans arrêt.

L'étiologie et la pathogénie. Il s'agit d'une nécrose axonale et de changements dans les nerfs mixtes, sensitifs et sympathiques (tibia principalement), avec une composante myopathique. Elle est accompagnée de démyélinisation et d'anomalies myopathiques [17 ; 39].

e – La neuropathie familiale du Berger Allemand

Les symptômes. Cette neuropathie, qui atteint les chiens de 9 à 10 ans, se caractérise cliniquement par une paraparésie, progressant en tétra parésie, une atrophie des muscles des postérieurs, une hyporéflexie et une augmentation du taux sérique des créatine kinase.

L'étiologie et la pathogénie. On observe une perte de fibres myélinisée, des axones avec une épaisseur de myéline réduite et une dégénérescence axonale (axonopathie par dégénérescence de type « *Dying back* ») [17].

f – La polyneuropathie distale symétrique du Grand Danois

Les symptômes spécifiques. Dès l'âge de 1 à 5 ans, les symptômes apparaissent. Ce sont une paraparésie évoluant en tétra parésie, une atrophie des muscles masticateurs et des membres distaux.

L'étiologie et la pathogénie. Le mode de transmission est encore inconnu. On observe une dégénérescence et une perte des fibres nerveuses myélinisées dans les membres et le nerf laryngé [17].

g – La polyneuropathie distale du Rottweiler

Les symptômes. Il s'agit d'une neuropathie sensitivo-motrice, progressant lentement en une tétra parésie, avec une hyporéflexie, une hypotonie et une atrophie des muscles appendiculaires.

L'étiologie et pathogénie. Les lésions pathologiques sont une perte des fibres myélinisées, une nécrose axonale et une perte des neurofilaments, dans les nerfs périphériques sensitifs et moteurs, plus sévère dans ces derniers. Le mode de transmission n'est pas connu [8 ; 17].

h – La neuropathie congénitale par hypomyélinisation du Golden Retriever

Les symptômes. Atteints dès l'âge de sept semaines, les chiots ont une démarche en saut de lapin, les membres postérieurs ramassés et une hyporéflexie.

L'étiologie et la pathogénie. On observe une réduction des axones myélinisés et la couche de myéline est anormalement fine. Ces lésions sont réversibles [17].

i – La neuropathie hypertrophique du Mastiff Tibétain

Les symptômes. Ils sont d'apparition rapide (7 à 10 semaines) avec une faiblesse généralisée, une hypotonie et une dysphonie.

L'étiologie et la pathogénie. La transmission de cette maladie, qui se retrouve surtout aux Etats-Unis, est autosomique récessive. On observe une diminution de la densité des fibres myélinisées dans le système nerveux périphérique, une démyélinisation très répandue, une discrète dégénérescence axonale et une accumulation de filaments dans les cellules de Schwann [17].

j – L'axonopathie progressive du Boxer

Les symptômes. La maladie touche à la fois le SNC et le SNP mais les lésions du SNC sont spécifiques [39]. Une ataxie progressive, une parésie des membres postérieurs évoluant vers les membres thoraciques, une proprioception et des réflexes absents, une atrophie musculaire et des signes discrets d'atteinte cérébelleuse sont les symptômes qui touchent les Boxers à partir de 2 mois.

L'étiologie et la pathogénie. On observe sur les biopsies nerveuses : des anomalies de la myéline dans les racines nerveuses ainsi qu'une dégénérescence/régénérescence axonale

dans les nerfs distaux, des anomalies dans les funiculis ventraux et latéraux de la corde spinale, un gonflement axonal et une accumulation de neurofilaments. La transmission de cette maladie est suspectée autosomique récessive [17].

k – La neuropathie axonale géante du Berger Allemand

Les symptômes. Ce sont ceux d'une polyneuropathie périphérique : paraparésie puis tétraparésie, hyporéflexie, atrophie distale, perte d'aboiement et megaoesophage. Ils apparaissent chez les chiens âgés de 14 à 16 mois, sont progressifs et prédominent au niveau du train arrière [39].

L'étiologie et la pathogénie. Les lésions observables sont la perte de fibres myélinisées, la présence d'axones gonflés focalement, contenant des neurofilaments. Des anomalies sont également visibles dans le système nerveux périphérique. Les lésions histologiques sont typiques. La transmission de cette maladie héréditaire rare se fait selon un mode autosomique récessif [17].

2 - Les maladies de surcharge.

Les maladies de surcharge constituent un groupe hétérogène d'affections, caractérisées par l'accumulation d'un produit du métabolisme cellulaire dans le cytoplasme des cellules atteintes. Il s'agit d'affections multisystémiques mais les premiers symptômes et les plus importants sont les symptômes nerveux. L'accumulation intracellulaire de la substance résulte d'un déficit enzymatique, empêchant sa dégradation ou sa transformation. Ces maladies sont rares. Le déficit enzymatique a généralement pour origine la mutation d'un seul gène et la transmission est autosomique récessive pour les maladies dont le déterminisme génétique est établi. D'une façon générale, les signes cliniques apparaissent très tôt et reflètent la présence de lésions diffuses. Les signes cliniques étant très peu spécifiques, le diagnostic repose sur les examens de laboratoire : histologie et biochimie (pour caractériser la substance accumulée et l'activité de l'enzyme déficiente). Ces maladies sont nombreuses. Nous n'indiquerons ici que les principales, qui sont nécessaires au diagnostic différentiel des polyneuropathies.

a – La céréoïde lipofuscinose [33]

Les symptômes. Les symptômes de la céréoïde lipofuscinose dépendent de la forme. Il existe une classification clinique en fonction de l'âge d'apparition et de l'évolution des symptômes, comme indiquée dans le tableau VIII.

Classification clinique	Age du début des symptômes	Races Atteintes	Symptômes
Forme prépubertaire	6 mois	Dalmatiens	Amaurose, convulsion, atrophie cérébrale, changement de comportement
Jeune adulte d'évolution aigue	12 à 20 mois	Setter anglais Border collie Golden Berger australien Saluki Chihuahua	Amaurose, convulsion, atrophie cérébrale, changement de comportement, accumulation de sous-unité c
Adulte	2 à 8 ans	Terrier tibétain Dachshund Cocker spaniel Schnauzer miniature Corgi	Amaurose, convulsion, atrophie cérébrale, changement de comportement, dégénérescence rétinienne

Tableau VIII : Classification et caractéristiques clinique de la lipofuscinose céréoïde chez la chien. (D'après [33])

Le diagnostic. Le diagnostic, avant tout clinique, est confirmé avec certitude par une biopsie cérébrale. Cette biopsie, réalisée sous anesthésie générale, est relativement aisée et sûre à réaliser, sans les inconvénients éthiques présents chez l'homme. En dépit de cela, les propriétaires d'animaux sont peu enclins à cet examen. Une biopsie cutanée est alors nécessaire et l'on observe des cytosomes caractéristiques au microscope électronique.

L'étiologie et la pathogénie. Cette maladie héréditaire se transmet selon un mode autosomique récessif. Elle est caractérisée par l'accumulation d'un pigment similaire à la lipofuscine et la céréoïde, dans les neurones et les autres cellules de l'organisme. Le constituant majeur de ce pigment est une protéine transporteuse de lipides (lipid-binding protéine), qui est un composant de l'ATP-synthétase mitochondrial.

b – La fucosidose.

Les symptômes. Les signes cliniques apparaissent entre six mois et trois ans. Les chiots souffrent d'un retard dans les comportements acquis. On note une ataxie, une incoordination, une amaurose et éventuellement un nystagmus et d'autres signes du déficit des nerfs crâniens.

Le diagnostic. Les examens de laboratoires montrent la présence de vacuoles dans le cytoplasme des lymphocytes, l'élargissement de certains nerfs ou racines nerveuses et une cellularité élevée du LCR. L'activité enzymatique de la α -L-fucosidase peut être évaluée sur les leucocytes et les fibroblastes cutanés.

L'étiologie et la pathogénie. Elle est due à un déficit en α -L-fucosidase qui conduit à l'accumulation de glycoasparagine. Le mode de transmission est autosomique récessif.

Le traitement. Le pronostic est réservé à grave en fonction de l'évolution de la maladie. Il n'existe pas de traitement efficace [17].

c – La glycogénose

Les glycogénoses sont caractérisées par une accumulation de glycogène. Il existe différents types de glycogénose : de type I a, II, III, IV et VII, qui sont regroupés dans le tableau IX.

	Type I a	Type II	Type III	Type VII
Espèce touchée	Bichons maltais	Spitz	Berger allemand Akita	Springer spaniel Cocker américain
Enzyme déficiente	Glucose-6-phosphatase	Alpha glucosidase	Amylo-1,6-glucosidase	Phosphofructokinase
Signes cliniques	Retard de croissance, difficultés de déplacement, baisse de la vigilance	A partir de 6 mois : faiblesse musculaire, mégaoesophage, modification de voix	Faiblesse et intolérance à l'effort à partir de 2 mois.	Anémie hémolytique accompagnée d'hémoglobinurie, faiblesses musculaires ou crampes.
Diagnostic	Activité enzymatique inférieure à 10% dans foie	Histologie Evolue rapidement vers la mort	Histologie	Histologie

Tableau IX : Les différents types de glycogénoses (d'après [17]).

d – La gangliosidose

Les symptômes. On observe des signes d'atteinte diffuse : ataxie et tremblements suivi de parésie. Une amaurose, accompagnée de troubles du comportement et de crises convulsives, est également décrite. Ces troubles neurologiques sont associés à des déformations squelettiques.

Le diagnostic. Il repose sur la caractérisation du produit qui s'accumule et l'évaluation des différentes enzymes citées (mesurée sur des fibroblastes, des biopsies hépatiques, et des leucocytes).

L'étiologie et la pathogénie. Elle se traduit par une accumulation de gangliosides et de glycolipides dans les neurones, les cellules gliales, les ganglions du SNP et plus rarement dans les nerfs périphériques [17].

e – La leucodystrophie à cellules globoïdes [17 ; 39]

Les symptômes. On observe chez les chiens de 3 à 6 mois une parésie et une ataxie du train postérieur, accompagnées de tremblement et d'hypermétrie. Plus tardivement, les animaux présentent une amaurose et un nystagmus, du au dysfonctionnement cérébral.

Le diagnostic. La biopsie de nerf permet le diagnostic. On observe des lésions de démyélinisation diffuse avec une dégénérescence axonale et une accumulation de cellules globoïdes typiques.

L'étiologie et la pathogénie. Il s'agit d'une galactocérébrosidose, caractérisée par un déficit en béta-galactocérébrosidase. Elle est héréditaire chez le Cairn Terrier et le West Highland White Terrier et sporadique chez le Beagle, le Caniche, le Basset Hound et le Setter Irlandais. La transmission est de type autosomique récessif [17 ; 39].

B – Maladies acquises

1 – Les maladies métaboliques

a – L'hypothyroïdie

Les symptômes. L'hypothyroïdie primaire se caractérise par une léthargie, un surpoids, une alopecie symétrique, une bradycardie et une grande fatigabilité. Il existe quatre syndromes affectant les nerfs périphériques lors d'hypothyroïdie : une mononeuropathie ou polyneuropathie périphérique, un syndrome vestibulaire périphérique, une paralysie laryngée et un mégaoesophage. Les animaux sont atteints à l'âge adulte, sans prédisposition de sexe, préférentiellement chez les moyennes et grandes races. La maladie est progressive (signes fluctuants) et l'atteinte neurologique touche environ 2% des chiens hypothyroïdiens. Les signes neuromusculaires sont une boiterie intermittente ou persistante d'un membre thoracique ou pelvien ou une douleur musculaire à la palpation. Ils progressent généralement d'un simple état de faiblesse à une tétraparésie non ambulatoire en 4 à 6 semaines. Les nerfs crâniens V et VII peuvent être lésés. Une myopathie est souvent subclinique, elle devient plus prononcée lors d'association avec une deuxième dysendocrinie.

Le diagnostic. Le diagnostic définitif de l'hypothyroïdie s'effectue à l'aide de tests spécifiques hormonaux (tyroxémie, test de stimulation à la TSH ou à la TRH [TRH](#)). L'EMG est anormal dans la plupart des cas. On observe des signes de dénervation, des décharges complexes répétitives lors de myopathie, un ralentissement des vitesses de conduction et une diminution de l'amplitude des PACM. Des anomalies de l'EMG sont fréquentes chez les chiens sans signes cliniques. Les examens histologiques nerveux et musculaires montrent des zones de démyélinisation/remyélinisation, des lésions de dégénérescence axonale, une atrophie de dénervation et des images de myopathie.

L'étiologie et la pathogénie. Les lésions nerveuses sont en relation avec le métabolisme glucidique et lipidique. Les hormones thyroïdiennes stimulent la synthèse d'ATP. Un déficit en tyroxine engendre une diminution de la quantité d'ATP dans les cellules, une baisse de l'activité des Na-K ATPases et une altération du transport axonal.

Le traitement. Les signes cliniques s'améliorent et on obtient une résolution complète en 1 à 2 mois de traitement. Il consiste en une administration de levothyroxine (LEVOTHYROXND à 0,02 à 0,04 mg/kg). Le pronostic est moins favorable en cas d'association neuropathie-myopathie [20].

b – Le diabète sucré

Les symptômes. Les symptômes spécifiques du diabète sont : une polyuro-polydipsie , une polyphagie, un amaigrissement, ainsi que des signes de complication éventuels (cataracte, acidocétose, infection, ou pancréatite). A ce titre, l'atteinte neuromusculaire est une complication.

Les signes d'atteinte neurologique lors de diabète sont une paraparésie symétrique, avec une ataxie, un déficit proprioceptif et une diminution des réflexes courts, d'une sévérité plus importante sur les membres postérieurs. Les membres thoraciques peuvent être touchés dans les cas sévères. En général, il n'y a pas d'atteinte des nerfs crâniens.

Le diagnostic. Le diabète est relativement aisé à mettre en évidence : hyperglycémie sanguine, glucosurie, fructosamines sanguines augmentées. Les lésions histologiques et les anomalies électromyographiques précèdent l'apparition des signes cliniques, qui mettent plusieurs années à se manifester. Lors de l'EMG, on observe des potentiels de fibrillation, des ondes positives lentes, un activité d'insertion augmentée ou diminuée, des potentiels de fasciculation, des décharges complexes répétitives, une diminution de l'amplitude du PACM et de la vitesse de conduction. Pour un membre donné, l'atteinte distale est plus grave que l'atteinte proximale. L'histologie, musculaire et nerveuse, révèle des lésions de dénervation, de démyélinisation segmentaire et de dégénérescence axonale. Les nerfs subissent une démyélinisation et une remyélinisation répétée.

L'étiologie et la pathogénie. Il s'agit d'une polyneuropathie dégénérative, responsable d'une perte progressive en neurones sensitifs et moteurs. Les lésions nerveuses sont secondaires aux désordres métaboliques lors d'hyperglycémie. Ils entraînent des anomalies de transport axonal, l'accumulation de polyols et des anomalies de conduction nerveuse.

Le traitement. Le traitement consiste à contrôler la glycémie à l'aide d'injection d'insuline. La récupération peut être partielle ou complète, mais elle est limitée par la présence de lésions irréversibles dans le tissu nerveux. Les symptômes régressent néanmoins quelques mois après la mise en place de l'insulinothérapie. Dans le cadre d'un syndrome paranéoplasique, des troubles neurologiques associés à un hyperinsulinisme endogène d'origine tumorale ont été décrits [5 ; 20].

Ainsi l'hypothyroïdie et le diabète sucré sont des dysendocrinies qui peuvent engendrer secondairement une neuropathie. La maladie de Cushing ou hypercorticisme entraîne, quant à elle, une myopathie. Une neuropathie associée est cependant possible dans certains cas [12].

2 – Les maladies toxiques.

a – Les agents toxiques.

De nombreuses substances ont une neurotoxicité périphérique, surtout quand elles sont administrées au long cours (Tableau X). Certaines perturbent ou bloquent le mécanisme de la formation, de la conduction ou de la transmission de l'influx nerveux, d'autres sont

responsables d'une dégénérescence neuronale. Nous allons développer cette dernière toxicité [5].

Produits chimiques industriels	Métaux lourds	Médicaments	Autres
Acide dichlorophénoxyacétique Acrylamide Carbone disulfide Chlorophénolane Di-isopropyl fluorophosphate Essence Lindane Méthylbromure Méthylbutylcétone Monoxyde de carbone N-héxane Organophosphorés Pentachlorophénolate Polychlorinated biphenyls Pyréthrine et pyréthriinoïdes Tétrachlorure de carbone Tri-ortho-crésyl phosphate Trichloréthylène Zinc pyridinethione	Arsenic Mercure Or Plomb Thallium	Ampicilline Cloquinol Chloramphénicol Diphénylhydantoïne Disulfirame Erythromycine Isoniazide Nitrofurantoïne Tétracycline Thalidomide Vinblastine Vincristine	Plantes et mycotoxines

Tableau X : Agents chimiques responsables de neuropathies (d'après [5])

b – Les médicaments : exemple de la vincristine [18]

La vincristine est de plus en plus utilisée en milieu vétérinaire pour le traitement des lymphomes ou de la leucémie. La toxicité chez l'animal est moins importante que chez l'Homme.

Les symptômes. Le temps d'apparition des symptômes est variable et la toxicité peut être aiguë avec une démarche ataxique ou un effondrement intermittent des postérieurs. Les réactions posturales et les réflexes sont diminués sur les postérieurs.

Le diagnostic. Le diagnostic comprend un historique de thérapeutique à la vincristine. L'examen électromyographique montre une activité spontanée musculaire qui est un signe de dénervation. L'atteinte distale est plus sévère. Les potentiels d'action composés musculaires ont aussi une amplitude diminuée. Ils peuvent être polyphasiques ou dispersés temporellement. L'histologie révèle des lésions sévères de dégénérescence axonale, de perte de myéline et de fibrose endoneuriale, ainsi qu'une perte de microtubule et de neurofilaments.

Le traitement. Il consiste en la diminution de la dose, mais il n'existe pas de thérapeutique spécifique.

Il existe d'autres intoxications, d'évolution plus aiguë ou touchant la transmission de l'influx nerveux, non développées ici. Par exemple, la paralysie à tique, qui est due à une neurotoxine sécrétée par les tiques femelles et qui bloque la transmission neuromusculaire [6].

3 – Les syndromes paranéoplasiques [10 ; 18 ; 32]

a – L'insulinôme.

Les symptômes. Il s'agit du syndrome paranéoplasique le plus documenté chez l'animal, bien qu'une poignée de cas seulement ait été étudiée. Les signes cliniques les plus connus sont ceux marquant une atteinte du système nerveux central : désorientation, démence, amaurose, convulsion et coma. Les signes nerveux périphériques peuvent parfois éclipser les signes centraux.

Le diagnostic. Le diagnostic de confirmation de l'insulinôme est réalisé par des dosages d'insuline, lors d'hypoglycémie. Histologiquement, la plupart des cas sont caractérisés par une perte axonale de la partie distale des nerfs moteurs. Les anomalies des nerfs sensitifs sont moins importantes, néanmoins l'atteinte est mixte.

L'étiologie et la pathogénie. Lors d'adénocarcinome des cellules β du pancréas, ou insulinôme, la sécrétion non régulée d'insuline entraîne une importante hypoglycémie. La pathogénie des lésions nerveuses périphériques n'est pas claire. Les théories incluent une toxicité de l'insuline, une altération du métabolisme due à une hypoglycémie prolongée ou des facteurs immunitaires.

Le traitement. On observe une amélioration des signes lors de traitement de la tumeur chez le chien et l'Homme, bien que le mécanisme en soit inconnu [32].

b – Les tumeurs malignes [5 ; 32 ; 10 ; 18]

Les symptômes. Chez l'Homme, certaines tumeurs malignes induisent une polynévrite clinique ou subclinique. On peut ainsi observer une neuropathie sensorimotrice (souvent associée aux lymphomes), une polyradiculonévrite aiguë, une dysautonomie, une neuropathie, une gammopathie monoclonale ou l'inflammation et la destruction sévère du ganglion de la racine dorsale (qui accompagne le plus souvent un carcinome pulmonaire). Le tableau clinique du syndrome paranéoplasique n'est pas caractéristique et précède toujours la découverte d'une tumeur. L'incidence reportée chez l'animal est rare, mais cela est dû à un défaut de connaissance. Quelques cas de neuropathie accompagnant un adénocarcinome, un leiomyosarcome gastrique, un carcinome pulmonaire, un hémangiosarcome, une tumeur mammaire, des lymphosarcomes, un adénome bronchique ou un myélome multiple ont été décrits. Seulement huit cas d'anomalies avérées du système nerveux périphérique associé à un cancer ont été décrits dans la littérature vétérinaire [32]. Environ 75% des chiens atteints d'une tumeur maligne présentent une polyneuropathie subclinique d'après Braund [10]. C'est pourquoi la mise en évidence d'une polyneuropathie périphérique chez un animal âgé doit alerter le clinicien quant à l'existence d'un problème tumoral sous-jacent.

Le diagnostic. Il s'agit de bien exclure les autres causes de polyneuropathie. Cela peut être le seul signe d'une néoplasie sous-jacente. Le diagnostic est fondé sur un comptage cellulaire complet des cellules sanguines, des analyses biochimiques, une radiographie thoracique et une échographie abdominale. Une biopsie de moelle osseuse, ainsi qu'une électrophorèse des protéines plasmatiques peuvent être effectuées lors de suspicion de lymphosarcome, de myélome ou de lymphome. L'EMG et la biopsie nerveuse ne donnent pas d'indication étiologique sur la tumeur, mais permettent d'objectiver la sévérité et la distribution des lésions.

L'étiologie et la pathogénie. La pathogénie est encore inconnue. Un mécanisme immunologique sous-jacent est suspecté. Des études chez l'Homme montrent l'existence d'anticorps anti-onconeuronaux, dirigés contre des antigènes tumoraux. Certains composants du système nerveux pourraient être présents dans les tissus tumoraux (d'origine embryologique commune). Les lésions nerveuses sont un mélange de démyélinisation/remyélinisation, accompagné d'une perte axonale.

Le traitement. Le traitement est celui de la tumeur, avec une rémission de la neuropathie en quelques semaines, voire plusieurs mois. Cela est peu testé en pratique, l'animal étant souvent euthanasié après le diagnostic. Une guérison a été notée chez un chien atteint de myélome multiple et une autre pour un animal atteint d'une tumeur mammaire [18].

4 – Les maladies parasitaires : la toxoplasmose et la néosporose [5 ; 16 ; 18 ; 28 ; 36 ; 63]

Les symptômes. Il s'agit d'une polyradiculonévrite et d'une polymyosite sévère chez le chiot. Les premiers signes cliniques sont visibles entre 4 et 8 semaines. Les chiots ont été infectés in utero via leur mère. Les symptômes sont une parésie asymétrique, une ataxie des postérieurs, une démarche plantigrade, une hypotonie et une atrophie musculaire. Au bout de quelques semaines, la maladie évolue en une paraplégie avec une rigidité extrême des membres pelviens et une atrophie musculaire. La sensation douloureuse reste intacte. Sans thérapie, les chiots se dégradent neurologiquement, l'atteinte gagne les membres thoraciques, les muscles cervicaux, entraînant une dysphagie et la mort.

Le diagnostic. Le diagnostic est sondé sur l'historique, l'examen clinique, une augmentation modérée de la Créatinine-Kinase et une protéinorachie modérée. La présence d'anticorps dans le LCR est considérée comme diagnostique. Le diagnostic par PCR (*Polymerase Chain Reaction*) peut être effectué sur le sang ou le LCR. La confirmation se fait par la découverte du parasite dans les tissus.

L'étiologie et la pathogénie. Cette maladie est due à l'infection, in utero, d'une chienne gestante, par un protozoaire : *Neospora Caninum* (ou *Toxoplasma Gondii* chez le chat qui est l'hôte définitif). Les animaux peuvent être atteints quelque soit leur âge, mais l'affection transplacentaire est la plus fréquente et la seule prouvée. Le chien est l'hôte définitif et il peut excréter des oocystes dans l'environnement.

Le traitement. Le traitement doit être précoce, avant la rigidité des membres. Il consiste en une combinaison de sulfadiazine-triméthoprime (15 à 20 mg/kg, PO, 2 fois par jour) et de pyriméthamine 1 mg/kg, PO, 1pq) pendant 4 à 6 semaines, ou de clindamycine (10 mg/kg, PO, 3 fois par jour) pendant 2 à 6 semaines [36].

La maladie de Lyme, due à *Borrelia burgdorferi*, entraîne fréquemment chez l'Homme une polyneuropathie chronique. Mais l'existence d'une telle neuropathie n'a jamais été démontrée chez le Chien.

5 – Les polyneuropathies idiopathiques [5]

Les symptômes. Il s'agit de l'évolution, sur plusieurs mois, d'une forme clinique, sensitivo-motrice, asymétrique et chronique de polynévrite inflammatoire, chez le Chien adulte. Elle débute par la parésie d'un membre et évolue lentement, en passant par des phases de récupération, vers la tétraparésie.

Le diagnostic. L'examen électromyographique montre des signes d'atteintes neuropathiques diffus.

Le traitement. Il n'y en a aucun, le pronostic est sombre.

Nous avons développé ici les maladies inflammatoires chroniques, mais ce sont les névrites idiopathiques aiguës qui sont les plus fréquentes des polynévrites chez le Chien. Elles apparaissent très fréquemment chez les chiens mordus par les rats laveurs, en Amérique du Nord. Elles entraînent une ataxie des membres postérieurs évoluant en quelques jours (2 à 10 jours) vers une paréparésie ou une tétraparésie, voire une tétraplégie symétrique. L'examen neurologique met en évidence une lésion de type motoneurone périphérique, ascendante, avec conservation de la sensibilité tactile et douloureuse. Le diagnostic s'effectue à l'aide de la clinique et de la ponction lombaire de LCR (dissociation albuminocytologique). Un mécanisme auto immunitaire à médiation humorale et /ou cellulaire est mis en cause mais le déterminisme reste inconnu.

Ainsi, le diagnostic différentiel des polyneuropathies pouvant atteindre un chien est relativement large. On peut aussi noter l'importance de l'historique de l'animal et de l'examen clinique général, afin de détecter d'autres signes associés. L'aide des examens complémentaires, notamment l'électromyogramme et les biopsies musculaires et nerveuses, sont indispensables lors d'atteinte neuromusculaire. Ils permettent de déterminer la lésion pathologique affectant le nerf périphérique et de trouver l'étiologie. Les causes de polyneuropathie chez l'Homme sont plus diversifiées que chez le Chien ; celles-ci étant plus étudiées. Nous développerons, par la suite, les affections héréditaires dégénératives des nerfs périphériques de l'Homme.

II - Les polyneuropathies périphériques héréditaires humaines et le syndrome de Charcot-Marie-Tooth.

En 1886, Charcot et Marie en France, Tooth en Angleterre décrivent indépendamment, une neuropathie familiale, qui porte actuellement leur nom (la maladie de Charcot-Marie-Tooth ou CMT). Cette maladie rassemble des neuropathies périphériques héréditaires, qui affectent les nerfs moteurs et sensitifs du SNP. Il s'agit d'un groupe génétiquement très hétérogène présentant le même phénotype. La nosologie de cette maladie est devenue de plus en plus complexe, au fur et à mesure des décennies, de nouvelles formes familiales étant décrites avec des âges à l'apparition des symptômes et/ou un mode de transmission différents. L'analyse de biopsies nerveuses et la mesure de la vitesse de conduction nerveuse ont été utilisées, mais la classification est toujours confuse jusqu'au début des années 70. Il faut attendre la classification de Dyck et de ses collaborateurs, élaborée entre 1968 et 1975, pour clarifier la situation. Ils classent les CMT en tenant compte des données cliniques, électrophysiologiques, génétiques et dans certains cas histologiques des patients. Cette maladie peut ainsi porter le nom de CMT (dénomination actuelle), de HMSN (héréditary motor/sensory neuropathie, dénomination de Dyck) ou d'atrophie musculaire péronière [2 ; 3 ; 13 ; 25].

A – Présentation clinique des CMT.

La CMT affecte à la fois les adultes et les enfants. Sa prévalence est estimée à 1/2500, ce qui en fait une des maladies neurologique d'origine génétique les plus diagnostiquée. Les symptômes de la CMT apparaissent en général lors de la première ou deuxième décennie de vie, bien qu'elle puisse être détectée par électrophysiologie dans l'enfance. La majorité des individus manifestent cliniquement l'atteinte vers 27 ans [13 ; 22].

Elle est caractérisée par un déficit moteur, une faiblesse et une amyotrophie touchant les extrémités des membres de façon distale et symétrique (muscles extenseurs des orteils, des péroniers ou du jambier intérieur). Les muscles intrinsèques des pieds sont les premiers touchés et causent des orteils griffus (sans véritable instabilité). Puis le compartiment tibial antérieur est atteint avant le compartiment postérieur. Parfois l'atrophie peut remonter jusqu'au tiers inférieur de la cuisse. Les réflexes ostéo-tendineux sont diminués, voire abolis. La faiblesse des muscles péroniers entraîne une flexion dorsale du pied au cours de la démarche, forçant le patient à fléchir la cheville et le genou à chaque pas, produisant le *steppage* ou démarche de cheval [49]. Les patients présentent aussi des troubles sensitifs distaux, affectant les différentes modalités sensitives, mais ceux-ci sont rares, comportant des paresthésies, ou des crampes. On trouve parfois un déficit des sensibilités profonde et superficielle des quatre extrémités. [25 ; 47].

A ces signes neurologiques, s'associent fréquemment des déformations orthopédiques après plusieurs années d'évolution, ou d'emblée, dans les formes graves et précoces. Il s'agit de pieds plats, ou plus souvent creux et plus rarement de scolioses. Les mains sont atteintes plus tardivement, avec des mains amyotrophiées de type Aran Duchenne (atrophie de tous les muscles intrinsèques de la main, « main de singe ») et des rétractions

tendineuses des fléchisseurs des doigts. Ces déformations peuvent néanmoins être inconfortables ou handicapante, une correction chirurgicale est alors nécessaire [2 ; 25].

L'évolution est chronique et lentement progressive, mais n'affecte pas le pronostic vital. Elle se fait par paliers, avec parfois des périodes de stabilisation [2 ; 25]. Toutefois le handicap fonctionnel interindividuel, voire même intrafamilial, est très variable [22].

Ainsi, la variation dans les présentations des formes de la CMT est très importante, allant de patients avec une atrophie distale sévère, accompagnée de déformations des pieds et des mains, à des individus qui présentent une faiblesse musculaire minimale [13]. Aucune forme génétique n'est caractéristique d'une forme clinique.

B – Classification des CMT.

La classification des CMT prend en compte le mode de transmission de la maladie, et les résultats de l'examen électroneuromyographique. Les différents modes de transmission peuvent être :

- autosomique dominant (CMT1 et CMT2)
- autosomique récessif (CMT4 et AR-CMT2)
- dominant lié à l'X (CMTX)

Les formes dominantes sont plus fréquentes en Europe, tandis que les formes autosomiques récessives sont surtout rencontrées dans les pays du Maghreb, du Proche et Moyen Orient, où le pourcentage de mariages consanguins est élevé.

L'électromyogramme permet de distinguer les formes démyélinisantes, des formes axonales et des formes intermédiaires. Ainsi, les formes démyélinisantes sont définies par des vitesses de conduction motrice (VCM) du nerf médian inférieures ou égales à 30 m/s, les formes axonales par des VCM du même nerf supérieures à 40 m/s et les formes intermédiaires par des VCM du nerf médian comprises entre 30 et 40 m/s.

D'après une étude réalisée à l'Hôpital de la Salpêtrière à Paris [22], les familles avec un mode de transmission dominante (autosomique ou liée à l'X) sont les plus fréquentes, avec 53% des cas rencontrés. Ce pourcentage est suivi par les cas isolés, dont l'historique n'était pas connue (35%) et de 4% de famille avec une transmission autosomique récessive avérée. Le pourcentage de transmission récessive est vraisemblablement plus élevé car ce mode de transmission est moins évident à déceler que le mode de transmission dominant.

1 – Les formes dominantes (autosomiques et liées à l'X).

Le début de la classification des CMT est, comme nous l'avons vu précédemment, effectué par le mode de transmission génétique. Un premier groupe comprend les formes de transmission dominantes, qui sont indiquées sur la figure 16. On distingue ainsi les CMT1, CMT2 et les CMTX, de vitesse de conduction nerveuse intermédiaire. Cette dernière se transmet sur un mode dominant lié à l'X. Approximativement 60 à 80% des patients présentent une CMT1, alors que 20 à 40% sont diagnostiqués avec une CMT2 [49].

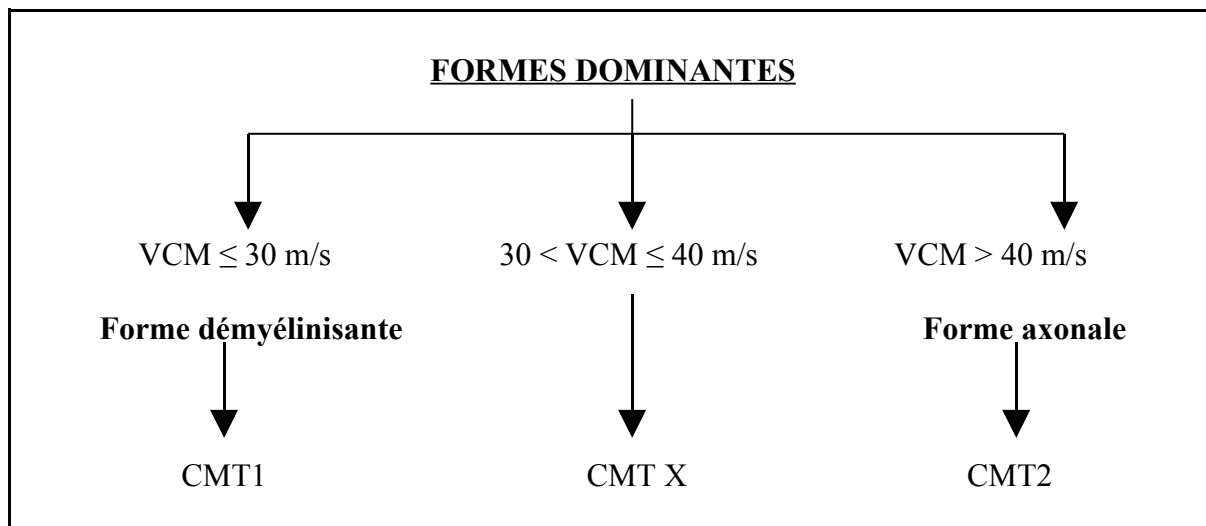


Figure 16 : Classification des formes dominantes de la maladie de Charcot-Marie-Tooth (d'après [22]).

2 – Les formes autosomiques récessives.

Les formes de CMT de transmission récessive sont beaucoup plus rares. On distingue deux groupes selon les vitesses de conduction motrices : CMT4 et AR-CMT2, comme indiqué sur la figure 17.

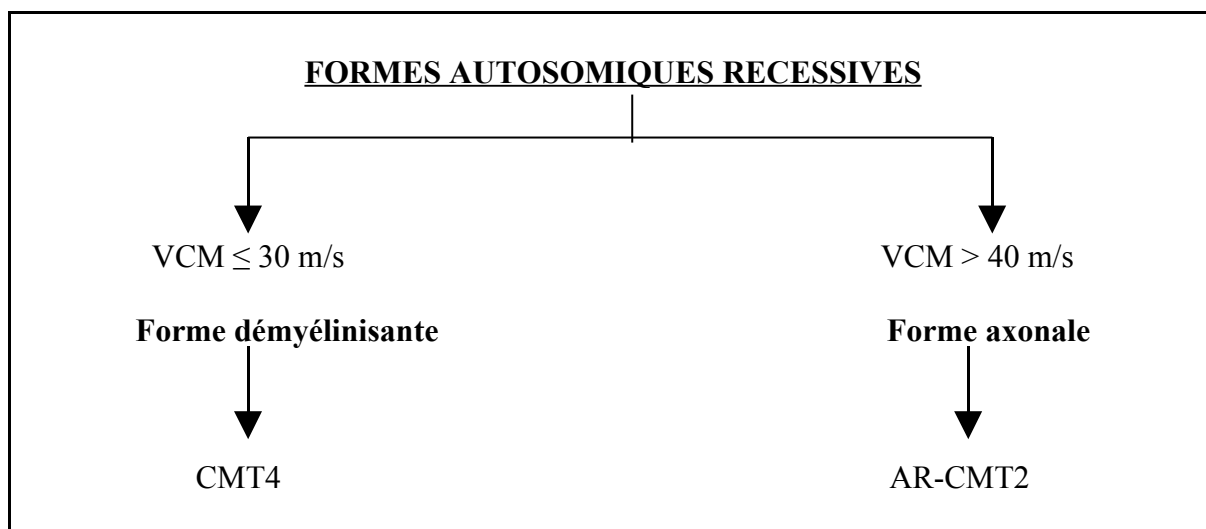


Figure 17 : Classification des formes récessives de la maladie de Charcot-Marie-Tooth (d'après [22]).

C– Etude génétique des CMT.

1 – Les différents gènes découverts.

Durant la dernière décennie, une énorme quantité d'information concernant le fonctionnement et le dysfonctionnement des nerfs périphériques a été obtenu à travers l'identification de gènes responsables des différentes formes de CMT. Le tableau XI regroupe l'ensemble des gènes découverts lors de la publication de notre thèse. De plus, il indique le gène orthologue canin correspondant au gène humain, quand il a été identifié.

Forme de maladie de Charcot	Mode de transmission	Locus identifié chez l'Homme	Gène en cause chez l'Homme	Gène hortologue du Chien
CMT1A	AD	17p11.2	PMP22 : Peripheral Myelin protein 22	ENSCAFG00000017913 sur chr 5
CMT1B		1q22	MPZ : Myelin Protein Zero	ENSCAFG00000012964 sur chr 38
CMT1C		16p13.1-p12.3	LITAF : Lipolysaccharide induced tumor necrosis alpha factor	Chr correspondant : 6
CMT1D		10q21.1-q22.1	EGR2 : Early Growth Response Protein 2	ENSCAFG00000013049 sur chr 4
CMT1E		17p11.2	PMP22 : Peripheral Myelin protein 22	ENSCAFG00000017913 sur chr 5
CMT1F		8p21	/	/
CMTDIA		10q24.1-q25.1	/	Chr correspondant : 28
CMTDIB		19p13.2-p12	DNM2 : Dynamin 2	ENSCAFG00000017651 sur chr 20
CMTDIC		1p34-p35	SDC3 : syndecan3 LAPTM5 : lysosomal associated multitransmembrane protein	ENSCAFG00000011234 et ENSCAFG00000011247 sur chr 2
CMT2A (1)		AD	1p36.2	KIF1B : Kinesin-like protein
CMT2A (2)	AD	1p36.2	MFN2 : Mitofusine 2 Kinesine2like Protein	ENSCAFG00000016472 sur chr 2
CMT2B	AD	3q21	RAB7 : Ras-related Protein7	ENSCAFG00000004157 sur chr 20
AR-CMT2B1	AR	1q21.2-q21.3	LMNA : lamin A/C	ENSCAFG00000016863 sur chr 7
AR-CMT2B2	AR	19q13.3	/	Chr correspondant : 1
CMT2C	AD	12q23-24	/	Chr correspondant : 15-26
CMT2D	AD	7p14	GARS : Glycyl-tRNA Synthetase	ENSCAFG00000009235 sur chr 31
CMT2E	AD	8p21	NEFL : Neurofilament Light Chain Protein	ENSCAFG00000009014 sur chr 25
CMT2F	AD	7q11-21	HPS27	Chr correspondant : 19
CMT2G	Mâle /mâle	12q12-q13.3	/	Chr correspondant : 27
AR-CMT2H	AR	8q21.3	GDAP1	ENSCAFG00000008178 sur chr 29
CMT2J	AD	1q22	MPZ	ENSCAFG00000012964 sur chr 38
CMT2K	AR	8q13-q21.1	GDAP1 : Ganglioside-induced differentiation-associated protein 1	ENSCAFG00000008178 sur chr 29
CMT2L	AD	12q24	HSPN8	Chr correspondant : 26
CMT4A	AR	8q13-q21.1	GDAP1	ENSCAFG00000008178 sur chr 29
CMT4B1		11q23	MTMR2 : Myotubularin-related protein 2	ENSCAFG00000004092 sur chr 21
CMT4B2		11p15	MTMR13	Chr correspondant : 21
CMT4C		5q32	KIAA	Chr correspondant : 4
CMT4D		8q24.3	NDRG1 : N-myc downstream regulated gene 1 protein	ENSCAFG00000001141 sur chr 13
CMT4E		10q21.1-q22.1	EGR2 : Early Growth Response Protein 2	ENSCAFG00000013049 sur chr 4
CMT4F		19q13.1-q13.2	PRX : periaxin	Chr correspondant : 1
CMT4G		10q23.2	EGR2 : Early Growth Response Protein 2	ENSCAFG00000013049 sur chr 4
CMT4H		12p11.21-q13.11	/	Chr correspondant : 27
CMTX1	Liée à l'X	Xq13.1	GJB1 : Gap Junction β 1/Prot/Connexin 32	ENSCAFG00000017023 sur chr X
CMTX2		Xp22.22	/	Chr correspondant : X
CMTX3		Xq26	/	Chr correspondant : X

Tableau XI : Les différents gènes découverts de la CMT (d'après [45; 54; internet base de données OMIM (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=OMIM>) et base de données Ensembl (<http://www.ensembl.org>))

Chr : chromosomes, AD : autosomique dominant, AR : autosomique récessif. La dénomination utilisée est celle du site Ensembl. Lorsque le gène hortologue n'est pas identifié, le chromosome, déterminé par synténie, est indiqué.

La figure 19 regroupe quelques gènes et leur rôle au sein de la couche de myéline ou de l'axone lui-même. Certains de ces gènes seront vus plus en détails par la suite.

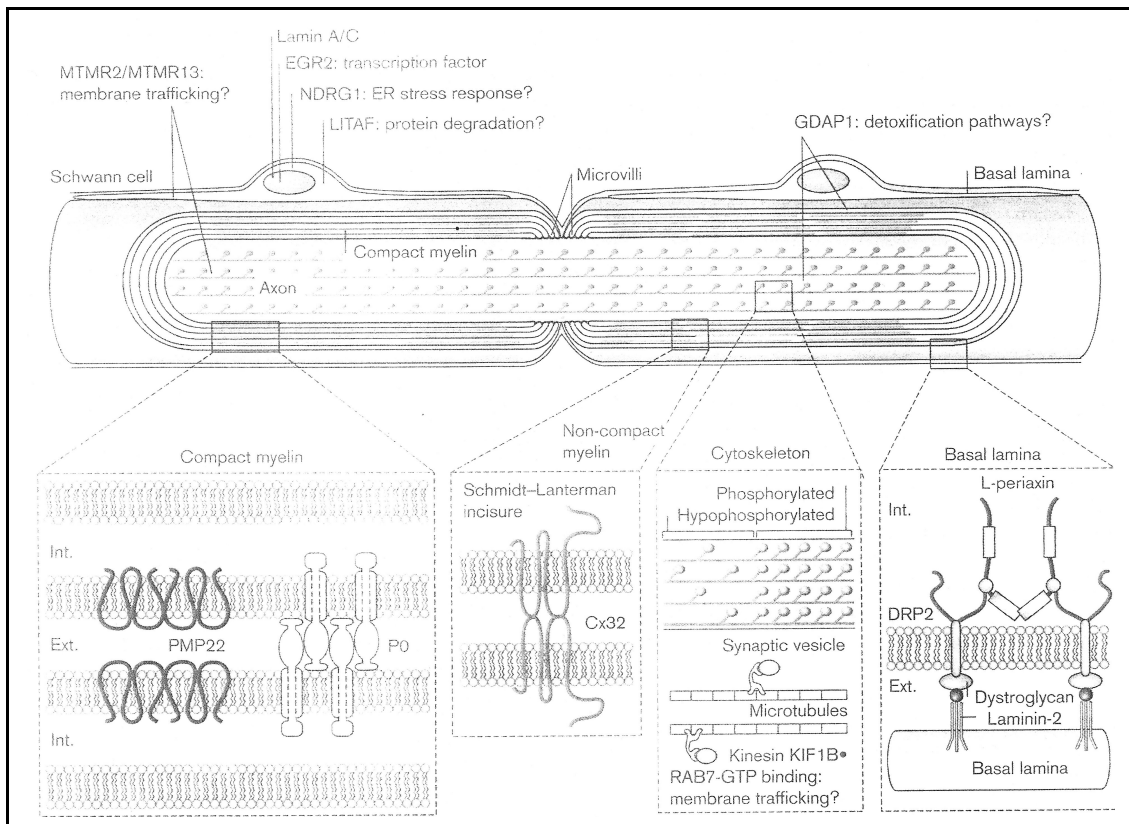


Figure 18 : Schéma du rôle de quelques gènes impliqués dans la CMT (d'après [54])

Ainsi, les gènes responsables des différentes formes de la maladie de Charcot-Marie-Tooth, sont nombreux et leur nombre augmentera certainement dans l'avenir. Nous allons nous intéresser au gène responsable de la forme la plus fréquente de CMT, qui constitue la forme la plus étudiée de CMT en matière de thérapie génique. Nous aborderons ensuite les différents gènes impliqués dans les formes axonales récessives de CMT.

2 - CMT1A : la forme la plus fréquente de CMT.

La forme la plus fréquente de la maladie de Charcot-Marie-Tooth est la CMT1A (Charcot-Marie-Tooth forme 1A), qui représente 30% de l'ensemble des CMT et 70% de tous les cas de CMT1 [22]. Elle est associée à une duplication de 1,5 MB de la région chromosomique 17p11.2, qui contient le gène codant pour la protéine *Peripheral Myelin Protein 22* (PMP22). Les patients atteints portent trois copies du gène de la PMP22. L'effet dose, conduisant à une surexpression de la protéine, est le mécanisme pathogénique admis de la maladie [22 ; 41]. Quelques patients (environ 1% des cas de CMT1) présentent une mutation ponctuelle du gène de la PMP22 [41].

L'étude de Birouk et Col. sur 119 patients atteints de CMT1A, a permis de définir le phénotype clinique et électromyographique associé à cette mutation. 70% des patients

développent les premiers signes de la maladie avant l'âge de 20 ans, mais ceux-ci peuvent survenir depuis la petite enfance, jusqu'à la 8^e décennie. L'électromyogramme met en évidence une neuropathie démyélinisante sensitivo-motrice. La biopsie nerveuse n'est plus utile au diagnostic. Elle montre de façon caractéristique des aspects en bulbes d'oignons, constitués par l'enroulement de fragments de cytoplasme schwannien autour de l'axone, associés à une perte axonale secondaire [22].

Il est évident que la duplication du gène de la PMP22 entraîne la forme CMT1A :

- Une mutation non-sens du gène de la PMP22 provoque les modèles murins *Trembler* et *Trembler J*, qui donne naturellement une CMT chez les souris. Il s'agit d'un désordre dominant, entraînant une hypomyélinisation. Le locus *Tr* est situé chez la Souris sur le chromosome 11, il a été conservé sur le chromosome humain 17p, dans la région du locus de CMT1A. Le gène de la PMP a ensuite été localisé sur le locus 17p11.2-12 [45].
- Les souris et les rats transgéniques portant des copies supplémentaires de PMP22 développent une neuropathie CMT1A-like.
- Quelques patients avec une mutation faux sens de PMP22 développent aussi un phénotype similaire [30].

Cette glycoprotéine membranaire contenant 160 acides aminés et d'un poids de 22-kDa, est localisée dans la portion compacte de la myéline du nerf périphérique, comme schématisé sur la figure 19. Elle contient quatre domaines putatifs transmembranaires et est grandement conservée dans l'évolution. Deux formes spécifiques tissulaires (neurale et non neurale) de la protéine PMP22 sont produites par différents transcrits régulés par deux promoteurs utilisés alternativement [45]. Le phénotype de la neuropathie CMT1A résulte de la duplication de la partie 17p11.2-12, donnant trois copies de PMP22, ce qui augmente de 50% l'expression de ce locus. Une étude de biopsies nerveuses, réalisées sur des patients atteints de CMT1A, suggère que le niveau d'ARNm du gène PMP22 est augmenté par rapport à celui de personnes saines [45]. Sa fonction est encore inconnue.

Les recherches pour le traitement génétique des CMT sont bien avancées pour cette forme, qui est de loin la plus fréquente. De nombreux modèles animaux ont été créés et des substances permettant de diminuer le taux de protéine PMP22 dans l'organisme ont été découvertes. Nous nous intéresserons à cette thématique dans le paragraphe II- E- a- Les modèles animaux à la fin de cette partie.

3 - Les gènes impliqués dans les formes axonales autosomiques récessives.

Le gène PMP22 est le gène le plus impliqué dans les CMT. Néanmoins, d'autres mutations de transmission autosomique récessive, peuvent aussi intervenir. Il s'agit des formes les moins fréquentes de CMT et le nombre de gènes, actuellement limité, peut néanmoins augmenter dans les années qui viennent. A l'heure actuelle trois locus ont été identifiés.

a – Le gène GDAP1 :

Le gène GDAP1 code pour une protéine associée à la différenciation induite par les gangliosides de type 1 (GDAP1). Les mutations du gène GDAP1 sont associées aux neuropathies CMT4A et AR-CMT2, avec une paralysie des cordes vocales. Il existe 22 mutations décrites à ce jour dans ce gène.

Dans l'étude de Sevilla et Coll. qui porte sur la forme AR-CMT2, l'enrouement est un symptôme fréquent et des anomalies subcliniques du nerf laryngé sont souvent détectées dans les autres cas. Les symptômes débutent vers l'âge de 4 à 8 ans [52].

La vitesse de conduction nerveuse du nerf médian est comprise entre 27 et 35 m/s, vitesse qui peut être considérée comme intermédiaire, démyélinisante ou due à une atteinte axonale, selon les auteurs [52]. Une perte ou un dommage des axones de gros calibres peut être responsable d'un ralentissement des vitesses de conduction. Certains patients ont une diminution de l'amplitude du PACM (0,2 à 0,3 mV). Dans l'étude de Sevilla and Coll., les données de biopsie nerveuse montrent que la perte axonale est la lésion la plus importante. La présence d'une atrophie axonale et dégénérescence axonale, corrobore le fait que la dégénérescence axonale est le phénomène pathologique principal. Les fibres myélinisées survivantes sont celles de petit diamètre, montrant ainsi une vulnérabilité des fibres de gros diamètre (Figure 20). On peut aussi noter la présence de structure à d'aspect de bulbe d'oignon, qui marquent un mauvais fonctionnement des cellules de Schwann [44 ; 49 ; 52].

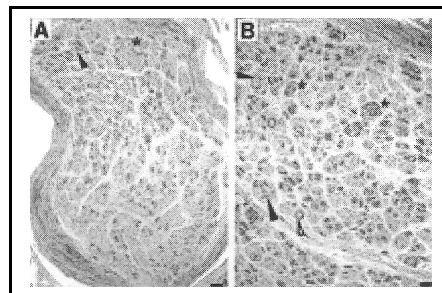


Figure 19 : Coupe transversale de nerf de patient atteints de CMT (GDAP1) montrant un épaissement prononcé de fibres myélinisées (d'après [52]).

Légende : A : Patient LF20, B : Patient LF249. Noter la prolifération des cellules de Schwann de mode circulaire formant des structures d'OB, en particulier autour du faisceau (pointe de flèche noire) et quelques fibres sont légèrement myélinisée (les pointes de flèche ouvertes)

La protéine GDAP1 est exprimée à un niveau élevé dans l'encéphale et la corde spinale, et à un niveau bas dans le nerf sciatique des humains et des souris. Le gène GDAP1 pourrait avoir un rôle de signal de transduction dans le développement neuronal. Son gène est localisé en 8q21.1 chez l'Homme [44 ; 49]. Elle contient deux domaines de la glutathione-S-transférase (GST), une enzyme qui a un rôle dans les voies antioxydantes des cellules et dans la détoxification cellulaire. La fonction exacte de la protéine GDAP1 dans le système nerveux central reste à déterminer. D'un côté, elle a un rôle dans la différenciation neuronale, de l'autre, la présence du domaine de GST suggère que la GDAP1 a une activité dans la protection des membranes de myéline contre les altérations par les radicaux libres. Une étude récente de Pedrola et Coll. en 2005, apporte une autre hypothèse. Une mutation du gène GDAP1 est associée à une neuropathie démyélinisante (la forme CMT4A) et à une forme axonale (la forme CMT2 avec une parésie vocale). Leurs résultats suggèrent une lésion

primitivement axonale pour la forme CMT4A, qui serait secondairement démyélinisante. La protéine GDAP1 est localisée dans les mitochondries et le mécanisme pathogénique, encore inconnu, semble être une perte de fonction. La protéine située dans la membrane mitochondriale, perturberait la fusion des membranes ou le transport axonal des mitochondries. Il est alors possible qu'un défaut dans le transport mitochondrial vers les terminaisons nerveuses, engendre un défaut d'ATP dans ces régions. Ainsi, le fait que l'atteinte, dans la plupart des CMT, soit sur les membres distaux, peut être expliquée en partie par le concept que les axones les plus longs ont plus besoin du transport axonal, et que les conséquences d'un transport perturbé sont plus prononcées distalement dans l'axone [43].

En conclusion, le gène GDAP1 est associé à la fois à des formes récessives et axonales de la maladie de Charcot. Il entraînerait des anomalies du fonctionnement mitochondrial et perturberait le transport axonal, conduisant à une dégénérescence axonale primaire.

b – Le gène LMNA : la lamine A/C.

Ce gène code pour une protéine composant la membrane nucléaire. Il est localisé en 1q21.2 chez l'Homme. Curieusement, le même gène est impliqué dans les formes autosomiques récessives de CMT2 et dans des affections héréditaires autosomiques dominantes, elles-mêmes hétérogènes : dystrophie musculaire d'Emery-Dreifuss, cardiomyopathie dilatée, dysplasie mandibuloacral, dystrophie musculaire des ceintures ou lipodystrophie partielle [44]. Cela suggère l'existence de domaines fonctionnels distincts dans la lamine A/C, protéine nécessaire au maintien et à l'intégrité des différentes lignées cellulaires [58].

L'âge d'apparition des symptômes est de 14.4+/- 4.6 ans. Les membres pelviens, puis thoraciques, sont atteints dans la majorité des cas. Les patients présentent tous des déformations des pieds. L'évolution et la sévérité de la maladie sont très différentes selon les individus.

Les lamines sont les protéines structurales majoritaires de la lame basale nucléaire, structure qui souligne la membrane nucléaire. Elles semblent jouer un rôle dans la réplication de l'ADN, dans l'organisation de la chromatine, dans les arrangements spatiaux des complexes des pores, dans la croissance nucléaire et dans l'ancrage des protéines de l'enveloppe nucléaire. L'expression des lamines A est plus importante dans les cellules épithéliales bien différenciées. Cependant, elle est apparemment augmentée quand les cellules subissent un arrêt de la croissance. Les souris sans LMNA se développent à terme sans anomalie manifeste. Cependant, leur croissance post-natale est sévèrement retardée et est caractérisée par une apparente dystrophie musculaire, évocatrice de neuropathie périphérique. Cet aspect n'est pas observé pour les souris hétérozygotes. L'examen ultrastructural des axones périphériques des souris *knockout* homozygotes pour le gène LMNA montre une réduction de la densité de l'axone, une augmentation du diamètre axonal et la présence d'axones non myélinisés. Ces anomalies sont semblables à celles retrouvées chez les patients CMT2 [49].

Dans une étude sur la mutation R298C de ce gène [58], on peut noter une grande diversité dans l'âge d'apparition des symptômes et l'évolution de la maladie, avec des phénotypes plus ou moins sévères. De plus un rapport récent de patients avec une mutation LAMNA/C présentant une lipodystrophie en combinaison avec des anomalies cardiaques ou

musculaires, ou d'autres études sur des patients atteints de CMT, en association avec une cardiomyopathie ou une anomalies du tissu adipeux peuvent suggérer une voie commune. Toutes ces données sont en faveur d'une interaction entre le gène principal LMNA/C et des gènes régulateurs, ou des gènes modificateurs affectant la pénétrance, l'expressivité ou le pléiotropisme [58].

En conclusion, le phénotype de cette forme de CMT est variable. L'âge des premiers symptômes et l'évolution de la maladie suggèrent fortement l'implication de gènes modificateurs, qu'il reste à identifier.

c – Un gène localisé en 19q13.3.

Une étude de Berghoff and Coll. en 2004 [1], sur une famille du Costa Rica atteinte d'une forme axonal récessive de la maladie de Charcot a permis de découvrir un gène supplémentaire impliqué dans les formes ARCMT2.

Cliniquement, les membres de cette famille présentent des déficits moteurs et sensitifs, typiques d'une polyneuropathie distale. Les premiers symptômes apparaissent entre 26 et 42 ans. Des déformations squelettiques peuvent être observées tardivement. Les différences observées dans l'étude sur l'apparition, l'évolution et la sévérité des symptômes reflètent une variabilité intrafamiliale, ce qui est classique lors de CMT. Les études électrophysiologiques révèlent un processus dégénératif principalement axonal. Les potentiels d'action composés musculaires (PACM) sont réduits ou absents, et aucune dispersion temporelle n'est trouvée. Il existe aussi une démyélinisation secondaire à l'axonopathie, causée par des interactions anormales avec les cellules de Schwann.

Le gène en cause et son rôle dans le SNP ne sont pas encore connus [1].

Le nombre de gènes en cause pour les différentes formes de la maladie de Charcot-Marie-Tooth est donc très important et continuera à augmenter dans les années à venir du fait des recherches intenses menées sur ce sujet. Nous allons maintenant aborder la stratégie de diagnostic des CMT chez l'Homme.

D – Stratégie diagnostique des CMT.

Si le diagnostic clinique d'une CMT n'est pas difficile, il est impossible de différencier le type de CMT avec un examen clinique seul. Bien qu'actuellement la prise en charge du déficit fonctionnel du patient ne soit pas modifiée par le diagnostic moléculaire, le conseil génétique doit s'appuyer sur ce diagnostic génotypique. La stratégie à adopter pour la détermination du gène responsable se fonde sur trois éléments : l'expertise phénotypique, des arguments d'incidence des différentes mutations et des arguments d'accessibilité des techniques de génétique moléculaire [44].

1 – Le diagnostic phénotypique.

En pratique clinique, l'évaluation d'un patient avec une suspicion de CMT ou d'un trouble neurologique chronique, inclut un recueil de l'historique de l'individu, un arbre généalogique, un examen physique et une étude électromyographique [49].

- Le mode de transmission

Le clinicien détermine le mode de transmission (autosomique dominant, récessif ou lié à l’X,) en dressant un arbre généalogique des cas familiaux. Plusieurs obstacles peuvent survenir : un interrogatoire imprécis ou insuffisant, des sujets mutés mais cliniquement asymptomatiques. Un examen neurologique et électrophysiologique est parfois nécessaire pour la détermination du statut des membres de la famille.

- Le diagnostic électrophysiologique.

L’exploration électrophysiologique a un rôle décisif dans l’expertise phénotypique. Etant donné la perte importante en fibres nerveuses constatée dans les membres inférieurs, l’étude des membres supérieurs est préférée. La vitesse de conduction motrice (VCM) du nerf médian est retenue comme le paramètre principal d’évaluation phénotypique par de nombreux auteurs, comme indiqué précédemment dans la paragraphe B – dédiée à la classification des CMT.

- La biopsie nerveuse.

Ayant joué un rôle considérable dans les travaux initiaux de Dyck et Lambert, elle n’est plus toutefois indispensable à la classification [44]. Elle permet néanmoins de mettre en évidence des lésions évocatrices ou spécifiques de certaines formes : des épaisissements myéliniques (appelés tomacula) dans les HNPP (*Hereditary Neuropathy with liability to Pressure Palsies*) ou un plissement de la myéline dans la forme CMT4B [44].

2 – Le diagnostic moléculaire.

Le diagnostic moléculaire s’appuie à la fois sur l’expertise phénotypique (mode de transmission génétique et VCM) et sur les arguments de fréquence des mutations de certains gènes. D’après une étude réalisée par Dubourg et Col. en 2001, une duplication du gène 17p11.2 est retrouvée dans 65% des formes CMT1 et dans aucun des groupes CMT2 et CMTX. Les mutations du gène situé sur le locus 17p11.2 et du gène *Connexine 32* sont les plus fréquentes. Un autre argument à prendre en compte pour le diagnostic moléculaire des CMT est la faisabilité technique, même si celle-ci va se modifier dans les années à venir. Dans le cas des CMT, la recherche d’une duplication 17p11.2 est beaucoup moins lourde à mettre en œuvre que celle d’une mutation ponctuelle. La figure 18 ci-dessous, propose une stratégie d’exploration génétique moléculaire en tenant compte des données phénotypiques, de la fréquence des gènes et de la faisabilité technique [44].

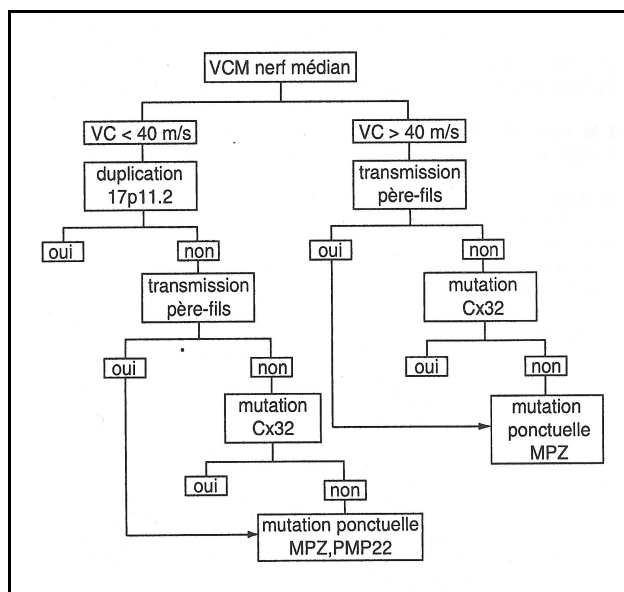


Figure 20 : Proposition de démarche du diagnostic génétique de CMT (d'après [44])

Légende : VC : vitesse de conduction ; VCM : vitesse de conduction motrice ; Cx32 : Connexine 32 ; MPZ : Myelin Protein Zero ; PMP22 : Peripheral Myelin Protein 22.

Ainsi, l'exploration génétique d'une maladie de Charcot-Marie-Tooth découle directement de l'analyse phénotypique, qui comprend surtout l'expertise du mode de transmission génétique et les données électroneurographiques et permet d'orienter les recherches. Malgré la découverte du gène en cause, les possibilités de traitement ne varient pas d'une forme de CMT à l'autre. En effet, seuls les traitements préventifs et symptomatiques permettent d'améliorer les conditions de vie du patient, puisque aucune thérapie étiologique n'est actuellement au point chez l'Homme.

E – Traitement de la maladie de Charcot-Marie-Tooth.

L'approche thérapeutique de la maladie de Charcot peut se diviser en une partie préventive, une autre symptomatique et enfin une approche étiologique. Le traitement médical est orienté dans le maintien fonctionnel des articulations et des muscles [49].

1 – Le traitement médical.

a – Le style de vie et la diététique.

Les changements diététiques ou de mode de vie ne peuvent pas guérir une CMT. Une nutrition équilibrée et un contrôle du poids permettent de minimiser les symptômes. Les suppléments diététiques, incluant des vitamines, de la créatine ou des coenzymes Q n'ont pas d'efficacité prouvée dans le traitement des CMT [30]. Néanmoins, une étude sur 20 patients, atteints de la CMT1 et traités avec une supplémentation en vitamine E a été réalisée en 1986. Une amélioration a été notée au cours des examens neuropsychologiques et neurologique, cela semblait être attribué à l'effet stabilisateur des membranes, dû à la vitamine E [65]. De plus, la consommation de café et de nicotine peut augmenter les tremblements intentionnels, elle

est donc à éviter. Il en est de même pour la consommation excessive d'alcool qui peut entraîner une neuropathie [49].

b – Le traitement pharmacologique.

Il n'existe pas de traitement pharmacologique curatif de CMT actuellement. Les médicaments, principalement des AINS, peuvent traiter des crampes ou une douleur, présentes lors de CMT. La douleur peut être d'origine neurologique (sensations de brûlures) ou articulaire. Dans le cas de douleurs d'origine nerveuse des drogues antiépileptiques (gabapentine, topiramate) ou des antidépresseurs tricycliques (amitriptyline) peuvent être utilisés. Les tremblements répondent aux β -bloquants et à la primidone [49].

Les médicaments avec un effet neurotoxique, comme la vincristine ou la cysplatine, doivent être évités. Des patients atteints de CMT et traités avec de la vincristine ont développé une faiblesse de type Guillain-Barré ou polyradiculo-névrite inflammatoire aigue [30 ; 49].

c – La thérapie physique.

La rééducation joue un rôle essentiel dans la préservation de la qualité de vie des patients, mais les données, avec une approche standardisée, sont manquantes en raison d'études scientifiques insuffisantes de ce sujet. La faiblesse et la perte de fonction, impliquant les muscles intrinsèques des pieds et plus tardivement les jambes, sont responsables de la prédisposition aux entorses de cheville, de déséquilibre, de douleur, de démarche maladroite, d'un aplatissement des pieds avec une démarche associée et de déformations des pieds. La faiblesse des muscles proximaux des membres inférieurs est rarement observée. Dans les membres supérieurs, l'affaiblissement des muscles intrinsèques des mains débute plus tardivement et très rarement aux extrémités, néanmoins beaucoup de patients se plaignent d'une dextérité réduite. Ainsi, une bonne rééducation peut augmenter la force musculaire. Lorsque les muscles sont toujours fonctionnels la rééducation permet d'augmenter la mobilité, de prévenir la déformation des articulations et les chutes, et d'améliorer la fonctionnalité de la main.

Le rôle de l'exercice a été étudié chez quelques patients atteints de CMT. Dans une de ces études, un programme d'exercice modéré pendant 12 semaines, apporte une amélioration moyenne de la force musculaire et des activités quotidiennes, sans effet délétère notable [15]. Le même groupe de patients a participé à un programme d'exercice intense pendant 12 semaines, sans bénéfices supplémentaires par rapport à l'exercice modéré et avec une faiblesse de surmenage évidente de certains participants. Ainsi, tout type de programme d'exercice entraînant une faiblesse après 30 minutes d'efforts doit être évité. Les études montrent une augmentation significative du diamètre des fibres musculaires de type I et de type II, avec un exercice modéré [14]. Un sport tel que la natation ou la marche, améliorant les performances cardiovasculaires, augmente l'efficacité musculaire et aide au contrôle du poids musculaire [30].

Dans l'état actuel des connaissances, seuls les traitements préventifs (hygiène de vie) et symptomatiques (rééducation physique et exercices réguliers) améliorent le quotidien des patients. Lorsque les anomalies physiques sont très invalidantes des interventions chirurgicales orthopédiques et l'utilisation d'un fauteuil roulant peuvent être envisagées. Le traitement étiologique dépend, quant à lui, de la forme de CMT du patient. A l'heure actuelle,

les recherches sont bien avancées pour la forme CMT1A qui est la plus fréquente des CMT, mais les thérapeutiques ne sont pas encore applicables à l'Homme.

2 – Les thérapies émergentes.

Les thérapies actuelles spécifiques des maladies de Charcot sont en voie d'émergence. La forme la plus étudiée est la forme CMT1A. Ces thérapies, qui ne sont pas encore appliquées à l'Homme, nécessitent le recours à des modèles animaux.

a – Les modèles animaux.

- L'intérêt des modèles animaux : la Souris.

De tels traitements ne peuvent bien évidemment pas être testés chez l'Homme avant d'avoir été validés chez l'animal. Le recours à des modèles animaux de CMT est donc indispensable. Le Souris et le Rat représentent à ce titre d'excellents modèles de CMT (Cf. Tableau XII). Par exemple, les mutants spontanés *Trembler*, avec une mutation ponctuelle du gène de la PMP22, reflète quelques anomalies pathologiques vues dans la forme CMT1A.

- Les différents modèles de CMT chez les rongeurs de laboratoire.

Il existe de nombreux modèles animaux pour les formes de CMT, ceux-ci sont regroupés dans le tableau XII.

Modèle animal	Défaut génétique	Phénotype	Maladie correspondante
Rat <i>pmp22</i> transgénique	2 extra copies de PMP22	Bulbes d'oignons, démyélinisation	CMT1A
Rat et souris <i>pmp22</i> transgénique	> 2 extra copies de PMP22	Dysmyélinisation sévère, amyélinisation partielle	CH, CMT3 (DSS)
Souris homozygote <i>pmp22 knockout</i>	Homozygote pour une mutation nulle PMP22	Symptômes de démyélinisation précoce, bulbes d'oignons rares	Sévère CMT1A
Souris hétérozygote <i>pmp22 knockout</i>	Hétérozygote pour mutation nulle PMP22	Symptômes sur adultes jeunes, tomacula, démyélinisation	HNPP
<i>Trembler-J</i>	PMP22 LEU16Pro	Démyélinisation sévère	CMT1A, CH, CMT3 (DSS)
<i>Trembler</i>	PMP22 Gly150Asp	Démyélinisation sévère	CMT1A, CH, CMT3 (DSS)
<i>mpz knockout</i> homozygote	Homozygote mutation MPZ nulle	Démyélinisation sévère, amyélinisation partielle, décompactions de fines couches de myéline	CMT1B, CMT3 (DSS) homozygote MPZ Gly74)
<i>mpz knockout</i> hétérozygote	Hétérozygote pour mutation MPZ nulle	Démyélinisation, bulbes d'oignons, décompactions de la myéline	Moins sévère que la CMT1B associée aux mutations ponctuelles hétérozygotes.
<i>gjb1 knockout</i> homozygote	Hémizyote GJB1 mutation nulle (male) Homozygote pour mutation nulle (femelle)	Symptômes de démyélinisation tardive, dégénérescence axonale,	CMTX (males souvent plus sévèrement affectés)
<i>gjb1 knockout</i> hétérozygote	Hétérozygote GJB1 pour mutation nulle (femelle)	Démyélinisation moyenne et tardive	CMTX chez les femelles
<i>prx knockout</i>	Homozygote mutation nulle PRX	Démyélinisation tardive, tomacula, <i>allodynia mécanique</i>	CMT4 (F)
<i>nefl knockout</i>	Homozygote mutation nulle NEFL	15-20% de pertes axonales	Pas de phénotype neurologique clinique

Tableau XII : Modèles animaux de CMT et correspondance avec les différents types de CMT de l'Homme (d'après [64]).

b – Les thérapies émergentes pour les CMT.

● Les facteurs trophiques

Chez les modèles animaux ou chez l'Homme, le point final de la maladie de Charcot est la dégénérescence des axones qui cause les symptômes de la maladie, qu'elle soit primaire comme dans les formes axonales ou secondaire (due à la démyélinisation progressive) ou les deux.

Les facteurs neurotrophiques sont des substances biologiques produites par différentes cellules de l'organisme, à différents stades de la vie de l'individu, notamment lors de l'embryogenèse. Ce groupe de molécules regroupe le facteur de croissance nerveux (NGF), neutrophine (3,4 ou 5), le facteur neurotrophique dérivé de l'encéphale (BDNF) ou le facteur neurotrophique ciliaire (CNTF). Si lors de l'embryogenèse les facteurs neurotrophiques sont produits par des organes spécifiques et selon un mode hautement spécialisé, pour le

développement des terminaisons nerveuses, à l'âge adulte, leur production est diminuée. Elle est juste suffisante pour maintenir les neurones et les fibres nerveuses en vie [50].

Ainsi, le traitement des nerfs périphériques avec des facteurs neurotrophiques, pour prévenir la dégénérescence des axones, semble être une approche prometteuse. Une étude récente sur des modèles animaux mimant la forme CMT1A [48] a montré des résultats encourageants. La neurotrophine-3, administrée à une dose de 150 µg/g trois fois par semaine pendant six mois, a augmenté la régénérescence nerveuse des souris malades. Cependant, l'utilisation systémique semble loin d'être applicable en raison de sévères effets secondaires et des caractéristiques pharmacologiques encore peu connues des facteurs neurotrophiques. L'expression du facteur neurotrophique dans les muscles en utilisant un gène transféré à l'aide d'un virus-médiateur, ou par injection directe d'ADN constitue une alternative pour le traitement de CMT dans le futur [64].

- La thérapie génique.

Un dosage trop élevé d'un gène est l'anomalie génétique la plus fréquemment observée lors de CMT (CMT1A) et l'approche génétique a pour but de rétablir le bon dosage au bon endroit. Les essais visent donc à utiliser des oligonucléotides anti-sens qui bloqueraient en partie l'expression anormalement importante du gène muté. Le véhicule potentiel pour le transfert de gène peut être un vecteur adénoviral. Ce principe de transfert de gène dans les nerfs périphériques a déjà été démontré. L'utilisation d'un tel vecteur pose un problème de réaction immunitaire très forte, associée à l'injection de l'adénovirus. Le transfert de gène par un adénovirus peut aussi être intéressant pour une potentielle thérapie de remplacement de gène, si la perte de fonction du gène causal constitue le mécanisme physiopathologique de la maladie [64].

- La thérapie immunomodératrice.

Récemment, il a été suggéré qu'un faible pourcentage de patients avec des neuropathies héréditaires répondrait à une thérapie immunosuppressive : prednisone ou gamaglobuline en injections intraveineuses. Habituellement, ces patients présentent une CMT1 atypique qui mime une polyradiculonévrite inflammatoire chronique démyélinisante. Cependant, de tels patients représentent une exception et il est peu probable qu'une thérapie immunomodulatrice soit effective sur la plupart des patients atteints de CMT [30]. De plus, les effets secondaires d'une thérapie immunomodulatrice ne sont négligeables, notamment la neurotoxicité décrite avec l'utilisation d'interférons, ou l'aggravation d'une myopathie avec l'emploi de corticostéroïdes [64].

c – Les thérapies pour la forme CMT1A.

La forme CMT1A de la maladie de Charcot est liée, comme nous l'avons vu précédemment, à une surexpression du gène de la protéine PMP22. Les recherches s'orientent donc vers un moyen de diminuer l'expression, ou le taux, de protéine dans les cellules.

- Les antagonistes de la progestérone.

Une étude menée par Serada and Coll. sur des rats transgéniques a démontré l'activité de l'onapristone sur le taux de PMP22 dans l'organisme. Ils ont étudié la propriété de la progestérone à augmenter l'expression du taux d'ARNm de PMP22 et de MPZ dans les cultures de cellules de Schwann. Une administration quotidienne de progestérone aux rats CMT1A a élevé le niveau d'ARNm PMP22 et MPZ dans le nerf sciatique, entraînant des anomalies des cellules de Schwann et une neuropathie clinique plus sévère. Au contraire, une

administration d'un antagoniste spécifique des récepteurs de la progestérone, l'onapristone, a réduit la surexpression de la PMP22 et a amélioré le phénotype de CMT, sans effets secondaires chez les rats traités. Prises ensembles, ces données démontrent que les récepteurs de la progestérone constituent une cible pharmacologique prometteuse pour la thérapie conventionnelle de la forme CMT1A [51].

Certaines limites doivent néanmoins être mentionnées. De larges études épidémiologiques n'ont jamais été réalisées sur les patients avec une CMT, mais à l'exception de quelques cas rapportés, la CMT ne semble pas s'aggraver durant la grossesse alors que le taux de progestérone y est physiologiquement augmenté. Généralement les femmes atteintes de CMT n'ont pas une forme plus grave que les hommes. De plus, un traitement hormonal pourrait causer d'importants effets secondaires dans les deux sexes [30].

- L'acide ascorbique.

L'acide ascorbique améliore la neuropathie chez les souris CMT1A. Passage and Coll., s'appuyant sur le fait que l'acide ascorbique est nécessaire à la myélinisation du SNP dans les co-cultures de cellules de Schwann et de neurones, ont traité leurs modèles de CMT1A avec de l'acide ascorbique. Leurs travaux montrent une augmentation de la myélinisation et une diminution spécifique du taux de PMP22, à un niveau inférieur de celui nécessaire pour induire le phénotype malade. Comme les auteurs l'ont signalé, l'acide ascorbique a déjà été approuvé par la Food and Drug Administration pour d'autres indications cliniques. Ceci suggère que des essais cliniques chez l'Homme pour la CMT1A pourraient rapidement être réalisés [42].

Néanmoins, le métabolisme de l'acide ascorbique est différent chez la Souris et chez l'Homme. En effet, la vitamine C est partiellement synthétisée chez la Souris, alors qu'elle provient exclusivement de l'alimentation chez l'Homme. Cela peut avoir d'importantes conséquences sur le dosage ou la posologie lors du traitement. Ainsi une administration hebdomadaire, telle qu'elle a été effectuée chez les souris, semble insuffisante pour l'Homme [30].

Cependant, les résultats encourageants obtenus sur les modèles animaux, le coût peut élevé et les effets secondaires peu important de cette molécule, font de l'acide ascorbique une thérapie idéale pour les essais cliniques chez l'Homme.

Ainsi, de nombreuses découvertes génétiques ont eu lieu ces dernières années pour l'identification des gènes responsables des différentes formes de CMT. Les stratégies thérapeutiques émergentes sont encore loin d'être applicables à l'Homme. Pour la forme CMT1A, la plus fréquente, le but thérapeutique est d'obtenir un dosage idéal du gène ou de la protéine PMP22. Les modèles animaux sont ainsi très importants pour la compréhension des mécanismes physiopathogéniques et les recherches de thérapeutiques.

En conclusion, le diagnostic différentiel relativement large des polyneuropathies périphériques canines nécessite de réaliser des examens complémentaires, notamment l'EMG et la biopsie nerveuse et musculaire, afin de déterminer l'étiologie de la maladie. Ce diagnostic différentiel est encore plus étoffé chez l'Homme, chez lequel nous n'avons développé que les polyneuropathies héréditaires : la maladie de Charcot-Marie-Tooth. En effet, il s'agit de l'affection neurologique humaine la plus proche de la polyneuropathie héréditaire du Léonberg, sujet de notre thèse.

PARTIE 3 :

Etude de la polyneuropathie héréditaire du Léonberg.



Figure 21 : Léonberg cliniquement sain. (d'après www.leonbergerdatabase.com)

I - Matériel et méthode.

A – Animaux.

L'étude comprenait dix-huit Léonbergs, sept mâles et onze femelles, présentant un dysfonctionnement du système nerveux périphérique. Neuf chiens ont été évalués par le service de neurologie de l' Ecole Nationale Vétérinaire d'Alfort, un chien a été examiné à l'Ecole Nationale Vétérinaire de Lyon. Un dernier chien a été vu à la Faculté Vétérinaire de Bruxelles par le Docteur Poncelet. Pour les autres animaux, soit sept chiens, nous avons contacté par téléphone et par courrier leurs propriétaires.

Les pedigrees des animaux malades ont été obtenus. Les propriétaires des frères et sœurs des chiens étudiés, ainsi que des individus d'une autre portée nés de mêmes parents, ont été contactés afin de reconstituer des fratries complètes avec le statut clinique des individus.

B - Examens cliniques et neurologiques.

Un examen clinique a été réalisé sur chaque animal. Chaque chien a subi un examen neurologique complet avec une évaluation de la vigilance, du comportement, de la démarche, de la posture, des réactions posturales, des nerfs crâniens, des réflexes spinaux, du tonus, de la masse musculaire et de la réponse aux stimuli douloureux.

Des analyses sanguines et un dosage de l'hormone thyroïdienne ont été réalisés dans la mesure du possible. Certains animaux ont subi une radiographie du thorax ou une échocardiographie.

C – Electrophysiologie.

Un électromyogramme a été réalisé sur neuf des dix-huit chiens. Ces examens ont été réalisés par différents neurologues, pas nécessairement les cliniciens qui ont évalué l'animal. L'induction anesthésique a été réalisée avec du Nesdonal® par voie intra-veineuse. Les chiens étaient ensuite intubés et ont reçu un mélange d'halothane et d'oxygène pendant toute la durée de l'électromyogramme (EMG) et des biopsies.

Les nerfs tibial, fibulaire, ulnaire et radial ont été examinés. Lorsque ce fut possible, des électrodes ont été introduites dans le muscle laryngé par voie endolaryngée ou percutanée.

L'étude de la conduction nerveuse des nerfs tibial ou ulnaire a été réalisée comme cela est décrit précédemment.

D – Biopsies nerveuse et musculaire.

Quatre animaux ont subi des biopsies musculaires ou nerveuses. On dénombrait ainsi : quatre prélèvements de nerf fibulaire et trois prélèvements de muscle tibial crânial.

Les prélèvements ont été envoyés à différents laboratoires : le laboratoire d'anatomo-pathologie de l'École Vétérinaire d'Alfort, le laboratoire d'histo-cytopathologie vétérinaire des Dr Mialot et Lagadic et le service de neurologie du Dr Shelton.

Deux méthodes de coloration histologiques ont été utilisées : une coloration après fixation et inclusion en bloc de paraffine (l'Hématoxyline-Eosine ou HE et Gomori trichrome) ou une coloration de coupes congelées. Sur ces dernières coupes, outre les colorations précédentes, d'autres plus spécifiques pouvaient être utilisées :

- mise en évidence de l'ATPase myofibrillaire à pH alcalin et acide pour la détermination de la typologie des fibres
- mise en évidence des mitochondries par la NADH tétrazolium réductase
- mise en évidence des lipides par la coloration du Oil Red O
- mise en évidence des jonctions neuromusculaires par la coloration de l'estérase non spécifique
- mise en évidence du glycogène par le PAS (acide périodique de Schiff) [20 ; 21].

Les biopsies nerveuses ont subi des colorations classiques (HE, Gomori trichrome, Luxol fast blue) pour les examens de routine et des colorations au bleu de toluidine pour les coupes semi fine fixée dans le glutaraldehyde. Les préparations de nerfs « teased » ont été traitées, après fixation dans le glutaraldehyde, avec du glycerol et du tétroxyde d'osmium.

E – Génétique.

Les principes utilisés pour déterminer le mode de transmission de la polyneuropathie du Léonberg sont ceux de la génétique Mendélienne. Le tableau X regroupe les caractéristiques des différents modes de transmission génétiques (d'après [46]). Les données qui ont été obtenues ont été comparées à ces différents modèles de transmission.

De plus une comparaison de nos données avec les pourcentages théoriques de Mendel de malades et de sains attendus dans les portées connaissant le phénotype des parents a été réalisée à l'aide du test χ^2 . Le seuil de signification retenu est de $p < 0,005$ à un degré de liberté.

Mode de transmission	Principales caractéristiques
Autosomique dominant	<ul style="list-style-type: none"> ● Le gène muté est localisé sur une des 38 paires de chromosomes autosomes ● Le gène muté est généralement présent à l'état hétérozygote et moins présent à l'état homozygote ● Un parent d'un individu atteint doit être atteint (excepté si l'atteinte montre une pénétrance incomplète ou une nouvelle mutation) ● Généralement il n'y a pas de saut de génération ● En présumant qu'une femelle ou qu'un mâle est hétérozygote malade, environ 50% de sa portée sera atteinte. Ainsi, $P1 = 0,5$ (pour mâle et femelle) et $P2 = 0,5$ ● Mâles et femelles sont atteints dans les mêmes proportions.
Autosomique récessive	<ul style="list-style-type: none"> ● Le gène muté est situé sur l'une des 38 paires de chromosomes autosomes ● Pour être affecté, les animaux doivent être homozygotes pour le gène muté ● La maladie peut sauter des générations et se révéler lorsque deux individus porteurs hétérozygotes produisent des animaux atteints ● Les deux parents d'un individu malade doivent être porteurs hétérozygotes ● Une portée de deux individus porteurs doit donner environ : 25% d'individus affectés, 50% d'individus porteurs sains, et 25% d'individus sains non porteurs ($P1 = 0,75$ et $P2 = 0,25$) ● Mâles et femelles de la portée sont équitablement atteints.
Dominante liée aux chromosomex sexuels	<ul style="list-style-type: none"> ● Le gène muté est situé sur le chromosome sexuel (X ou Y). ● Un parent d'un individu atteint doit être atteint (excepté si l'atteinte montre une pénétrance incomplète ou une nouvelle mutation), sans saut de génération. ● Pour un gène muté situé sur le chromosome X, en présumant qu'une femelle est hétérozygote malade, environ 50% de sa portée sera atteint, mâles et femelles sont équitablement atteints. ● Pour un gène situé sur le chromosome X, en présumant que le père est porteur malade (croisement avec une femelle saine), toutes les femelles de la portée sont malades, aucun mâle atteint. ● Pour un gène muté situé sur le chromosome Y, tous les mâles sont porteurs du gène muté et malades.
Récessive liée aux chromosomes sexuels	<ul style="list-style-type: none"> ● Approximativement 50% des mâles de la portée d'une femelle porteuse doit être atteints. ● De même, 50% des femelles d'une portée de mère porteuse doit être porteuses. ● Il existe un modèle caractéristique de transmission : des femelles cliniquement normales produisent des fils malades qui à leur tour engendrent des femelles porteuses ● Les mâles cliniquement affectés transmettent le gène muté à toutes leurs filles, mais pas à leurs fils. ● Si les deux parents sont affectés, toute la portée est affectée. ● Sur une portée avec une mère porteuse du gène (hétérozygote) et un père sain, on aura : - pour les femelles de la portée : $P1 = 1$ et $P2 = 0$, - pour les mâles de la portée : $P1 = 0,5$ et $P2 = 0,5$
Polygénique	<ul style="list-style-type: none"> ● Chacun des parents peut apporter un ou plusieurs gènes aux enfants malades, mais cette contribution n'est pas forcément équitable. ● Il n'existe pas de ratios prédictifs parce que le nombre de gènes impliqué est inconnu ● Les deux sexes sont impliqués mais pas forcément dans les mêmes proportions. ● La maladie apparaît souvent de façon erratique aléatoire dans les pedigrees avec des chiens affectés.
Mitochondriale	<ul style="list-style-type: none"> ● Transmission maternelle exclusivement ● Le gène muté se trouve sur l'ADNmt ● Les mères qui transmettent leur ADN mitochondrial avec le gène muté sont malades.

Tableau XIII : Caractéristiques des différents modes de transmission génétique (d'après [46])
Légendes : P1= La probabilité pour les animaux de la portée d'être cliniquement sains, P2 = la probabilité pour les animaux de la portée d'être affectés.

II – Résultats.

A - Examens cliniques et neurologiques.

1 – Motif de consultation.

Le tableau XIV regroupe les motifs de consultations pour les chiens que nous avons vus, ou les premiers symptômes de la maladie recueillis par questionnaires.

Animal	Troubles respiratoires	Troubles locomoteurs	Age début des symptômes
5E	X		24 mois
7D	X		17 mois
6C	X		16 mois
1C			44 mois
4C	X	X	7 ans-84 mois
3H	X		50 mois
2K		X	24 mois
2R		X	13 mois
2L	X		20 mois
8C	X	X	18 mois
9C	X	X	19 mois
1E*	X	X	16 mois
5R*	X	X	5 ans-60 mois

Tableau XIV : Motifs de consultation et age du chien lors des premiers symptômes.

*** = d'après les questionnaires**

Nous avons recueilli les premiers symptômes de treize animaux. Parmi ces treize Léonbergs, dix ont montré des troubles respiratoires (soit 77%) avec les symptômes suivant :

- respiration bruyante,
- dyspnée,
- essoufflement à l'effort,
- paralysie laryngée.

Des troubles locomoteurs étaient présents chez sept animaux (soit 54%), alors que cinq chiens ont présenté à la fois des troubles locomoteurs et respiratoires (39%).

L'âge moyen d'apparition des premiers signes cliniques était de 31 mois avec des extrêmes allant de 1 à 7 ans. Dans notre étude, 70% des animaux ont présenté des signes entre 1 et 3 ans et 92% entre 1 et 5 ans. L'âge moyen était sensiblement identique chez les femelles (33 mois) et chez les mâles (28,8 mois).

2 – Examen clinique et neurologique.

Les tests thyroïdiens se sont révélés normaux. Ils étaient douteux pour un chien. Le tableau XV regroupe les résultats des examens neurologiques effectués sur les animaux.

Animal	Ataxie	Hypermétrie	Faiblesse	Amyotrophie	Proprioception	Réflexes	Flexion	Atteinte nerf laryngé	Autre
5E		1 P			N	N	N	X	
7D		1 P (G>D)		1 (distale)	D	N	I	X	
6C		1 (P)			N	N	N	X	
1C		1 (P)			N	N	N		Tremblements postérieurs
4C				X	N	D	N		
3H		1 P (D>G)	X	X	N	D	I	X	
2K	X (AnP)	1 (AnP)	X	X	D	A	I		
2R	X (AnP)	1 (An)			D	N	I		Raideur P, griffes usées
2L								X	
8C							1	X	
9C		1 (P)	X	1(P temporaux)	D	A		X	Palmigradie Paralysie faciale

Tableau XV : Résultats des examens neurologiques effectués sur onze chiens.

Légende : X : présent, P : postérieurs, G : gauche, D : droit, An : antérieur, N : normal, D : diminué, A : augmenté, I : incomplet

La plus fréquente des anomalies de la démarche observée fut la pseudo-hypermétrie (82%), surtout présente sur les postérieurs (66%). En effet les Léonbergs avaient un pas haut, autrement appelé signe du harpet ou pas de l'oie. Une faiblesse dans trois cas sur neuf et une ataxie ont été observées (22%). Une amyotrophie d'intensité variable était présente dans plus de la moitié des cas (55%). Lorsqu'elle était présente elle touchait les membre distalement et préférentiellement les postérieurs, comme le chien de la figure 22. Un chien présentait une amyotrophie des muscles temporaux.



Figure 22 : Léonberg atteint de polyneuropathie. Noter l'amyotrophie des membres postérieurs (d'après S.Blot)

Dans notre étude, quatre animaux présentaient un déficit de proprioception. De plus deux animaux avaient des réflexes diminués, correspondant à une lésion de type MNP. En outre deux animaux présentaient un réflexe patellaire augmenté, se rapprochant ainsi d'un pseudo-MNC. Dans quatre cas sur neuf la flexion du tarse était incomplète.

En ce qui concerne l'évaluation des nerfs crâniens, 63% des animaux présentaient une lésion du nerf laryngé. Une paralysie faciale a été notée sur un chien de l'étude.

Les autres anomalies isolées observées lors de l'examen neurologique étaient un tremblement des postérieurs, une palmigradie ou des déformations osseuses des tibias, associées à un valgus. Ces deux derniers symptômes ont été observés chez un seul chien en photographie sur la figure 23.



Figure 23 : Léonberg atteint de polyneuropathie. Noter la palmigradie présente sur les antérieurs et l'amyotrophie des postérieurs. Ce chien présentait par ailleurs une amyotrophie des muscles temporaux et un valgus des antérieurs (d'après S.Blot).

3 – Evolution de la maladie.

Le tableau XVI présente l'évolution clinique et les circonstances de décès des animaux de l'étude.

Nom	Age début symptômes	Evolution	LPL Age	Décès		Age lors du décès	Mois depuis début symptômes
				Mort naturelle	Euthanasie		
5E	2 ans 24 mois	Très lente	LPL à 3 ans 34 mois	/			
7D	2 ans 17 mois				X	3 ans 37 mois	20 mois
1C	4 ans 44 mois		LPL à 7 ans 85 mois	X suite pneumonie		7 ans 90 mois	74 mois
3H	4 ans 50 mois	Lente Stabilisation		/			
2K	2 ans 24-29 mois				X	3 ans 35 mois	31 mois
2R	13 mois	Très rapide en 6 mois			X	3 ans 42 mois	29 mois
2L	2 ans 20 mois			/			
9C	19 mois	Très rapide			X	2 ans 27 mois	8 mois
1E*	16 mois		LPL	X		7 ans 84 mois	68 mois
5R*	60 mois	Rapide		X		6 ans 72 mois	12 mois

Tableau XVI : Suivi d'animaux malades.

Légendes : * : d'après les questionnaires, LPL : Laryngoplastie par latéralisation des arythénoïdes.

L'évolution de la maladie était variable selon les individus. En effet deux animaux sur dix ont présenté une évolution rapide (<12 mois), trois ont présentés une évolution modérée (entre 12 et 36 mois) et cinq animaux une évolution lente (36 mois et plus). Le temps moyen, entre le début des symptômes et le décès de l'animal fut de 34 mois, avec une variation de 8 à 74 mois (50 mois pour les mâles et 23 mois pour les femelles). A ce jour, six animaux de l'étude sont encore vivants. L'âge de ces animaux varie de 4 à 11 ans, avec une moyenne de 8 ans.

Quatre animaux ont subi une laryngoplastie par latéralisation des cartilages arythénoïdes. Cette opération leur a apporté un confort certain lors de paralysie laryngée et une amélioration de la fonction respiratoire.

Pour les Léonbergs dont nous avons retrouvé la trace, quatre ont été euthanasiés et quatre sont décédés de mort naturelle.

Pour les chiens de notre étude, les symptômes survenaient majoritairement entre 1 et 3 ans, bien que quelques chiens présentaient des symptômes plus tardivement. L'atteinte était préférentiellement respiratoire dans les $\frac{3}{4}$ des cas, puis locomotrice. L'évolution de la maladie fut assez variable selon les individus, d'une dégradation rapide en quelques mois à une stabilisation des symptômes et une évolution lente.

B - Electromyographie et vitesse de conduction nerveuse.

Les résultats des électromyogrammes de neuf chiens de notre étude sont présentés dans le tableau XVII.

Nom	Général : fibrillation et décharges, insertion	Potentiels : PACM.		Vitesse de conduction (m/s)	Onde F et réflexe H	Autre	Conclusion	
							AX	DM
5 E	Nombreuses fibrillations dans l'interosseux (antérieurs et postérieurs) et muscles laryngés.	NT	0.5 mV	37 m/s (droit)	Ondes tardives absentes. NT ; Ulnaire : M-w 5m/s et 0.29 mV H-w : 42.6 ms et 0.149 mV	PANS absents	1 distale	1
		NF	10 mV	34 m/s (droit)				
		NU	14 mV	37 m/s (gauche)				
7D	Nombreuses fibrillations dans muscles interosseux (membres antérieur et postérieurs), tibial crânial, gastrocnémien, extenseur et fléchisseur du ??	NT	Pas de réponse	/	Ondes H ulnaires très tardives 46 ms	PANS absent	1	0
		NF	Amplitude moins de 1 mV	50 m/S				
		NU	0,3 mV	30 m/s				
		NR	5 mV	59.5 mV				
6C	Activités d'insertion augm (uln, vague, fib, tibial). Nombreuses fibrillations (interosseux, gastrocnémien, tibial et muscle laryngé) Décharges Hte fréquence (vague, tibial)	NT	Pas de réponse	(droit)	Ondes tardives absentes	PANS absent	1	0
		NF	Amplitude ++ réduite : 0.8 mV/2mV	72 m/s (droit)				
		NU	/	/				
1C	Nombreuses fibrillations et décharges répétitives complexes (interosseux, tibial cranial, gastrocnémien, muscles laryngés)	NT	Pas de réponse	/	Ondes tardives pour Ulnaire (H-w : 37.4 ms, ampl : 0.26 mV M-w : 5 ms)	PANS absent	1	1
		NF	Amplitude : 5 mV	69 m/s (gauche)				
		NU	3 mV	35 m/s (gauche)				
		NR	21 mV	40 m/s				
4C	Rares fibrillations (interosseux) et fibrillations modérées (tibial, gastrocnémien, quadriceps, et muscles laryngés)	NT	Pas de réponse	/	H-w tardives pour NU	PANS absent		
		NF	3.5 mV	60 m/s				
		NU	3 mV	35 m/s				
3H	Fibrillations ++ (interosseux antérieurs et postérieurs, tibial crânial, gastrocnémien) ; Décharges haute fréquence parfois	NT	?	?	H-w ulnaires : 25.1 m/s		1	1
		NF	5.55 mV (gauche) 15 mV (droit)	51 m/s (gauche) 71 m/s (droit)				
		NU	24 mV	38 m/s				
2K	Fibrillation + (interosseux antérieur)	NT	0.5 mV	25 m/s	Ondes H (NU, NT) latence normale : 33.3 ms Onde F (NF) latence normale : 26.3ms		1	1
		NF	7.8 mV	64 m/s				
		NU	4.25 mV	31 m/s				
		NR	16 mV	61 m/s				
2L	Larynx : fibrillations+++ m. crico-aryt droits et gauche. Pas d'activité spont dans cordes vocales. Membres : Absence d'activité spontanée (ant et post)	NT	<1 mv (droit et gauche) : 0.4 mV	26 m/s	Réponse H tardive présente (12.3 ms) Réponse F tardive fibulaire présente (17.4 ms)	PANS (NF) abs (pb tech ?)	1	1 +++
		NF	8 mV	43 m/s				
		NU	5.7 mV	31 m/s				
9C	Fibrillation ++ (interosseux ant et post, tibial crânial, gastrocnémien, extenseur radial du carpe et fléchisseur, m. cryco -aryth dorsaux larynx	NT	Pas de réponse	/	Réponse H et F présentes à de fortes stimulations. Ondes f (23 ms NF, 28 ms NR) Onde H (16 ms NU)	Rép sens uln et fin présentes	1 +++ distale	1
		NF	4.6 mV	54 m/s				
		NU	1.3 mV	27 m/s				
		NR	2 mV	37 m/s				

Tableau XVII : Données des électromyogrammes réalisés sur 9 chiens.

1 – Electromyographie.

Lors de l'EMG, les animaux présentaient tous des activités spontanées d'intensité variable et de localisations diverses. Les potentiels de fibrillation étaient les anomalies les plus fréquentes. Ainsi, on en retrouvait dans les muscles des membres, souvent distalement dans les muscles interosseux, dans huit cas sur neuf et dans les muscles laryngés chez six animaux. Les autres activités spontanées observées étaient : les décharges de hautes fréquence et les décharges complexes répétitives. Nous allons maintenant étudier les ondes M et les potentiels d'action, ainsi que les vitesses de conduction nerveuses.

2 – Vitesses de conduction.

Sur les trente vitesses de conduction enregistrées nous avons pu noter un déficit majeur du PACM dans les muscles interosseux : du membre postérieur (nerf tibial) et du membre antérieur (nerf ulnaire). L'atteinte des nerfs radial et fibulaire était moins marquée (Cf. Tableau XVIII).

L'absence d'onde M pour le nerf tibial était l'anomalie la plus fréquemment retrouvée (5 cas sur 9). Lorsqu'elle était présente, la vitesse et l'amplitude étaient inférieures aux valeurs trouvées dans les publications [62]. Le tableau XVIII regroupe les moyennes des vitesses de conduction et des amplitudes des potentiels pour chaque nerf, comparés aux valeurs de référence.

		Ecart	Moyenne	Valeurs de référence
Vitesses de conduction (en m/s)	Tibial	25-37	29,3	66,9+/-2,4
	Ulnaire	27-37	33	59,1+/-1,0
	Radial	37-61	49,3	73,1+/-2,7
	Fibulaire	43-72	56,5	77,5+/-2,8
Amplitude (en mV)	Tibial	0,4- 0,5	0,5	22,2 +/- 2,6
	Ulnaire	0,3-25	6,9	23,2+/-3,1
	Radial	2-21	11	2,01+/-3,0
	Fibulaire	0,8-15	6,2	22,0+/-2,2

Tableau XVIII : Résultats des vitesses de conduction et des amplitudes (d'après [62])

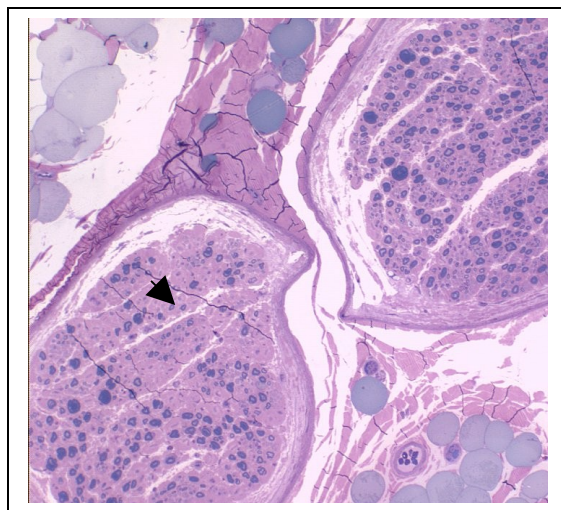
En conclusion, nous avons observé de nombreuses activités spontanées (fibrillation, activités d'insertion, ondes positives lentes) et une diminution des amplitudes des potentiels d'action composés musculaires. Cela indiquait une perte en unités motrices fonctionnelles. Nous avons également pu noter des vitesses de conduction nerveuse ralenties.

C - Biopsie musculaire et nerveuse.

Notre étude a porté sur les biopsies musculaires et nerveuses de quatre animaux. Les anomalies histologiques nerveuses étaient sensiblement identiques chez tous les chiens.

L'aspect histologique des biopsies musculaires était normal dans les deux cas, dont les lésions neurologiques étaient les moins sévères. Dans les cas les plus marqués la lésion majoritaire était une lésion de type dénervation avec des fibres musculaires de calibre varié et un tissu fibreux ou adipeux au niveau de l'endonèvre. Un chien présentait une hypertrophie de dénervation avec des fibres de calibre plus normal et de multiples plages d'hyper contraction des myofibrilles. Il s'agissait d'un cas sévère de polyneuropathie.

L'anomalie prédominante de la biopsie nerveuse du nerf fibulaire était une neuropathie dégénérative avec une perte de fibres nerveuses, qui pouvait être modérée à marquée. Une perte de fibres nerveuses modérée est présentée sur la figure 24. L'atrophie des faisceaux nerveux était associée à une surcharge lipomateuse du périnèvre. On pouvait observer sur les axones des lésions de vacuolisation de la gaine de myéline discrète à marquée, associées à la présence de sphéroïdes. Ces anomalies témoignaient de l'existence d'un phénomène de démyélinisation. Enfin on pouvait également observer une fibrose discrète à marquée de l'endonèvre.



**Figure 24 : Coupe transversale de nerf fibulaire du chien 7D (d'après S.Blot)
La flèche indique la perte modérée de fibres nerveuses, et l'infiltration lipomateuse de l'endonèvre.**

Ainsi, les lésions que nous avons observées sur les quatre biopsies des Léonbergs de notre étude étaient des lésions, modérées à sévères, de neuropathie dégénérative avec une perte de fibres nerveuses. Cette neuropathie était associée dans les cas sévères à des lésions musculaires de dénervation et d'atrophie neurogène.

D - Analyse des pedigrees.

Sept familles ont été reconstituées pour lesquelles nous connaissons le statut clinique de presque tous les membres. Les individus dont le statut était inconnu, en raison de la perte de leur trace, n'ont pas été pris en compte dans les statistiques. L'étude a été réalisée en contactant les propriétaires des frères et sœurs des animaux atteints, par courrier ou téléphone. Aucun Léonberg malade n'avait de portée. Les animaux avaient tous plus de 7 ans, sauf les membres de la famille 8 qui ont actuellement 4 ans. Les symptômes se déclarant en moyenne à 2 ans et 7 ans, les animaux cliniquement sains après cet âge ont été considérés comme cliniquement sains.

Notre étude a regroupé soixante dix-huit animaux. Les ascendances des chiens malades étaient toutes connues et communes. Le degré de parenté entre les différents individus de l'étude était élevé (Figure 26). Quelques ascendants communs étaient d'origine commune à ces animaux. La figure 25 schématise ces sept familles. Cette étude génétique a donc compris seize parents et soixante deux enfants. Comme indiqué dans le tableau XIX, on a pu noter dans les fratries de soixante deux individus :

- Trente trois femelles et vingt neuf mâles.
- Seize animaux malades et quarante six cliniquement sains.

	Femelles	Mâles	Total
Animaux cliniquement sains	23	23	Total animaux cliniquement sains = 46
Animaux malades	10	6	Total animaux malades = 16
Total	Total femelles = 33	Total mâles = 29	Total animaux = 62

Tableau XIX : Tableau récapitulatif des animaux cliniquement sains ou malades des fratries.

En premier lieu, on pouvait observer que tous les parents étaient cliniquement sains et engendraient des individus malades. La maladie atteignait aussi bien les mâles que les femelles, et ceci avec un ratio de 1 mâle pour 1,7 femelles. Le pourcentage de chiens affectés était de 25,8% dans les sept familles.

Nous avons testé les différentes hypothèses de mode de transmission génétique d'après le tableau XIII.

- L'hypothèse de transmission polygénique. Dans le cas de ce mode de transmission, nous aurions beaucoup moins d'animaux malades.

- L'hypothèse de transmission maternelle ou mitochondriale. Cette transmission ne se réalise que par les femelles. Or les mères des animaux malades ont toujours été cliniquement saines.

- L'hypothèse de transmission dominante. Lors de transmission dominante, tout individu porteur du gène présente des signes cliniques. Donc un parent d'un individu atteint est porteur du gène. Comme signalé précédemment, aucun parent n'était malade. Cette hypothèse est donc réfutée qu'il s'agisse d'un gène situé sur un chromosome autosome ou sexuel.

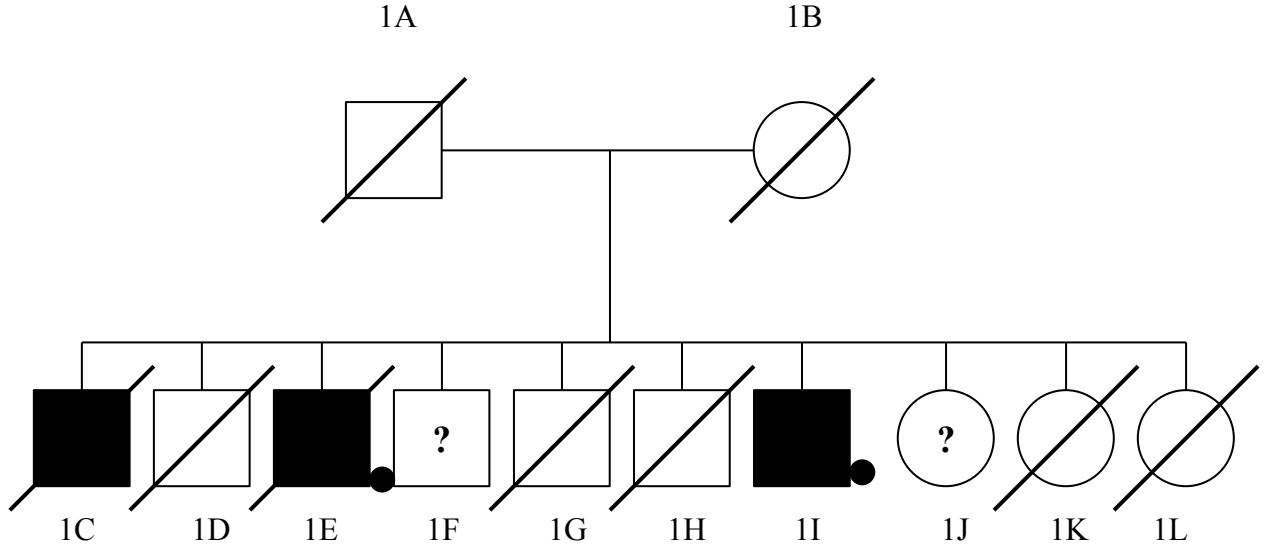
- L'hypothèse de transmission récessive liée au chromosome X. Dans ce mode de transmission la mère est porteuse. Les parents étant cliniquement sains, les pères étaient tous supposés non porteurs. Dans un croisement entre une mère porteuse et un père sain, nous devrions obtenir des femelles toutes cliniquement saines, dont 50% porteuses, et 50% des mâles atteints. Or des femelles de notre étude étaient atteintes et le pourcentage de mâles atteints était de 20%. Un χ^2 a été réalisé en séparant mâles et femelles afin d'étayer cette théorie. Nous avons pris pour hypothèse nulle le fait qu'il n'y ait pas de différence significative entre le pourcentage réel d'animaux malades et le pourcentage théorique de Mendel lors de transmission récessive liée au chromosome X. Pour les femelles, le χ^2 n'était pas interprétable, pour les mâles il était de 9,87. Le χ^2 théorique donné par la table du χ^2 au seuil de 5% et pour un degrés de liberté (ddl) de 1 est de 3,84. La différence était grandement significative.

- L'hypothèse de transmission récessive autosomique. Dans ce dernier cas des parents porteurs et cliniquement sains engendrent des individus malades, mâles ou femelles. Ici mâles et femelles étaient atteints équitablement. Les parents étaient tous cliniquement sains et donc porteurs du gène. Nous avons réalisé ici encore un χ^2 . Pour les femelles le χ^2 calculé était de 0,49 et pour les mâles, il était de 0,40. La différence entre les pourcentages théoriques de Mendel et les pourcentages réels n'était donc pas significative. De plus lorsqu'il a été appliqué à tous les individus malades sans distinctions mâle/femelle, le χ^2 était de 0,02 comparé à la valeur du χ^2 théorique lu dans la table pour un ddl qui est de 3,84.

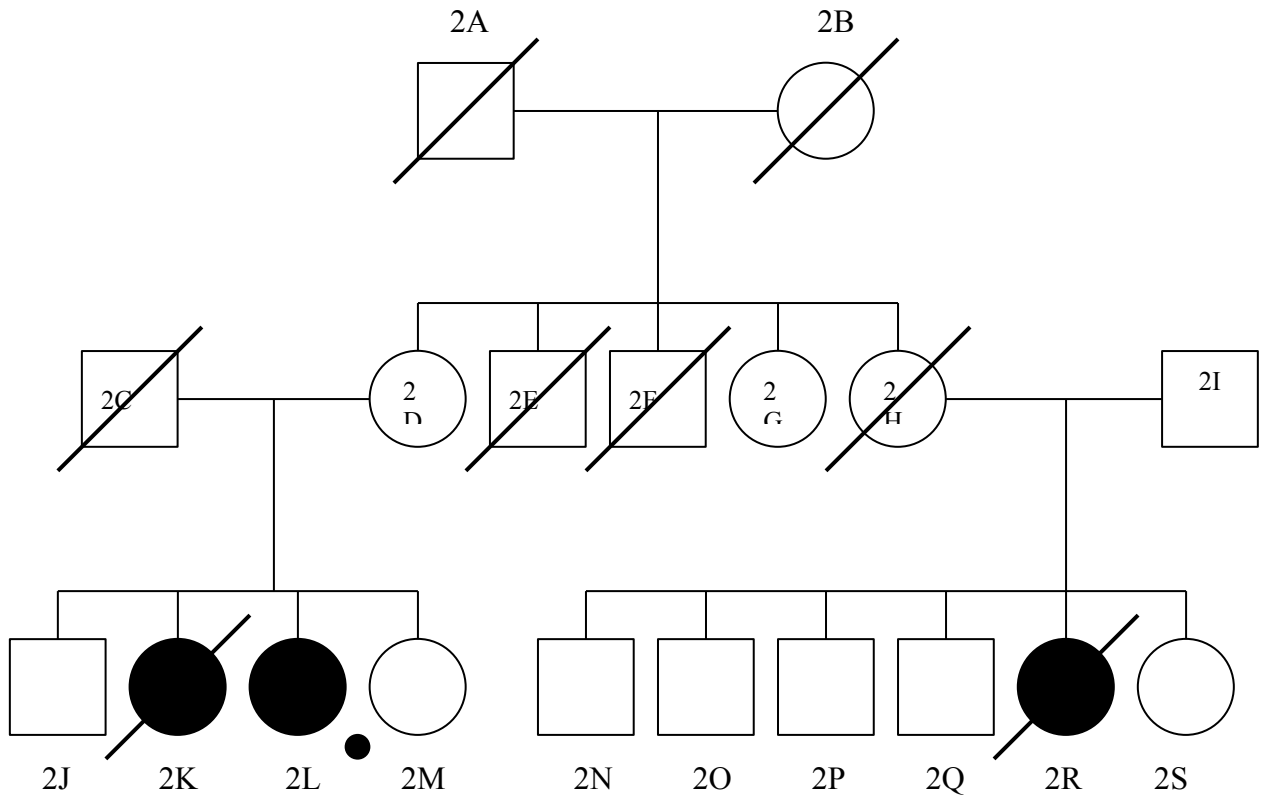
Ainsi, notre étude a suggéré que la transmission génétique de la polyneuropathie héréditaire du Léonberg se faisait selon un mode autosomique récessif.

Familles nucléaires

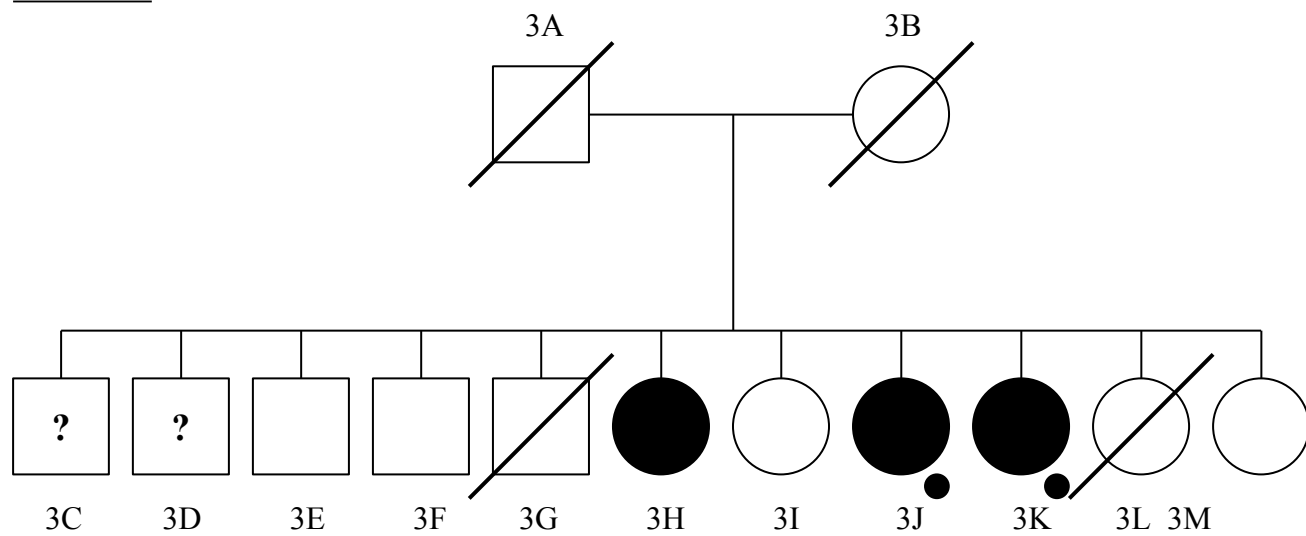
Famille 1 :



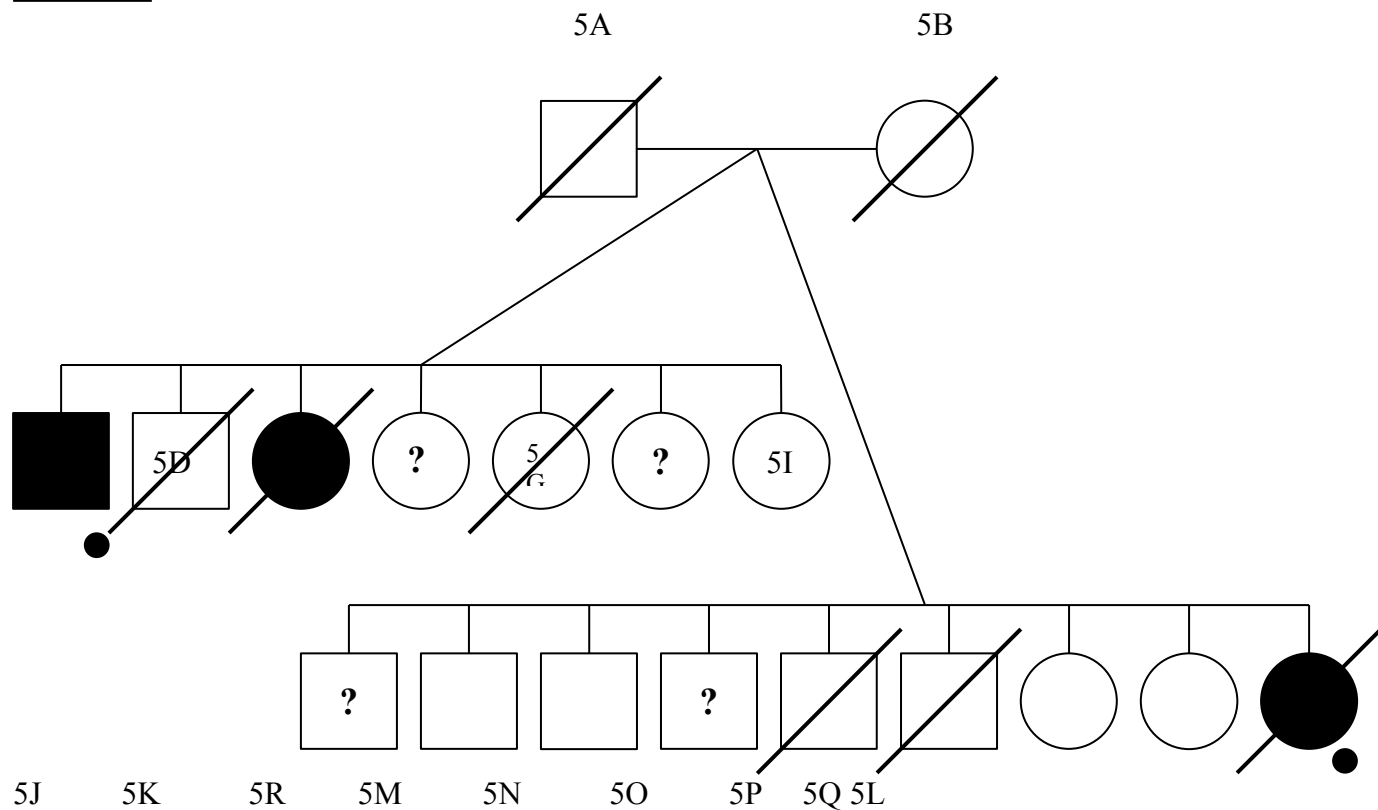
Famille 2:



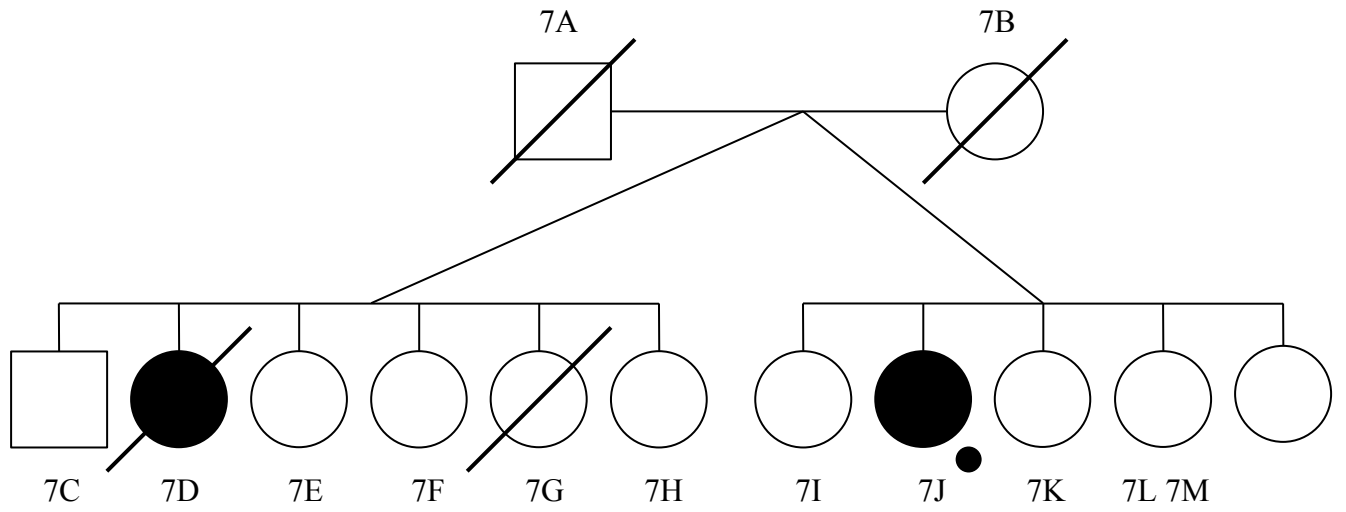
Famille 3:



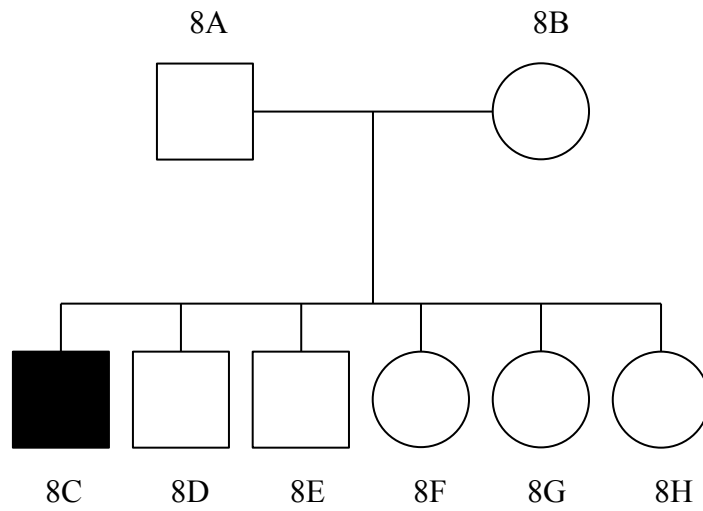
Famille 5:



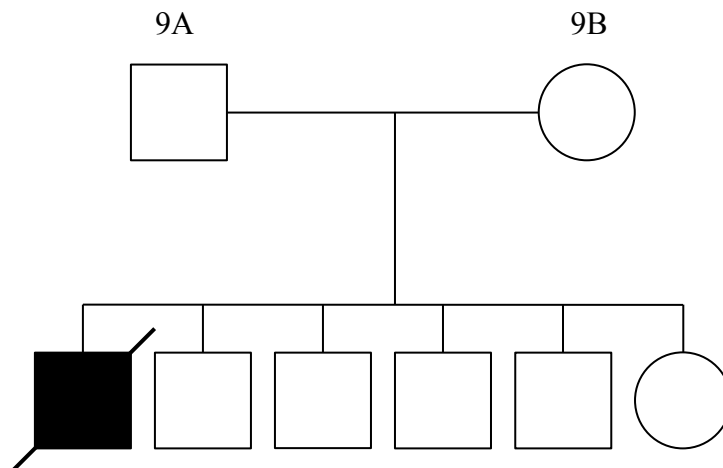
Famille 7 :



Famille 8 :



Famille 9 :



9C

9D

9E

9F

9G

9H

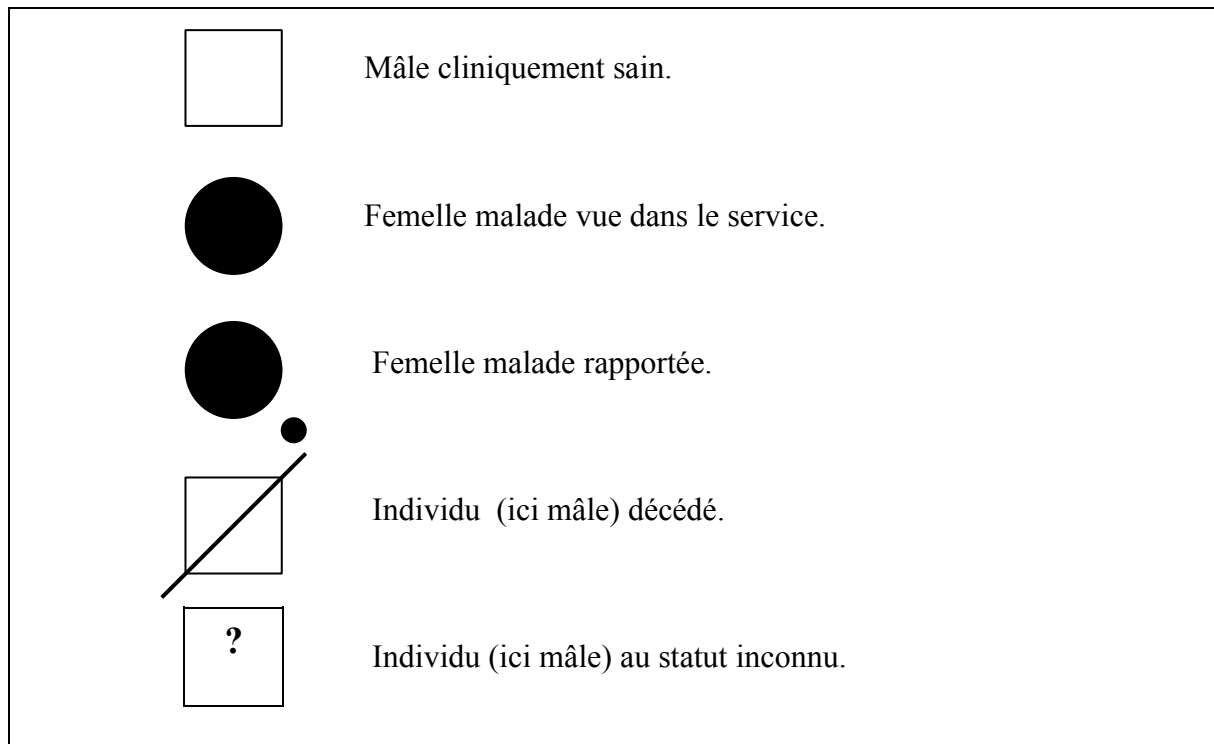


Figure 25 : Les familles nucléaires de chiens malades.

PED LEONBERG DEUX FRATRI 07 Oct 05

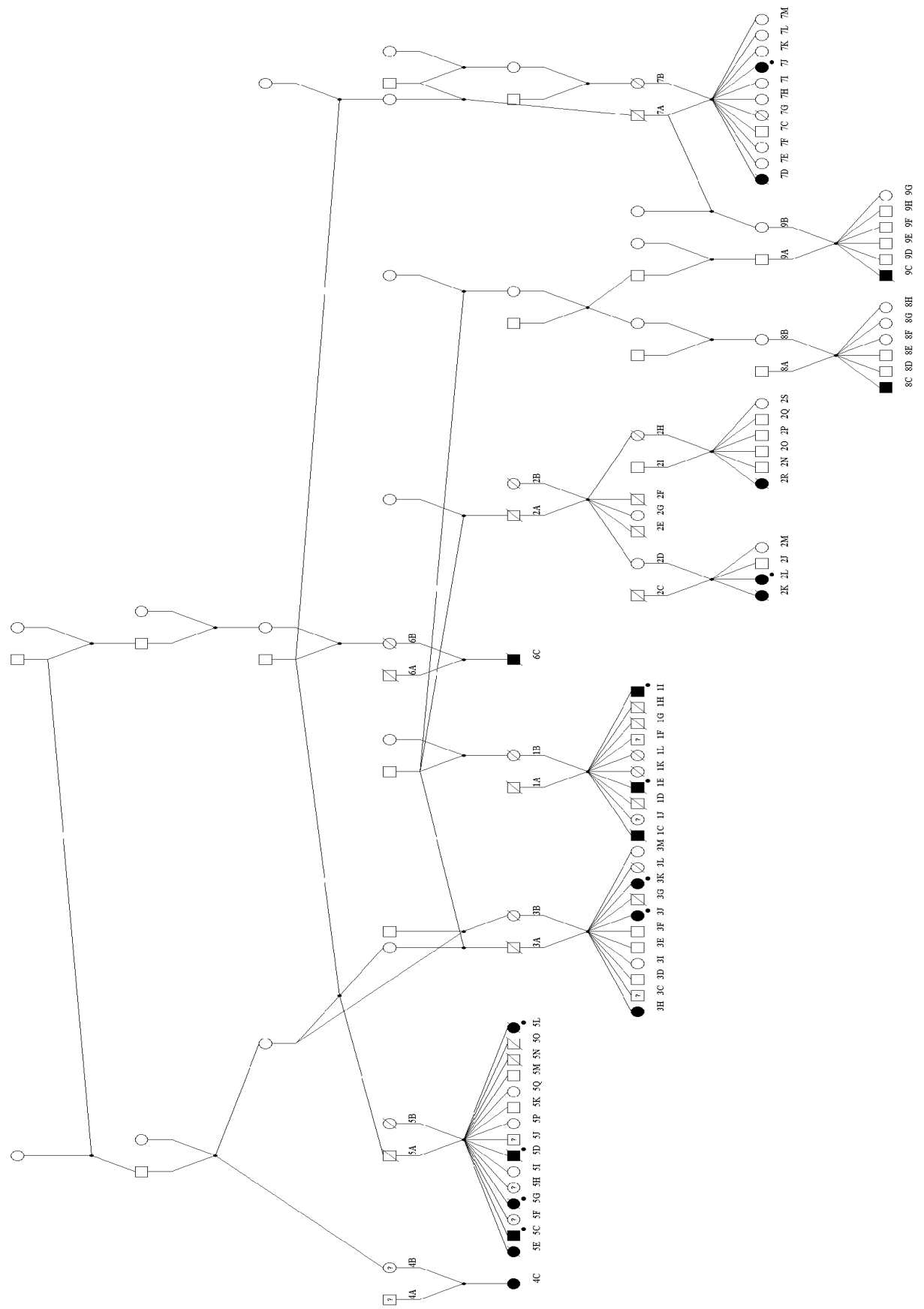


Figure 26 : Pedigree des chiens de notre étude.

III – Discussion.

La maladie qui atteint les Léonbergs de notre étude est une polyneuropathie spontanée, distale et symétrique. Elle a été observée chez dix huit chiens, liés génétiquement à des degrés divers.

Dans nos résultats, l'âge d'apparition des premiers symptômes était situé entre 1 et 5 ans. Les premiers signes cliniques des données bibliographiques du Dr Shelton and Coll. [53] apparaissaient plus tôt, la majorité des chiens étaient atteints entre 1 et 3 ans. Les signes cliniques observés dans notre étude étaient identiques aux anomalies cliniques relevées sur la neuropathie du Léonberg [53] : faiblesse générale, intolérance à l'exercice, démarche avec le signe du harpet (ou pas de l'oie) sur les membres postérieurs, dyspnée et changement de voix. Dans presque la moitié des cas, la flexion du tarse lors de l'examen neurologique était incomplète. D'autres signes cliniques liés à une polyneuropathie, comme un mégaoesophage ou une lésion du nerf phrénique, n'ont pas été observés dans notre étude. Néanmoins ces anomalies n'ont pas été recherchées. Un seul animal a subi une radiographie qui s'est révélée normale. Les examens neurologiques ont mis en évidence une atrophie marquée des muscles distaux des membres pelviens, une diminution des réflexes spinaux et une faiblesse ou une absence de mouvements laryngés. Un chien de notre étude a présenté une paralysie faciale qui est un des signes les moins communs des publications. L'évolution de la maladie fut aussi variée que dans la littérature, allant d'une évolution rapide (en quelques mois) en tétraplégie et dyspnée intense, à une stagnation des signes cliniques sur des animaux encore ambulatoires à l'âge de 8 ans. On a pu noter une variabilité en ce qui concerne la sévérité et l'évolution de l'atteinte. Ceci pourrait s'expliquer par le stade clinique de l'observation (atteinte précoce ou depuis quelques années) lors de l'examen.

Les résultats électromyographiques évoquaient des lésions de dénervation musculaires et étaient caractéristiques d'une perte d'unités motrices, donc de fibres nerveuses. La localisation des anomalies était distale et symétrique. Enfin la chute des vitesses de conduction et la diminution des amplitudes des potentiels musculaires, démontraient l'association de deux phénomènes : dégénérescence axonale et démyélinisation. Néanmoins, l'onde musculaire M étant absente dans la plupart des cas sur les enregistrements du nerf tibial, cette neuropathie restait difficile à caractériser. L'atteinte était relativement semblable chez les mâles et les femelles. Ces données concordent avec celles de la littérature [53].

Les anomalies pathologiques musculaires et nerveuses ont corroboré les résultats électromyographiques. Les cas les plus sévères présentaient des lésions de dénervation musculaire. Les animaux présentaient tous une perte plus ou moins marquée de fibres nerveuses. Celle-ci semblait être chronique puisqu'elle était accompagnée de surcharge graisseuse et de fibrose. Un phénomène de démyélinisation était également observé. Ces données correspondent à celles de la littérature, bien que l'étude du Dr SHELTON [53] portait sur un nombre plus important d'animaux (douze chiens). Nous n'avons pas de mesures de la densité de fibre nerveuses ou de la taille des fibres nerveuses. Si la totalité des animaux de leur étude présentait des lésions musculaires de dénervation, seule la moitié des cas de notre étude était atteinte.

Les résultats des examens électromyographiques et histologiques étaient en faveur d'une dégénérescence axonale à prédominance distale et rétrograde, accompagnée d'une démyélinisation secondaire.

L'analyse des pedigrees des Léonbergs a suggéré que la transmission récessive était la plus probable, les parents d'un individu malade étant systématiquement cliniquement sains. De plus le résultat du test du χ^2 était en faveur du mode de transmission autosomique et non du mode de transmission lié au chromosome X. En effet, les mâles étaient atteints en faible nombre : 20% dans notre étude au lieu des 50% attendus théoriquement lors de transmission récessive liée à l'X. Des réserves sont cependant à observer quant à la véracité des informations que nous avons obtenues par questionnement des propriétaires et des éleveurs. La majeure partie des animaux étant décédée, le statut des individus reposait sur les affirmations des propriétaires. De plus, les animaux n'ayant pas tous été examinés par nos soins, d'autres maladies pouvaient entraîner des symptômes locomoteurs et/ou respiratoires. Le cas s'est présenté pour deux animaux : 5D et 5G. Ces chiens ont présentés des symptômes respiratoires similaires à ceux décrits dans cette étude à partir de l'âge de 6 ans, sans que nous ayons pu en avoir confirmation par le vétérinaire traitant. Nous avons considéré ces chiens comme douteux.

Nos résultats diffèrent de ceux décrits dans la littérature [53]. En effet, l'étude génétique de cette maladie a suggéré un mode de transmission récessif lié au chromosome X à pénétrance incomplète ou à pénétrance liée à l'âge. L'étude comprenait vingt et un animaux, dont une femelle et vingt mâles (animaux américains et belges), alors que notre étude comprend onze femelles et six mâles. Pour expliquer ces différences on peut imaginer une hétérogénéité génétique de la maladie, c'est à dire que plusieurs gènes avec des modes de transmission différents puissent produire un même phénotype. Dans tous les cas un échantillon plus important de chien reste à analyser afin d'élucider le mode de transmission exact de la polyneuropathie du Léonberg.

Chez l'Homme, il existe un ensemble de maladies héréditaires entraînant une polyneuropathie symétrique périphérique distale : le syndrome de Charcot-Marie-Tooth (ou CMT). Ce groupe de maladies très hétérogènes comprend des affections de transmission et de pathogénie différentes, comme nous l'avons vu dans la deuxième partie. Le phénotype associé est très proche de celui de la neuropathie héréditaire du Léonberg. En effet, les animaux sont affectés à un jeune âge (entre 1 et 5 ans) et présentent une faiblesse généralisée, une amyotrophie distale, une diminution ou une perte des réflexes, et une démarche pseudo-hypermétrique. La littérature rapporte des cas de parésie laryngée ou des anomalies du diaphragme lors de CMT [56], ces dernières n'étant pas observées chez les Léonbergs de notre étude. Des déformations des membres sont notées fréquemment dans certaines formes de CMT. Un seul animal, atteint d'une forme sévère et d'évolution rapide, a présenté un valgus avec palmigradie des deux antérieurs et un jarret droit lui donnant une démarche de pas de coq. On peut se demander si ces déformations sont bien liées à un trouble de la croissance, comme cela a été diagnostiqué par le vétérinaire traitant, ou si elles sont associées à la polyneuropathie. Les variabilités dans la sévérité des lésions et l'évolution de la maladie sont importantes chez les Léonbergs aussi bien que chez l'Homme.

Les CMT sont classées selon leur mode de transmission génétique (dominant ou récessif) puis en fonction de la vitesse nerveuse de conduction du nerf médian. Cette vitesse détermine si la neuropathie est à composante axonale ou démyélinisante, sachant que la limite entre ces deux phénomènes pathologiques est parfois floue. D'après notre étude, la neuropathie du Léonberg semble similaire aux formes autosomiques récessives de la maladie de Charcot et plus particulièrement à la forme AR-CMT2 (autosomique récessive CMT2). Il s'agirait d'une forme axonale récessive d'après les résultats histologiques et électromyographiques. Cette forme de CMT n'est pas la plus fréquente et, à l'heure actuelle,

trois gènes ont été localisés : le gène GDAP1 en 8q21.1, le gène LMNA en 1q21.2 et un gène situé en 19q13.3 [1 ;43 ;44 ;49 ;52 ;58]. La neuropathie du Léonberg serait à la fois proche des 3 formes. En effet, la mutation du gène GDAP1 entraînerait une anomalie du fonctionnement mitochondrial et perturberait le transport axonal de façon rétrograde. Ceci pourrait expliquer la dégénérescence axonale rétrograde du Léonberg. D'autre part, les recherches sur les mutations du gène LMNA/C ont démontré qu'il existerait une interaction entre le gène principal et des gènes modificateurs affectant ainsi la pénétrance ou l'expression. Ceci conduirait à une variabilité importante des phénotypes. Une mutation sur un gène principal modulée par des gènes modificateurs pour la polyneuropathie du Léonberg pourrait expliquer les variabilités observées entre les individus malades.

Enfin, l'étude du Dr Shelton et collaborateurs a suggéré que la polyneuropathie du Léonberg se transmettait selon un mode récessif lié à l'X. Elle portait sur des chiens provenant des USA, du Canada et de Belgique. Cette maladie peut, tout comme la maladie de Charcot, être un groupe hétérogène de maladies dues à des mutations dans des gènes différents et de transmissions génétiques différents. Comme la maladie de l'Homme, la polyneuropathie du Léonberg pourrait être due à des mutations différentes se transmettant de diverses façon (récessive liée à l'X ou autosomique récessive). Cela permettrait d'expliquer les résultats des différentes études sur le sujet et la variabilité phénotypique. Cette variabilité dans l'âge d'apparition ou la sévérité des symptômes pourrait éventuellement s'expliquer par la présence de gènes modificateurs, comme le cas du gène LMNA/A de la forme AR-CMT2. Seules des études ultérieures et la découverte du ou des gènes en cause pourra confirmer ces hypothèses.

Enfin, la polyneuropathie du Léonberg étant une affection héréditaire et évolutive, il n'existe à l'heure actuelle aucune thérapeutique. Seul le traitement chirurgical de la parésie ou paralysie laryngée améliore la vie de l'animal lors de déficits respiratoires. Une adaptation des thérapeutiques de la CMT chez l'Homme pourrait être recherchée comme l'administration de vitamine E ou de facteurs neurotrophiques. Il serait intéressant de mettre en place ces études sur un nombre suffisant de chiens, ce qui ne sera pas aisé. Une autre perspective thérapeutique est la rééducation physique. En effet, celle-ci permettrait de limiter l'amyotrophie en faisant travailler l'animal sur des exercices modérés mais fréquents. Un seul animal de notre étude a pratiqué une rééducation en piscine à l'Ecole d'Alfort. Après une stagnation de la maladie sur quelques semaines, la neuropathie a tout de même évoluée très rapidement en 6 mois. L'utilisation de la rééducation n'a pas semblé concluant sur ce cas, mais il s'agissait d'un cas isolé. Ici également une étude sur plusieurs Léonbergs devrait être envisagée, malgré les limites posées par la variabilité de l'évolution et de la sévérité de la maladie. Les perspectives thérapeutiques semblent être limitées, il faut donc mettre en avant le conseil génétique dans les élevages pour limiter la propagation de l'allèle muté.

Ainsi, la polyneuropathie du Léonberg en France est une affection héréditaire à transmission autosomique récessive se déclarant à l'âge adulte. Une première solution afin de limiter la transmission de la maladie ou du gène malade serait de retirer tous les animaux atteints de la reproduction. Les premiers symptômes apparaissent entre 1 et 5 ans et l'âge moyen de la première mise à la reproduction est de 3 ans [11]. Ainsi, il serait préférable de repousser la mise à la reproduction à 5 ans pour connaître le statut du chien, ce qui est difficilement envisageable en élevage. Néanmoins cela ne diminuerait pas le nombre d'animaux porteurs. Ne connaissant pas l'incidence de la maladie, nous ne pouvons pas déterminer le pourcentage d'individus hétérozygotes pour le gène malade. La maladie peut ainsi se répandre très rapidement. Par exemple pour une incidence de 1% de la maladie (soit

1% d'individu homozygote muté), on estime à 18% la population hétérozygote, donc porteuse saine. De la même façon, une incidence de 10% de cette affection correspond à 44% de chiens porteurs sains, ce qui est considérable [37]. La mise au point d'un test génétique est la seule façon de déterminer de façon précoce et certaine le statut génétique d'un individu. Cela permettrait de décider de sa mise à la reproduction ou de conseiller les éleveurs dans le choix des accouplements. Un porteur sain doit être accouplé avec un individu homozygote sain, pour avoir une portée composée uniquement de chiens sains. Cet accouplement permettrait de diminuer le nombre de porteurs lentement. L'élaboration d'un tel test génétique nécessite de connaître le locus morbide.

Deux techniques permettent d'identifier le gène en cause. La première consiste en un criblage du génome complet par la méthode du clonage positionnel, qui correspond à l'isolement du gène en fonction de sa localisation chromosomique sans information sur sa fonction. L'approche générale consiste à essayer de construire des cartes physique et génétique de la région, à définir la localisation sub-chromosomique, puis à identifier les gènes de la région pour mettre en évidence un gène candidat. On utilise commence tout d'abord par une étude des pedigrees. Puis on réalise un génotypage complet des animaux informatifs pour un ensemble de marqueurs génétiques (*genome scan*) et on effectue une analyse de liaison qui est la méthode d'analyse des données du génotypage. Le clonage positionnel reste une méthode longue et difficile. La deuxième méthode est celle de l'approche dite « gène candidat ». Un gène candidat pour un caractère peut être suggéré sans que l'on connaisse sa localisation chromosomique. C'est le cas lorsque l'on distingue un phénotype similaire entre deux espèces, ou si la fonction moléculaire suggère que le gène appartient à une famille de gènes connus et impliqué dans des mécanismes physiologiques en rapport avec la maladie [24]. Dans le cas de la neuropathie du Léonberg, on pourrait cartographier le locus en ciblant les régions du génome canin synténiques des régions du génome humain impliqués dans la maladie de Charcot-Marie-Tooth, notamment les formes AR-CMT2. Ces régions sont présentées dans le tableau XX qui fait correspondre les gènes humains et canins pour les différentes formes de CMT. Ainsi les gènes des formes autosomiques récessives axonales de la maladie de Charcot-Marie-Tooth correspondent aux gènes canins suivant : ENSCAFG00000008178 situé sur le chromosome 28, ENSCAFG00000016863 sur le chromosome 7 et un gène situé sur le chromosome 1 (Dénomination du site www.Ensembl.org). Les gènes de la maladie de Charcot ne sont cependant pas tous connus et cette deuxième technique d'identification de gène est fondée sur l'hypothèse que cette maladie humaine soit similaire à la polyneuropathie héréditaire du Léonberg.

Ainsi les résultats de notre étude étaient semblables aux données cliniques de la littérature sur la polyneuropathie du Léonberg mais pas pour le mode de transmission de la maladie. En effet nous avons suggéré que la mutation était récessive et située sur un chromosome autosome pour les cas que nous avons observés. Cette discordance peut être due à un recrutement aléatoire et insuffisant en nombre ou à des gènes différents responsables d'un même phénotype, comme pour la maladie de Charcot-Marie-Tooth chez l'Homme. La comparaison avec ce syndrome humain peut être intéressante pour les stratégies thérapeutiques et la recherche du gène morbide. De plus cette neuropathie du Léonberg représente un excellent modèle pour la CMT de l'Homme. Le découverte du gène en cause pourrait fournir des pistes pour la compréhension des mécanismes physioathologiques conduisant aux polyneuropathies canines et humaines.

Conclusion

Ainsi la polyneuropathie héréditaire du Léonberg atteint de jeunes chiens tout sexe confondu. Les symptômes sont ceux d'une atteinte non spécifiques des nerfs périphériques : faiblesse musculaire, amyotrophie, diminution des réflexes, signe du harpet, déficit de la proprioception et parésie ou paralysie laryngée. Les deux examens permettant d'effectuer le diagnostic définitif sont l'électromyogramme et les biopsies nerveuses et musculaires. La lésion élémentaire touchant les nerfs est une perte chronique de fibres nerveuses, une dégénérescence axonale accompagnée parfois d'une démyélinisation secondaire. L'analyse du pedigree des animaux malades a suggéré une transmission selon un mode autosomique récessif. Ce dernier résultat diffère de ceux de la littérature qui évoquait un mode récessif lié à l'X. Cette discordance pourrait s'expliquer par l'existence de plusieurs gènes en cause pour la neuropathie du Léonberg, comme cela est le cas pour la maladie de Charcot-Marie-Tooth chez l'Homme.

L'étude du génome des familles de chiens atteints pourrait permettre de déterminer le locus du gène morbide et de mettre au point un test génétique. De nouveaux gènes et de nouveaux modes de transmission génétique pourraient encore être découverts dans l'avenir. Cette affection atteignant les chiens constitue un modèle spontané de neuropathie héréditaire axonale de CMT. La découverte du gène en cause pourrait, en outre, permettre d'envisager le développement de nouvelles thérapeutiques conventionnelles ou émergentes, comme les thérapies à base de cellules souches ou la thérapie génique. Ces thérapies de dernière génération nécessitent bien sûr d'être validées chez l'animal avant l'application chez l'Homme, en ce sens la polyneuropathie du Léonberg représenterait une opportunité unique pour la mise au point de telles thérapeutiques.

BIBLIOGRAPHIE

1. BERGHOFF and Coll. Clinical and electrophysiological characteristics of autosomal recessive axonal Charcot-Marie-Tooth disease (ARCMT2B) that maps to chromosome 19q13.3, *Neuromuscul. Disord.*, 2004, **14**, 301-306.
2. BIRD TD. Hereditary motor-sensory neuropathies: Charcot-Marie-Tooth syndrome, *Neurol. Clin.* 1989, **7**, 9-23.
3. BIROUK N and Coll, Charcot-Marie-Tooth disease: EMG is still useful in diagnosis and classification. *Rev. Neurol.* 1997, **153**, 727-736.
4. BLOT S. Cours de médecine interne. Module de neurologie.
5. BLOT S. Electrodiagnostic des maladies neuromusculaires. *Point Vét.*, 1991, **23**, 585-595.
6. BLOT S, FUHRER L. Neuropathies périphériques. *Encycl. Vét.* 1994, **3** (2000), 1-12.
7. BOWEN J, Electromyography. In: OLIVIER, HOERLEIN, MAYTEW. *Veterinary neurology*. Toronto: WB Saunders company, 1987. 145-169
8. BRAUND KG and Coll., Distal sensorimotor polyneuropathy in mature Rottweiler dogs. *Vet. Pathol.* , 1994, **31**, 316-326.
9. BRAUND KG. and Coll., Idiopathic polyneuropathy in Alaskan malamutes. *J. Vet. Intern. Med.*, 1997, **11**, 243-249.
10. BRAUND KG. and Coll. Peripheral neuropathy associated with malignant neoplasm in dogs. *Vet. Pathol.* 1987, **24**, 16-21.
11. BUFF S, *Amélioration génétique et rationalisation de l'élevage canin. Création et exploitation d'une base de données informatique en race léonberg*. Thèse Méd. Vét., Alfort, 1998, n°82, 201p ;
12. CAUZINILLE L. Affections nerveuses périphériques et musculaires. In : *Neurologie clinique du chien et du chat*. Maisons-Alfort : Ed. du Point Vet., 2003, 131-168.
13. CHANCE PF. Genetic studies in polyneuropathy. In: CROS D, editor. *Peripheral neuropathy: a practical approach to diagnosis and management*. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2001, 280-293.
14. CHETLIN R. And Coll, Resistance training exercise and creatine in patients with Charcot-Marie-Tooth disease, *Muscle Nerve*, 2004, **30**, 69-76.

15. CHETLIN RD. and Coll., Resistance training effectiveness in patients with Charcot-Marie-Tooth disease: recommendations for exercise prescription. *Arch. Phys. Med. Rehabil.*, 2004, **85**, 1217-1224.
16. CHRISMAN CL. *Problems in small animal neurology*. 2nd ed. Philadelphia: Lea & Febiger, 1991, 526p
17. COATES JR, O'BRIEN DP, Inherited peripheral neuropathies in dogs and cats. *Vet. Clin. North Am.: Sm. An. Pract.* 2004, **34**, 1361-1401.
18. CUDDON PA, Acquired canine peripheral neuropathies. *Vet. Clin. North Am. (Small Anim. Pract.)*, 2002, **32**, 207-246.
19. CUDDON PA. L' electrophysiology in neuromuscular disease. *Vet. Clin. North Am. (Small Anim. Pract.)*, 2002, **32**, 31-60.
20. DE VAISSIERE A. *Les affections neuromusculaires secondaires aux dysendocrinies chez les carnivores domestiques*. Thèse Méd. Vét., Lyon, 2002, n° 113, 153p.
21. ICKINSON PJ. LECOUTEUR RA. Muscle and nerve biopsy. *Vet. Clin. North Am. (Small Anim. Pract.)*, 2002, **32**, 63-69.
22. DUBOURG O, Charcot-Marie-Tooth: from phenotype to genotype. *Rev. Neurol.*, 2004, **160**, 1221-1229.
23. DUNCAN ID., Peripheral nerve disease in the dog and cat. *Vet. Clin. North Am. (Small Anim. Pract.)*, 1980, **10**, 177-211.
24. EGGEN A. Cartographie fine d'un gène et clonage positionnel. *INRA Prod Anim*, 2000, **Hors série : « Génétique moléculaire : principes et application aux populations animales »**, 133-136.
25. EYMARD and Coll. *Neuro-pathologie DCEM2-DCEM3* Université PARIS-VI Pierre et Marie Curie, Faculté de Médecine Pitié-Salpêtrière, 2000, 83p.
26. FLETCHER TF., Nervous tissue. *In: Textbook of veterinary histology*. 5^o Ed, 1998, Baltimore : Ed. WILLIAMS & WILKINS, 91-113.
27. FUHRER L. Les Examens complémentaires dans les syndromes neuromusculaires. Electrodiagnostic et biopsie musculaires et nerveuses. *Point Vét.*, 1996, **27** (172), 823-832.
28. FUHRER L. Maladies de surcharge. *Point Vét.*, 1996, **28**, 491-494.
29. GIRY M., BOUVY B., La paralysie laryngée, *Point Vét.*, 1996, **28**, 597-599.
30. GRANDIS M, SHY M, Current therapy for Charcot-Marie-Tooth disease, *Curr. Treat. Options Neurol.*, 2005, **7**, 23-31.

31. GROSLAMBERT E. *Electrodiagnostic appliqué aux affections neuromusculaires en pratique canine*. Thèse Méd. Vét., Lyon, 1990, n°80, 140 p.
32. INZANA KD, Paraneoplastic neuromuscular disorders. *Vet. Clin. North Am. (Small Anim. Pract.)*, 2004, **34**, 1433-1467.
33. JOLLY RD and Al. Canine ceroid-lipofuscinoses: A review and classification. *J. Small Anim. Pract.*, 1994, **35**, 299-306.
34. KNIRST K. Les indications de l'électrodiagnostic chez le chien et le chat. *Point Vét.*, 2005, **254**, 10-11.
35. KOLTZENBURG M, BENDSZUS M. Imaging of peripheral nerve lesions, *Curr. Opin. Neurol.*, 2004, **17**, 621-626.
36. LORENZ M., KORNEGY J., *Handbook of veterinary neurology*. 4th Ed. Missouri : Saunders, 2004, 468p
37. McNEIL M.T, PONCE DE LEON F.A. The role of the veterinarian in genetic counseling. *Problems in Veterinary medicine*, 1992, **4**, 471-490.
38. MARTINI R. Animal models for inherited peripheral neuropathies: chance to find treatment strategies?, *J. Neurosci. Res.* 2000, **61**, 244-50.
39. MOREAU P, BRAUND KG, Neuropathies congénitales ou héréditaires chez les animaux domestiques. *Point Vét.*, 1991, **23**, 573-584.
40. OLIVIER. HOERLEIN. MAYTEW. *Veterinary neurology*. Toronto: WB Saunders Company, 1987. 554p
41. PAREYSON D. Charcot-Mary-Tooth disease and related neuropathies: molecular basis for distinction and diagnosis., *Muscle nerve*, 1999, **22**, 1498-1509
42. PASSAGE E and Coll, Ascorbic acid treatment corrects the phenotype of a mouse model of Charcot-Marie-Tooth disease, *Nat. Med.*, 2004, **10**, 396-401.
43. PEDROLA L and Coll, GDAP1, the protein causing Charcot-Marie-Tooth disease type 4A, is expressed in neurons and is associated with mitochondria, *Hum. Mol. Gen.*, 2005, **14**, 1087-1094
44. POUGET J, Diagnostic moléculaire des neuropathies héréditaires de type Charcot-Marie-Tooth, *Rev. Neurol.*, 2004, **180**, 181-187,
45. REILLY M. Genetically determined neuropathies. *J. Neurol.*, 1998, **245**, 6-13.
46. RUVINSKY A., SAMPSON A., pedigree analysis, genotype testing and genetic counselling. *In: the genetics of the dog*. 2001, New York: GABI Pub, 461-487.

47. SABIN T, Generalized peripheral neuropathy: symptoms, signs and syndromes. *I*: CROS D, editor. *Peripheral neuropathy: a practical approach to diagnosis and management*. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2001, 3-19.
48. SAHENK Z. and Coll, NT-3 promotes nerve regeneration and sensory improvement in CMT1A mouse models and in patients. *Neurology*, 2005, **65**, 681-689.
49. SAIFI GM and Coll, Molecular mechanisms, diagnosis, and rational approaches to management and therapy for Charcot-Marie-Tooth disease and related peripheral neuropathies, *J. Investig. Med.*, 2003, **51**, 261-283.
50. SANDROCK A, Neurotrophic factors: biological properties and their potential as therapeutic agents for peripheral neuropathy. *In*: CROS D, editor. *Peripheral neuropathy: a practical approach to diagnosis and management*. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2001, 235- 263.
51. SEREDA M and Coll, Therapeutic administration of progesterone antagonist in a model of Charcot-Marie-Tooth disease (CMT1A), *Nat. Med.*, 2003, **9**, 1533-1537.
52. SEVILLA T and Coll., Clinical, electrophysiological and morphological findings of Charcot-Marie-Tooth neuropathy with vocal cord palsy and mutations in the GDAP1 gene, *Brain*, 2003, **126**, 2023-2033.
53. SHELTON D. And Coll. Inherited polyneuropathy in leonberger dogs: a mix or intermediate form of Charcot-Marie-Tooth disease? *Muscle Nerve*, 2003, **27**, 471-477.
54. SHY ME. Charcot-Marie-tooth disease: an update. *Curr. Opin. Neurol.*, 2004, **17**, 579-585.
55. STEVENS A., LOWE J., Système nerveux. *In* : *Histologie*, 1993, Paris : Ed. Pradel, 206-225.
56. SULICA L and Coll. Vocal fold paresis of Charcot-Marie-Tooth disease, *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.* 2001, **110**, 1072-1077.
57. SUMMERS BA. CUMMINGS J. DE LA HUNTA A. Diseases of the peripheral nervous system. *In*: *Veterinary neuropathology*. St Louis: Ed. Mosby. 1995, 402- 481.
58. TAZIR M, and Coll, Phenotypic variability in autosomal recessive axonal Charcot-Marie-Tooth disease due to R298C mutation in Lamin A/C. *Brain*, 2004, **127**, 154-163.
59. VALLAT and Coll. Formes autosomales recessives de la maladie de Charcot-Marie-Tooth. *Bull. Acad. Natle. Méd.*, 2005, **189**, 55-69.
60. VALLAT MD, VALLAT-DECOUVELAERE MD. Nerve biopsy: current indications and results. *In*: CROS D, editor. *Peripheral neuropathy: a practical approach to diagnosis and management*. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2001, 20-41.

61. VALLAT JM, MAGY L., Neuropathies périphériques : généralités. In: Traité de neurologie. EMC-Consult [en-ligne], 2004, Elsevier [<http://www.emc-consulte.com/afficher-article?item=30301&cap=1&filetype=1>] (consultée le 10 mars 2005)
62. WALKER TL, REDDING RW, BRAUND KG. Motor nerve conduction velocity and latency in the dog. *Am. J. Vet. Res.*, 1979, **40**, 1433-1439.
63. WHEELER S. *Manuel of small animal neurology*. 2nd Ed Cheltenham: Brit. Small. An. Vet. Ass. , 1995 256p
64. YOUNG P, SUTER U, Disease mechanisms and potential therapeutic strategies in Charcot-Marie-Tooth disease, *Brain Res. Rev.*, 2001, **36**, 213-221.
65. WILLIAMS L., and Coll. Dietary essential fatty acids, vitamin E, and Charcot-Mary-Tooth disease. *Neurology*, 1986, **36**, 1200-1205.

Rapport-gratuit.com 
LE NUMERO 1 MONDIAL DU MÉMOIRES