
L'ataxie cérébelleuse chez le Lagotto romagnolo : état des lieux de l'éthiopathologie, des outils diagnostics et impacts du test génétique sur la sélection

Auteur : Gauthier, Pauline

Promoteur(s) : Dubois, Johann

Faculté : Faculté de Médecine Vétérinaire

Diplôme : Master en médecine vétérinaire

Année académique : 2020-2021

URI/URL : <http://hdl.handle.net/2268.2/11817>

Avertissement à l'attention des usagers :

Tous les documents placés en accès ouvert sur le site le site MatheO sont protégés par le droit d'auteur. Conformément aux principes énoncés par la "Budapest Open Access Initiative"(BOAI, 2002), l'utilisateur du site peut lire, télécharger, copier, transmettre, imprimer, chercher ou faire un lien vers le texte intégral de ces documents, les disséquer pour les indexer, s'en servir de données pour un logiciel, ou s'en servir à toute autre fin légale (ou prévue par la réglementation relative au droit d'auteur). Toute utilisation du document à des fins commerciales est strictement interdite.

Par ailleurs, l'utilisateur s'engage à respecter les droits moraux de l'auteur, principalement le droit à l'intégrité de l'oeuvre et le droit de paternité et ce dans toute utilisation que l'utilisateur entreprend. Ainsi, à titre d'exemple, lorsqu'il reproduira un document par extrait ou dans son intégralité, l'utilisateur citera de manière complète les sources telles que mentionnées ci-dessus. Toute utilisation non explicitement autorisée ci-avant (telle que par exemple, la modification du document ou son résumé) nécessite l'autorisation préalable et expresse des auteurs ou de leurs ayants droit.

**L'ATAXIE CEREBELLEUSE CHEZ LE LAGOTTO
ROMAGNOLO : LE TEST GENETIQUE COMME
OUTIL DIAGNOSTIC ET DE SELECTION**

*LYSOSOMAL STORAGE DISEASE IN LAGOTTO ROMAGNOLO
DOGS : DIAGNOSIS AND SELECTION WITH GENETIC TEST*

Pauline GAUTHIER

Travail de fin d'études
présenté en vue de l'obtention du grade
de Médecin Vétérinaire

ANNEE ACADEMIQUE 2020/2021

Le contenu de ce travail n'engage que son auteur

L'ATAXIE CEREBELLEUSE CHEZ LE LAGOTTO
ROMAGNOLO : LE TEST GENETIQUE COMME OUTIL
DIAGNOSTIC ET DE SELECTION

*LYSOSOMAL STORAGE DISEASE IN LAGOTTO ROMAGNOLO
DOGS : DIAGNOSIS AND SELECTION WITH GENETIC TEST*

Pauline GAUTHIER

Tuteur : Detilleux, Johann; Université de Liège > Dpt. de gestion vétérinaire des Ressources
Animales (DRA) > Génétique quantitative

Travail de fin d'études
présenté en vue de l'obtention du grade
de Médecin Vétérinaire

ANNEE ACADEMIQUE 2020/2021

Le contenu de ce travail n'engage que son auteur

L'ATAXIE CEREBELLEUSE CHEZ LE LAGOTTO ROMAGNOLO : LE TEST GENETIQUE COMME OUTIL DIAGNOSTIC ET DE SELECTION

OBJECTIF DU TRAVAIL

L'objectif de ce travail est d'apporter des précisions relatives à la détection et à la gestion de l'ataxie cérébelleuse du Lagotto Romagnolo, une maladie héréditaire neurodégénérative récemment découverte. Malgré le manque de traitement disponible à ce jour, l'hérédité de type autosomique récessive et l'existence d'un test génétique sont des atouts, qui permettront, par une gestion de la reproduction, d'éradiquer la maladie de cette race.

RESUME

L'ataxie cérébelleuse du Lagotto Romagnolo est une maladie neurologique progressive d'origine génétique caractérisée par une incoordination des mouvements ainsi que des troubles comportementaux dus à un stockage anormal de déchets dans le système nerveux. Les premiers signes cliniques se manifestent chez le jeune adulte et peuvent évoluer très rapidement. Il n'existe à ce jour aucun traitement disponible et les cas les plus sévères nécessitent un protocole de fin de vie précoce afin d'éviter une altération du confort de vie de l'animal mais aussi celui de son propriétaire. Divers outils diagnostiques sont disponibles parmi lesquels le test génétique, permet de détecter la mutation du gène ATG4D dont le mode de transmission est autosomique récessif.

La sensibilisation des éleveurs de la race à cette maladie ainsi qu'une identification rapide des animaux porteurs de cette mutation via l'utilisation du test ADN sont primordiales et peuvent réellement participer à la diminution de l'allèle muté voire éliminer la maladie de la race. Le vétérinaire tient une grande part de responsabilité en informant le propriétaire des caractéristiques de la maladie et du suivi du chien mais également via le conseil à l'éleveur pour une gestion de la reproduction raisonnée de la race.

LYSOSOMAL STORAGE DISEASE IN LAGOTTO ROMAGNOLO DOGS : DIAGNOSIS AND SELECTION WITH GENETIC TEST

AIM OF THE WORK

SUMMARY

Keywords :

Cerebellum

Ataxia

Inherited disease

Lagotto Romagnolo

Purkinje's cell

Lysosomal storage disease

Abréviations, acronymes et symboles :

Remerciements :

TABLE DES MATIERES

Introduction

1. Rappels anatomiques et physiologiques

1.1. Le cervelet

1.1.1. Anatomie du cervelet

1.1.2. Histologie du cervelet

1.1.3. Composantes et fonction du cervelet

(1.2. Syndrome cérébelleux)

(1.3. Les ataxies cérébelleuses chez le chien)

2. Epidémiologie de l'ataxie cérébelleuse chez le LR

2.1. Prévalence de la maladie et fréquence de la mutation

2.2. Répartition géographique de la mutation

2.3. Mode de transmission à la descendance et expression clinique

2.4. Identification de la mutation causale

2.5. Physiologie et expression clinique de la maladie

3. La démarche diagnostique de l'ataxie cérébelleuse

3.1. Reconnaître l'ataxie et localiser la lésion

3.2. Déterminer l'étiologie de l'ataxie

3.3. Les examens complémentaires

3.3.1. Les analyses de base

3.3.2. Imagerie

3.3.3. Analyse du LCR

3.3.5. Histologie

3.3.4. Le test génétique

4. Test génétique et programmes de sélection

4.1. Eradication de la maladie

4.2. Maintien de la diversité génétique

4.3. Aspects éthiques

- génotype et phénotype : les excès de la sélection et les dérives

- l'euthanasie

Conclusion

Introduction

Le Lagotto Romagnolo (LR), aussi connu sous le nom « chien d'eau Romagnol » est une race originaire de la région de Romagne en Italie. A l'origine utilisé comme chien de chasse rapporteur de gibier d'eau, il fut converti en chien truffier lors de l'assèchement des marais. Cette race a pour cela vu ses effectifs augmenter en France ces dernières années dans les régions de trufficulture comme le Sud-Est et le Sud-Ouest (centralecanine.fr/clublagotto).

Les ataxies héréditaires sont rares mais connues chez les pures races (Urkasemsin, Olby, 2014).

L'ataxie cérébelleuse héréditaire du Lagotto Romagnolo est une maladie neurologique dégénérative du cervelet. Décrite seulement depuis quelques années (2007 Jokinen), cette maladie d'origine génétique a été détaillée selon ses caractéristiques cliniques, pathologiques et son mode de transmission. Cela a permis de la classer dans la famille des maladies de stockages des lysosomes ou LSD (Lysosomal Storage Disease). Les chiens affectés présentent une ataxie cérébelleuse progressive, parfois un nystagmus et des changements comportementaux.

En 2015, la découverte de la mutation génétique à l'origine de la maladie a abouti à la mise au point d'un test génétique permettant de dépister les porteurs de la mutation. Le rôle du vétérinaire dans le diagnostic de la maladie, les conseils de gestion concernant cette maladie est primordial afin que les éleveurs reçoivent une information éclairée. Ces derniers n'ont pas un rôle moindre, ils sont responsables via la gestion des accouplements, de la diminution de la fréquence de la mutation et donc de l'éradication à termes de l'ataxie cérébelleuse héréditaire du LR.

(Akbar Ataxie 2015)

Production de mouvements coordonnés permise par un circuit complexe reliant les noyaux gris centraux, le cervelet et le cortex cérébral. Une dysfonction au niveau des afférences ou efférences peut entraîner une incoordination de la démarche ou ataxie, des membres ou des yeux, seuls ou combinés.

Classification des ataxies : acquises, héréditaires ou sporadiques.

Humain : ataxie héréditaire autosomique récessive, autosomique dominante décrites.

(Matilla-Dueñas, 2012)

Ataxie : désordre neurologique caractérisé par perte de contrôle des mouvements du corps. Ataxie résulte d'une dégénération variable des neurones du cortex cérébelleux, du tronc cérébral, tractus spinocérébelleux et de ses connections afférentes / efférentes. Chez l'homme, 60 types d'ataxies héréditaires évoluant au jeune âge voire adulte.

Ataxies héréditaires classées selon mode de transmission : autosomique dominant, autosomique récessif, X-linked et mitochondrial) et selon le gène causal ou locus chromosomique.

Traitement des ataxies héréditaires actuellement de support. Sauf ataxie associée déficience en vit E, aucun traitement curatif de la maladie. Malgré ça, obtenir un diagnostic de certitude de l'ataxie héréditaire est bénéfique car détermine le pronostic, facilite gestion, accélère la recherche et apporte bénéfice psychologique quant à l'étiologie.

(Urkasemsin, Olby, 2014) ataxie héréditaire rares. Caused déficit de mouvements chez les pures races. Mode autosomique récessif de transmission majoritaire.

Lagotto Romagnolo déjà abiotrophie cérébelleuse Jokinen en 2007.

(De Lahunta 1990) maladies de stockage identifiée par une déficience à une enzyme spécifique. Abiotrophie est le processus pathologique résultant de cette déficience enzymatique.

Plusieurs ataxies héréditaires décrites selon les pures races, chez le chien, la vache, le chat, moutons, cheval.

L'utilisation des animaux domestiques ayant maladies similaires aux humains est essentielle pour trouver des traitements.

(<https://omim.org/entry/611340>) Ataxies héréditaires décrites spécifiques des races.

(Kyostila et al 2015) description en 2015 d'une nouvelle maladie neurodégénérative héréditaire chez le Lagotto Romagnolo. Ataxie cérébelleuse progressive avec nystagmus occasionnel et changements de comportement.

1. Rappels anatomiques et physiologiques

1.1. Le cervelet

1.1.1. Anatomie du cervelet

1.1.2. Histologie du cervelet

1.1.3. Composantes et fonction du cervelet (avec afférences et efférences)

(1.2. Syndrome cérébelleux)

(1.3. Les ataxies cérébelleuses chez le chien (faire un tableau : race,)

2. Epidémiologie de l'ataxie cérébelleuse chez le LR

2.1. Prévalence de la maladie et fréquence de la mutation

Les ataxies héréditaires forment un grand groupe de maladies génétiques touchant le système nerveux et caractérisées par une altération de la coordination des mouvements, dont le contrôle est assuré par le cervelet. Urkasemsin, G., & Olby, N. J. (2014). *Canine Hereditary Ataxia. Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 44(6), 1075–1089. doi:10.1016/j.cvsm.2014.07.005

Les maladies de stockages des lysosomes (LSD) forment un groupe d'environ 70 désordres monogéniques héréditaires qui se caractérisent par une dysfonction du métabolisme des lysosomes. Elles sont causées par une mutation dans des gènes codant et affectant la fonction des lysosomes, provoquant l'accumulation de substrats à l'intérieur du lysosome, aboutissant sur une dysfonction puis la mort cellulaire.

Individuellement, les LSD sont rares, avec chez l'homme, une incidence de 1 pour 50000 à 250000. Cependant, en tant que groupe, les LSD sont relativement fréquentes, représentant environ 1 pour 5000 à 5500 naissances chez l'homme. Platt, F. M., d' Azzo, A., Davidson, B. L., Neufeld, E. F., & Tiffit, C. J. (2018). *Lysosomal storage diseases. Nature Reviews Disease Primers*, 4(1). doi:10.1038/s41572-018-0025-4 La prévalence des LSD est inconnue à ce jour chez les chiens, mais ces maladies restent individuellement rares. Platt, F. M., d' Azzo, A., Davidson, B. L., Neufeld, E. F., & Tiffit, C. J. (2018). *Lysosomal storage diseases. Nature Reviews Disease Primers*, 4(1). doi:10.1038/s41572-018-0025-4 ; Skelly BJ, Franklin RJ. Recognition and diagnosis of lysosomal storage diseases in the cat and dog. *J Vet Intern Med*. 2002 Mar-Apr;16(2):133-41. doi: 10.1892/0891-6640(2002)016<0133:radols>2.3.co;2. PMID: 11899921.)

Dans une étude regroupant plus de 2300 LR génotypés, la prévalence de la maladie représente 1% des chiens (homozygotes mutés) et la fréquence de la mutation est de 11% (porteurs sains). La mutation n'a pas été détectée parmi une cohorte de plus de 600 chiens venant de 40 races différentes, dont certaines sont très proches du LR., ce qui suggère fortement une distribution race spécifique relative au LR. (Kyostila et al 2015). La présence de la mutation, très rare, chez d'autres races ne reste cependant pas définitivement exclue.

<http://www.lagottofoundation.org/diseases/storage-disease-lsd/> Ces données sous-estiment peut-être la fréquence réelle de la mutation, même si la cohorte est conséquente. En effet, tous les chiens porteurs de la mutation n'ont probablement pas été recensés.

Le test génétique mis en place depuis déjà quelques années permet de déterminer le statut génétique des reproducteurs par rapport à cette maladie. A l'avenir, la prévalence chez le Lagotto Romagnolo pourra être définie de manière précise.

Selon les résultats obtenus avec le test, la gestion raisonnée des accouplements des chiens de cette race pourra et fera diminuer ces valeurs.

2.2. Répartition géographique

Le Lagotto Romagnolo tire probablement son nom de sa fonction première, chien d'eau rapporteur de gibier dans les marais de Romagne en Italie. Prédisposé pour la recherche, il fut converti en chien truffier lors de l'assèchement des marais au cours du 18^{ème} siècle.

<https://lagottoclub.ch/fr-fr/le-lagotto-romagnolo/histoire>

Présent partout dans le monde, le LR a vu ses effectifs augmenter ces dernières années, notamment dans les régions de trufficulture, comme le sud de la France, l'Italie, la Suisse ou même la Finlande.

L'ataxie cérébelleuse héréditaire du LR a été décrite la première fois chez des chiens finlandais et suisses en 2015. (Kyostila et al 2015) Elle existe dans tous les pays où la race est présente.

2.3. Mode de transmission à la descendance et expression clinique

Hersheson J, Haworth A (2012) Houlden H (2012) The inherited ataxias: Genetic heterogeneity, mutation databases, and future directions in research and clinical diagnostics. *Hum Mutat* 33: 1324–1332.

<https://doi.org/10.1002/humu.22132>

Les ataxies cérébelleuses héréditaires forment un groupe de maladies neurodégénératives hétérogènes génétiquement et cliniquement, chez l'homme comme chez le chien, la plupart du temps causées par une mutation d'un gène. Les différents modes de transmission à la descendance sont complexes, comprenant l'hérédité autosomique dominante, autosomique récessive, liée à l'X et mitochondriale.

(canine hereditary ataxia, Urkasemsin, Olby 2014) Les ataxies héréditaires sont rares individuellement, cependant leurs différents groupes représentent une cause importante d'altération des mouvements chez les chiens de pures races.

L'émergence de la maladie d'un ancêtre commun est impossible à affirmer mais cette hypothèse reste la plus probable. (Kyostila et al 2015). Lorsque des chiens de la même race voire issus du même pedigree rapporte une présentation clinique identique ou similaire, alors la maladie est probablement héréditaire. En effet, une mutation se manifeste aléatoirement chez l'individu et la transmission à la descendance est permise par la reproduction d'individus issus de la même race ou de races étroitement apparentées. Mellersh, Cathryn (2014).

Inherited Neurologic Disorders in the Dog. Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice, 44(6), 1223–1234. doi:10.1016/j.cvsm.2014.07.011

Comme c'est le cas pour la majorité des ataxies cérébelleuses héréditaires chez le chien (thèse 2010 ataxie céréb staffor terrier), mais également pour les LSD Platt, F. M., d' Azzo, A., Davidson, B. L., Neufeld, E. F., & Tiffit, C. J. (2018). *Lysosomal storage diseases. Nature Reviews Disease Primers*, 4(1). doi:10.1038/s41572-018-0025-4, la transmission autosomique récessive de l'ataxie cérébelleuse du LR est prouvée. Dans une publication parue en 2015, l'analyse génétique d'une famille de Lagotto finlandaise comprenant 2 chiots malades d'une portée avec des parents sains, ainsi qu'un autre chien malade venant de suisse de statut parental inconnu, a permis d'affirmer le mode de transmission, Kyöstilä K, Syrjä P, Jagannathan V, Chandrasekar G, Jokinen TS, Seppälä EH, et al. (2015) A Missense Change in the *ATG4D* Gene Links

(Kyostila et al 2015).

Le gène en cause est situé sur un autosome, le sexe n'a donc aucune influence sur l'apparition de la maladie chez le LR. La présence de deux copies du gène muté (une de chaque parent) sont

nécessaires pour que la maladie se manifeste, et les malades sont alors homozygotes pour le gène en cause, et transmettront forcément à leur tour la mutation aux descendants. Lorsqu'un seul allèle du gène est muté, le chien est porteur sain, il ne manifestera aucun symptôme mais pourra cependant transmettre la mutation à la descendance. (Voir tableau)

La transmission autosomique récessive est supposée être à pénétrance incomplète, les chiens homozygotes mutés ne déclarent pas forcément de signes cliniques avec la même intensité ou la même progression. Une étude chez le poisson zèbre a montré que la sévérité du phénotype était moyenne en majorité avec une variabilité possible. Il est impossible de confirmer les signes cliniques chez les chiens atteints dans l'étude, une pénétrance réduite n'est alors pas exclue. ((Kyostila et al 2015),

Tableau résumant les statuts génétiques diverses relatifs à la mutation pour le gène ATG4D chez le Lagotto Romagnolo et les conséquences phénotypiques. (tableau adapté de genimal.com)

Statut génétique pour la mutation	Explication	Expression clinique	Transmission à la descendance
Homozygote normal (sain) N/N	2 allèles normaux du gène ATG4D	Non, l'animal est normal	Non
Hétérozygote (porteur sain) N/LSD	1 allèle normal et 1 allèle muté du gène ATG4D	Non, l'animal est normal	Transmet la mutation à 50% de sa descendance
Homozygote muté (atteint) LSD/LSD	2 allèles mutés du gène ATG4D	Oui, le chien est ou sera ou pourra être affecté	Transmet la mutation à 100% de sa descendance

Toutes les générations ne comptent pas de malades, car le plus souvent, les chiens malades naissent de parents hétérozygotes, porteurs sains (N/LSD). La consanguinité parentale peut augmenter le risque d'hérédité, (Akbar Ataxie 2015) phénomène observé lors de l'accroissement des effectifs d'une race spécifique.

Un couple de porteurs sains hétérozygotes (N/LSD) a pour chaque portée, un risque de 25% d'avoir un chiot atteint (homozygote LSD/LSD) lorsque chaque parent donne un allèle muté, une probabilité de 25% d'avoir un chiot homozygote sain (N/N) en donnant chacun son allèle sauvage tandis que la moitié des chiots recevront un allèle muté et un allèle sauvage et seront hétérozygotes (N/LSD).

Les chiots issus d'un croisement d'un parent homozygote sain (N/N) avec un parent hétérozygote auront la même probabilité d'être hétérozygotes que d'être sain.

Ceux issus d'un parent malade (LSD/LSD) avec un porteur sain auront 50% de risque d'être malades et autant de probabilité d'être porteurs sains.

Il est fortement déconseillé d'accoupler deux parents malades, le risque d'obtenir des chiots atteints étant inévitable.

(voir tableau de croisements ci-dessous)

Tableau résumant les résultats issus des croisements possibles selon le statut des reproducteurs et les probabilités de transmission à la descendance du gène muté : (inspiré de genimal.com)

	Mère		
	Sain N/N	Porteur N/LSD	Atteint LSD/LSD

Père	Sain N/N	100 % N/N	50% N/N	50% N/LSD	100% N/LSD
	Porteur N/LSD	50% N/N	25% N/N	25% N/LSD	50% N/LSD
		50% N/LSD	25% N/LSD	25% LSD/LSD	50% LSD/LSD
	Atteint LSD/LSD	100% N/LSD	50% N/LSD	50% LSD/LSD	100% LSD/LSD

N : allèle normal du gène ATG4D

LSD : allèle muté du gène

Ce tableau représente de manière synthétique les croisements possibles des chiens reproducteurs avec les probabilités correspondantes de transmission du gène muté aux descendants. Chaque génération a la même probabilité de transmission. La maladie peut toucher un seul chiot de la portée selon la taille de cette dernière. Un cas isolé dans une famille n'est donc pas synonyme de mutation de novo, apparaissant dans la lignée germinale d'un des parents, mais signifie souvent que les deux parents sont porteurs sains, et qu'il est préférable de ne pas réitérer l'accouplement de ces derniers.

2.4. Identification de la mutation causale

Plusieurs laboratoires en Europe ont travaillé conjointement dans la recherche d'identification de la mutation génétique responsable de l'ataxie cérébelleuse du LR.

Echantillons d'ADN de 3 chiens atteints et de 4 chiens témoins ont été génotypés sur des puces à ADN canines contenant plus de 170 k SNP.

SNP (type de polymorphisme de l'ADN dans lequel 2 chr diffèrent sur un segment donné par une seule pb).

Anomalie récessive a une origine unique

Mutation transmise avec le segment chromosomique du fondateur car les gènes du même chromosome se transmettent en bloc à 99% à chaque génération même s'ils sont distants d'1 million de bases d'ADN.

La cartographie par recherche d'homozygotie : consiste à chercher régions du génome homozygotes pour les chiens atteints / non homozygotes pour les sains.

<https://www.onab.fr/Test-genetique/cartographie-par-recherche-d-homozygotie>

Avec cette méthode, identification de 11 régions avec total de 38Mb.

Mutation propre à la race

Une mutation a été identifiée dans le gène ATG4D situé sur le chromosome ...

Gène code pour une protéinase impliquée dans l'autophagie.

A ce jour, aucun brevet au niveau international n'a été déposé par un laboratoire, mais un test génétique a cependant été mis au point.

Kyöstilä K, Syrjä P, Jagannathan V, Chandrasekar G, Jokinen TS, Seppälä EH, et al. (2015) A Missense Change in the ATG4D Gene Links Aberrant Autophagy to a Neurodegenerative Vacuolar Storage Disease. PLoS Genet 11(4): e1005169. <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1005169>

(Bento et al 2016) mammifères ATG4D → fonction : protéase cystéine impliquée dans l'activation de LC3 et délipidation.

2.5. Physiologie et expression clinique de la maladie

(Kyostila Syrja 2015) ATG4D code pour une cystéine protéase impliquée dans la voie de la macroautophagie. → altération de l'autophagie dans les tissus affectés.

Protéine ATG4D = médiateur important de l'autophagie dans l'homéostasie neuronal.

Autophagie altérée dans plusieurs maladies mais pas de mutation des composants de l'autophagie rares.

Homéostasie des neurones : surtout dans cellules de Purkinje, facilement altérée par dysfonction dans processus de dégradation et accumulation différents matériels cellulaires.

2 voies majeures de dégradation cellulaires :

-Voie lysosomes-autophagie : organelles + protéines longues

Macro-autophagie (autophagie) = protéines et organelles séquestrées dans autophagosomes avec double-membrane et délivré au lysosome pour dégradation. Processus orchestré par protéines (ATG) d'autophagie pour maintenir homéostasie (basal + sous stress)

-Système ubiquitin-protéasome : protéines courtes

→ association des 2

LSD : accumulation macromolécules dans vacuoles intracellulaires de la voie lysosome-autophagie-endosome.

Classification des LSD selon matériel stocké. Mais pas de matériel stocké ici. Mais positif pour membrane des antigènes lysosomaux indiquant homéostasie lysosome altérée.

LSD et neurodégénération par autophagie connue

Maladies neurodégénératives chien-homme similitudes :

Clinique typique :

(Kyostila Syrja 2015) Selon examen neuro + observation des proprio = ataxie progressive. Beaucoup de proprio = Maladroit avant d'avoir une ataxie.

10/22 chiens affectés = nystagmus (mvt yeux anormaux) = souvent le 1^{er} signe vu par proprio

Plus tard, changements de comportements = agitation, dépression, agressivité envers gens ou autres chiens.

Age : début signes cliniques variable = age moyen 23 mois, variant de 4 mois- 4ans. Rapidité de progression = eutha à considérer.

Examen neuro : moyenne- sévère ataxie cérébelleuse chez tous les chiens affectés. Réaction posturale = majorité a bon positionnement pattes. Test de sautillerment = début de correction retardée. Réflexes spinaux normaux (sauf réflexes rotuliens diminués ou absents chez 5 chiens). Test de menace = diminuée 8 chiens et exagérée 1 chien. Nystagmus de position 4 chiens.

(Kyostila Syrja 2015) Immunohistochimie pour examiner plus en détail la nature des changements neuropathologiques. Pour cela, nous avons utilisé des anticorps produits contre ATG4D, l'ubiquitine, le marqueur de membrane autophagosome **LC3B**, le marqueur de membrane lysosomique LAMP2 et le marqueur de cargaison autophagique p62, qui lie le matériel ubiquiné destiné à l'autophagie. Les sphéroïdes axonaux ont montré une forte immunoréactivité diffuse pour **LC3B**, et le noyau granulaire était immunoréactif pour **l'ubiquitine et p62**, indiquant une **autophagie perturbée** dans les neurites. Dans la couche de cellules granulaires cérébelleuses et la substance blanche cérébelleuse, la protéine ATG4D a été détectée dans les axones gonflés finement granulaires. Certaines vacuoles du soma neuronal étaient positives pour le marqueur lysosomal LAMP2. L'ultrastructure de ces vacuoles liées à une seule membrane était cohérente avec des lysosomes secondaires distendus ou des autolysosomes, contenant du matériel digéré. Certaines vacuoles, cependant, sont restées non colorées avec tous les anticorps utilisés. Une **positivité LC3B** grossière était présente dans la zone périnucléaire de plusieurs cellules de Purkinje, **indiquant l'induction de l'autophagie** ou le blocage du flux autophagique dans le cervelet des chiens affectés. Bien que la cause et l'origine des vacuoles neuronales restent à étudier plus en détail, ces résultats indiquent **des altérations de la voie de l'autophagie** dans les neurones des chiens atteints.

LC3B = augmentation expression LC3B dans ç purkinje cervelet indique altération voie autophagie.

Autophagie = critique pour homéostasie neuronale.

Atg5 et **Atg7** ataxie

RAB24 gene + autophagy

Pour appuyer ces résultats : le **poisson zèbre ATG4da** (homologue fonctionnel de protéine ATG4D des mammifères) a entraîné des troubles du développement et une neurodégénérescence généralisée dans le SNC. Injection splice morpholino SMO (épissage) dans embryons sauvage à 1 cellule. Efficacité évaluée par RT-PCR utilisant primer sur 4 premiers exons. → injection a produit un déficit d'épissage du transcrit ATG4da. → malformations sévère du SNC en dvpt dont le cervelet. Sévérité des phénotypes dépendante de la pénétrance des morpholino : embryons phénotypes plus forts avec légers déficit morphologiques.

→ lien avec phénotype Ataxie chez LR avec perte progressive de ç purkinje : chez le poisson zèbre malformation dvpt du cervelet induite par une perte de fonction de atg4da peut être causée par une réduction sévère ou perte totale de neurones dans le cervelet. → suggère une conservation fonctionnelle de atg4d entre poisson zèbre e le chien.

3. La démarche diagnostique de l'ataxie cérébelleuse

(Fuhrer Barret 2011 affections de l'encéphale) Si troubles de l'équilibre ou de la coordination des mouvements, il faut être rigoureux en pratique :

La démarche diagnostique face à une ataxie va conditionner le choix des éventuels examens complémentaires, l'établissement du pronostic et les possibilités thérapeutiques. Il faut donc se concentrer sur cette démarche.

(LE POINT VT n°254, 2005) → reconnaître l'ataxie via examen clinique (anomalie de démarche), examen neurologique (distinction entre une ataxie et une parésie)

→ localiser la lésion nerveuse : vestibule (lésions périph ou centrales ?), cervelet, médullaire (localiser lésion à un segment vertébral)

→ déterminer la cause

3.1. Reconnaître l'ataxie et localiser la lésion (via examens cliniques et neurologiques)

(Fuhrer Barret 2011 affections de l'encéphale)

Examen clinique doit permettre de faire la différence entre les troubles de l'équilibre et de la coordination des mouvements et les troubles de la motricité, parésie et paralysie.

Symptômes généraux des ataxies : astasie, abasie, hypermétrie ou dysmétrie → syndrome évident.

A des degrés divers en consult on voit : astasie : difficulté à se maintenir dans la station debout. Démarche mal coordonnées, abasie (chutes)

Ces troubles de l'équilibre et de la coordination des mvt observés au repos = ataxie statique, ou en mouvements et lors de la marche = ataxie cinétique et locomotrice.

Dysmétrie = souvent les mouvements atteints pas en adéquation avec leur but, mal dirigés ou mal mesurés (hypermétrie), exceptionnellement hypométrie chez carnivores.

Motricité volontaire conservée dans ataxies >< diminuée ou absente dans parésies et paralysies. MAIS association des symptômes possible donc difficile de trancher parfois → l'examen neuro permet de trancher très souvent !

Type d'ataxie : localiser la lésion : selon le texte de (Fuhrer Barret 2011 affections de l'encéphale)

	VESTIBULAIRE	CEREBELLEUSE
Symptômes principaux	-Tête inclinée (du côté lésé) -Démarche en cercles serrés (+ chutes) (du côté lésé), démarche « en crabe » (déviée d'un côté) -tonus des membres (antérieurs +) diminué côté lésion et augmenté côté opposé → chutes côté lésion	-augmentation polygone de sustentation -ataxie symétrique -hypermétrie -dysmétrie

	<p>→tronc incurvé (concavité coté lésion)</p> <p>→anomalies de décubitus (si couché coté opposé à lésion, « mouvements en tonneaux » (rotations sur lui-m) et essais de se relever</p> <p>-déficit proprioceptif</p> <p>-nystagmus (= mvt involontaires rythmiques des globes oculaires, mvt lent ipsi lésion)</p>	<p>-tremblements intentionnels</p> <p>-nystagmus pendulaire</p>	
	<p>PERIPHERIQUE (vestibule de l'or interne ou N vestib)</p>	<p>CENTRALE (noyaux vestib du TC)</p>	
Intensité ataxie	<p>Modérée à sévère</p> <p>+ tête penchée ipsi lésion</p>	<p>Sévère</p> <p>+ modif tonus membres accentués</p> <p>+ déficit proprioceptif (ipsi lésion)</p>	
	<p>+/- Nystagmus horizontal ou rotatoire, toujours rapide vers opposé lésion.</p> <p>+/- paralysie faciale, syndrome CB Horner (myose et ptose palp)</p>	<p>+/- nystagmus vertical ou multidirectionnel et modifié par position de la tête</p> <p>+/- lésion tC : parésies paralysies, troubles vigilance, atteinte NC (V,VII..)</p>	
Syndrome vestibulaire paradoxal	<p>Tête penchée à droite, cercles à d</p> <p>Hypotonie et déficit proprio à gauche</p> <p>→lésions centrales proches des pédoncules cérébelleux</p>		
Ataxies mixtes	Ataxie vestibulaire centrale + tremblements intentionnels		

Ataxie cérébelleuse tableau clinique caractéristique :

-troubles de l'équilibre visibles au repos et caractérisés par *augmentation du polygone de sustentation*

-ataxie *symétrique* et chutes qui peuvent se produire dans toutes les directions.

-démarche *hypermétrique* : mouvements avec amplitude exagérée → le chien projette ses membres en haut et en avant (démarche dite au pas de l'oie)

-mouvements inadaptés au but et dysmétrie

-préhension aliments « picorage » (mvts inadaptés de tête, dysmétriques, hypermétriques et tremblements n'existant pas au repos déclenchés par un mouvement (=tremblements intentionnels)

-tremblements au repos et parfois nystagmus dont les 2 phases peuvent avoir la même durée (nystagmus pendulaire)

(Urkasemsin, Olby, 2014) suspecter ataxie héréditaire si chien a ataxie cérébelleuse symétrique et progressive.

Commémoratifs complet concernant les parents du chien.

(CHUZEL T et RIVIER P, 2005 : point vt 254)

-ataxie : trouble de l'équilibre et/ou de la coordination des mouvements.

-astasia : difficulté à conserver la station debout

-abasia : démarche mal coordonnée, éventuellement chutes (incapacité à marcher, en excluant la faiblesse musculaire et la perte de sensibilité)

-hypermétrie : mouvements volontaires d'amplitude exagérée

-hypométrie : l'amplitude des mouvements volontaire est diminuée

-dysmétrie : mouvements volontaires mal dirigés (manque de coordination avec mouvements trop ou insuffisamment amples, rapides et brusques)

!!! différencier ataxie (motricité volontaire conservée) >< parésie : réflexes nerveux (motricité volontaire diminuée)

<https://www.antagene.com/fr/chien/chien-deau-romagnol>

Maladie neurodégénérative entraînant la perte de coordination des mouvements ainsi que des troubles comportementaux.

Symptômes : Perte progressive de coordination des mouvements, mouvements oculaires saccadés anormaux, troubles comportementaux (agitation, dépression, agressivité)

Age d'apparition : entre 4 mois et 4 ans

Fréquence : 12 % de porteurs

Examen clinique + neuro

(Urkasemsin, Olby, 2014) examen clinique complet et neuro car des ataxies subtiles peuvent être cachées chez chien anxieux → laisser déplacer librement avec des petits obstacles.

Diagnostic par exclusion donc il faut faire exploration de toutes les causes possibles. → VITAMIN D.

(Handbook Veterinary Neurology_5th, Lorenz) Examen neuro : évaluation de l'intégrité fonctionnelle du système nerveux. Plusieurs étapes conventionnelles :

-observation : complétée par anamnèse.

-palpation :

-réactions posturales : tests de proprioception faits durant la palpation.

-réflexes spinaux : patellaire (quadriceps, ou secousse du genou), extenseur radial du carpe.
réflexes spinaux normaux d'habitude si démarche et/ou posture normales.

-Nerfs crâniens : → faire tableau !!!! durant l'examen physique de la tête dure environ 2 min max !: symétrie de la face (VII), symétrie de la position yeux et pupilles (III, IV, VI, nerfs sympathiques). Test de clignement à la menace (II, VII) ; Canthus médial et latéral touché en cachant un œil provoque clignement (V ophtalmique médial, maxillaire latéral, VII). Tourner tête de chaque côté pour voir mouvement oculaire conjugué (III, IV, VI, VIII). Réflexe pupillaire (II, III). Nez et mâchoire inférieure touchée ou pincée (V max et mand, VII). Muscles temporaux et masséters palpés et bouche ouverte (V mandibulaire). Bouche ouverte, symétrie pharynx, larynx, réflexe de gagging (IX, X, XI). Symétrie langue et mouvements en fermant la gueule puis gratter la truffe pour qu'il se lèche (XII). Pendant palpation, trapèze et brachiocéphalique observé pour atrophie (XI). Nerf I olfactif pas testé (aversion à l'alcool) sauf si suspicion déficit forebrain.

-évaluation sensorielle : hyperesthésie possible durant palpation, réfl spinaux et NC. A faire que si pas motricité ni de sensibilité superficielle.

3.2. Déterminer l'étiologie de l'ataxie (en fonction de la localisation, anamnèse, évolution symptômes et contexte clinique général : prédispo raciales)

(Fuhrer Barret 2011 affections de l'encéphale) déterminer la cause selon données épidémiologiques et cliniques.

-race et âge

-modalités d'apparition et évolution des symptômes

-contexte clinique général

Ataxies cérébelleuses : → congénitales : hypoplasies du cervelet

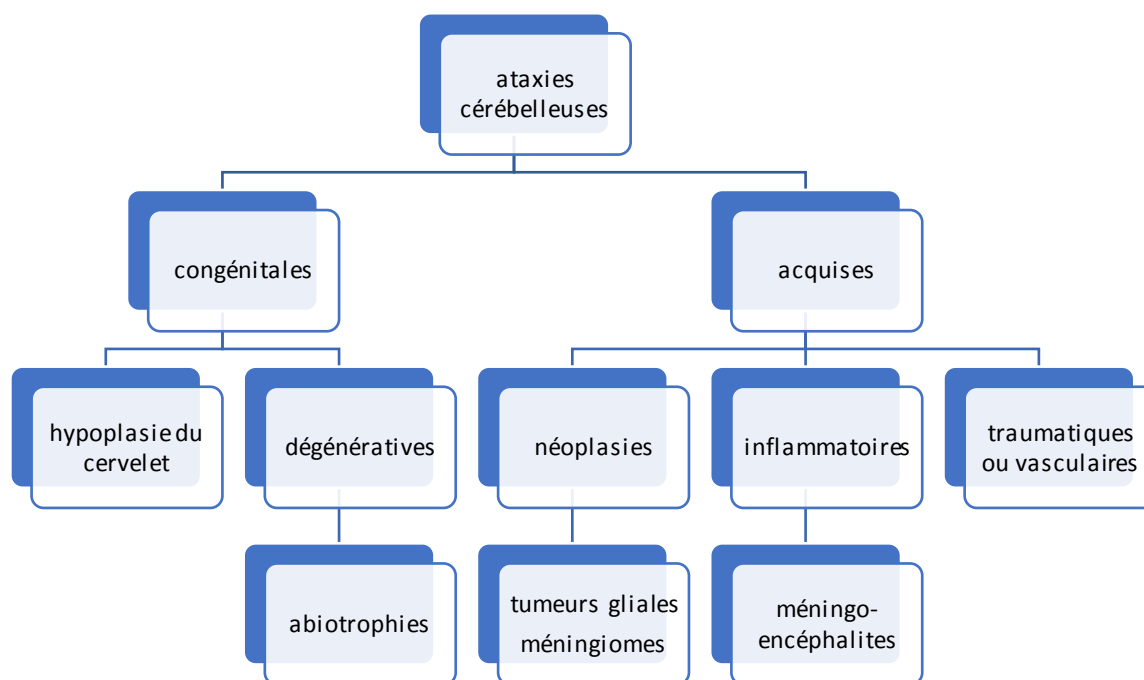
→ Dégénératives : abiotrophies

→ Acquisées : néoplasiques (tumeurs gliales, méningiomes, lymphome, métastases), inflammatoire (méningo-encéphalites), trauma ou vasculaire

(Urkasemsin, Olby, 2014) voir table 2

ddx en tableau des ataxies cérébelleuses (VITAMIND + maladie et caractéristiques+ race + mutation + âge d'apparition et durée d'évolution + signes + mécanisme cellulaire

https://issuu.com/editions_neva/docs/npc11 (2003 voir tableau hugnet page 10)



3.3. Les examens complémentaires → conduite à tenir devant une ataxie cérébelleuse (faire organigramme voir hébert 2006)

(Fuhrer Barret 2011 affections de l'encéphale) ils peuvent être indispensables et choisis en fonction de la 1^{ère} orientation clinique et du type d'ataxie.

3.3.1. Les analyses de base (Nfs (+urin) et bioch)

(Urkasemsin, Olby, 2014) Nfs pour identifier problèmes métaboliques / inflammation ou infections.

3.3.2. Imagerie : IRM (scanner bof)

(Kyostila Syrja 2015) IRM chez 11 chiens affectés= signes d'atrophie légère cervelet (9CN) et du cerveau antérieur (6CN). Hypertrophie ventricules latéraux (5cn). Un petit corps calleux (3cn) p/r LR sains du même âge. Imagerie cérébrale banale (2cn atteints).

(Fuhrer Barret 2011 affections de l'encéphale) le scanner pour diagnostic des causes cérébelleuses des troubles de l'équilibre, surtout si éventuelle néoplasie. Dans la fosse postérieure, l'IRM s'affranchit des artéfacts osseux et peut remplacer avantageusement la tomodensitométrie pour mettre en évidence des lésions dégénératives ou vasculaires.

3.3.3. Analyse du LCR

(Fuhrer Barret 2011 affections de l'encéphale) la ponction et analyse du LCR si suspicion d'une cause inflammatoire.

3.3.4. Histologie (Examen anatomopathologique et nécropsie)

3.3.5. Le test génétique

-principes Antagène : pas de brevet pour ce test

MyGenimal : test LSD Lagotto 64.90 €, délai 3-6 jours, échantillon : écouvillon buccal, ou sang dans tube EDTA

Labogen (allemand) : 59.5 €, échantillon 0.5 iu 1 ml de sang sur EDTA ou 2 frottis buccaux

Eurovetgene : 48.8 €, sang sur EDTA 1ml ou écouvillons buccaux

Labgenvet (montréal) : prix ? 2 écouvillons buccaux ou sang sur EDTA 2-5 ml

-avantages et inconvénients dépistage en vue de la reproduction → faire une portée ou saillie sans avoir conscience que les chiens sont porteurs de LSD et vont transmettre la maladie → questionner le proprio la motivation à faire une portée, expliquer les risques de produire des chiots atteints, conseiller sur l'intérêt du dépistage précoce, adapter les accouplements en évitant d'accoupler 2 chiens porteurs entre eux.

-fiabilité du test un diagnostic médical fiable. → alternative simple et rapide au diagnostic par IRM, obtenir un diagnostic de certitude rapide en quelques jours, réponse au client sur la maladie de son chien, organiser rapidement la prise en charge du chien et de son proprio.

-réalisation en pratique Envoi au labo antagène : prix 75€

(Combibreed genetics in practice) type d'échantillon = possible sur sang avec EDTA, sang avec héparine, sperme, biopsie, écouvillon.

(eurovetgene.com) échantillon : sang EDTA 1mL, écouvillon buccal. Instruction faire écouvillon buccal : 2 swabs/chien. Identifier échantillon (nom animal + proprio, date). Ouvrir échantillon sans toucher le bout. Tenir par l'extrémité le swab, Insérer swab dans gueule contre muqueuse entre dents et babines. MOUVEMENTS ROTATOIRES contre muqueuse pendant 30 sec, en appuyant sur la joue coté swab pour augmenter la prise de cellules buccales. Laisser sécher AIR LIBRE qqs secondes. Insérer swab dans tube stérile et répéter procédure pour l'autre échantillon sur autre joue.

Test génétique outil diagnostic pour de nombreuses maladies héréditaires dont les ataxies héréditaires suivantes

Test génétique disponibles sur le marché pour les ataxies races-dépendantes :

Race	Etiologie		Gène impliqué	Mutation	Test génétique disponible
Chien d'eau romagnol	Epilepsie familiale juvénile bénigne	BFJE	Lgi2	c.1552A>T	
	Maladie de surcharge	LSD	ATG4D	c.1288G>A	
	Hyperuricosurie	HUU	SLC2A9	c.616G>T	
	Atrophie rétinienne progressive	prcd	prcd	c.5G>A	

Tableau inspiré de ...la centrale canine

Breed	Disease	System	Marker 1	Marker 2	Marker 3
SYNTHÈSE INSUFFISANTE DU FACTEUR DE VON WILLEBRAND DE TYPE 3		SYSTÈME CARDIOVASCULAIRE	VWD3	VWF	c.264delC
CHIEN DE CANAAN	MYELOPATHIE DÉGÉNÉRATIVE	SYSTÈME NERVEUX	SOD1A	SOD1	c.118G>A
CHIEN DE LEONBERG	POLYNEUROPATHIE HÉRÉDITAIRE DU LEONBERG TYPE 1	SYSTÈME NERVEUX	LPN1	ARHGFE10	c.1955_1958+6del-CACGGTGAAC
CHIEN DE MONTAGNE DES PYRÉNÉES	MYELOPATHIE DÉGÉNÉRATIVE	SYSTÈME NERVEUX	LPN2	GJA9	c.1107_1108delAAG
CHIEN DE RHODÉSIE À CRÈTE DORSALE	MYELOPATHIE DÉGÉNÉRATIVE	SYSTÈME NERVEUX	SOD1A	SOD1	c.118G>A
CHIEN DE SAINT HUBERT	MYELOPATHIE DÉGÉNÉRATIVE	SYSTÈME NERVEUX	SOD1A	SOD1	c.118G>A
CHIEN D'EAU AMÉRICAIN	MYELOPATHIE DÉGÉNÉRATIVE	SYSTÈME NERVEUX	SOD1A	SOD1	c.118G>A
CHIEN D'EAU ESPAGNOL	HYPERURICOSURIE	SYSTÈME URINAIRE	HUU	SLC2A9	c.616G>T
CHIEN D'EAU ROMAGNOL	ÉPILEPSIE FAMILIALE JUVÉNILE BÉNIGNE	SYSTÈME NERVEUX	BFJE	Lgi2	c.1552A>T
	MALADIE DE SURCHARGE DU LAGOTTO	SYSTÈME NERVEUX	LSD	ATG4D	c.1288G>A
	HYPERURICOSURIE	SYSTÈME URINAIRE	HUU	SLC2A9	c.616G>T
	ATROPHIE RÉTINIENNE PROGRESSIVE	APPAREIL OCULAIRE	prcd	prcd	c.5G>A
CHIEN FINNOIS DE LAPONIE	HYPERURICOSURIE	SYSTÈME URINAIRE	HUU	SLC2A9	c.616G>T
CHIEN LOUP DE SAARLOOS	MYELOPATHIE DÉGÉNÉRATIVE	SYSTÈME NERVEUX	SOD1A	SOD1	c.118G>A
CHIEN LOUP TCHÉCOSLOVAQUE	MYELOPATHIE DÉGÉNÉRATIVE	SYSTÈME NERVEUX	SOD1A	SOD1	c.118G>A
CHIEN NU DU MEXIQUE	NANISME HYPOPHYSAIRE	SYSTÈME ENDOCRININ	NAH	LHX3	7pb del intron 5
CHIEN NU DU PÉROU	MYELOPATHIE DÉGÉNÉRATIVE	SYSTÈME NERVEUX	SOD1A	SOD1	c.118G>A
	MYELOPATHIE DÉGÉNÉRATIVE	SYSTÈME NERVEUX	SOD1A	SOD1	c.118G>A
	ATROPHIE RÉTINIENNE PROGRESSIVE	APPAREIL OCULAIRE	prcd	prcd	c.5G>A

Comparaison test génétique et autres outils diagnostic

- ➔ Faire un tableau comparatif résumé : test génétique, IRM, LCR, histologie // praticité, disponibilité, coût, rapidité, risques d'intervention, fiabilité

4. Test génétique et programmes de sélection

Shizhi Wang. International breeding programs to improve health in pedigree dogs. Animal production studies. Institut agronomique, vétérinaire et forestier de France; Sveriges lantbruksuniversitet, 2018. English. ffNNT : 2018IAVF0006ff. fftel-02175081f

➔ stratégie d'amélioration de la santé de la race

4.1. Eradication de la maladie

-réduire l'incidence de la mutation

-choix des reproducteurs

Les porteurs peuvent transmettre la mutation à leur descendance, sans forcément déclarer une expression clinique eux-mêmes. C'est pour cela qu'il est nécessaire d'identifier les porteurs pour éviter la propagation de la mutation.

-utilisation des reproducteurs (gestion de la repro) : décision et stratégie

4.2. Maintien de la diversité génétique

-maintenir une diversité génétique suffisante dans la race et maintenir le phénotype de la race ➔ travailler en équipe avec le monde entier

4.3. Aspects éthiques

-éthique et amélioration du bien-être

- génotype et phénotype : les excès de la sélection et les dérives

- l'euthanasie

https://ec.europa.eu/food/sites/food/files/animals/docs/aw_platform_plat-conc_guide_dog-breeding.pdf

<https://www.bsava.com/Resources/Veterinary-resources/Position-statements/Euthanasia>

-[aspect légal](#)

-[qualité de vie](#) / de travail et eutha : animal / proprio / vétérinaire !!!

-[euthanasie versus diversité génétique](#) : il n'est pas nécessaire d'éliminer les chiens porteurs des chiens reproducteurs, il suffit juste de ne pas les reproduire entre eux, permettant la reproduction avec des chiens sains. Leur élimination est même déconseillée car ils permettent de maintenir une diversité génétique. Une sélection contrôlée suffit à elle seule pour éliminer les traits récessifs dans les générations futures.

Coût émotionnel et coût financier pour le propriétaire du chien atteint euthanasié ou retiré du travail (achat du chien, entraînement, frais véto) → aurait pu être évité par un screening génétique via le test des parents.

Shaffer, L. G., Ramirez, C. J., Phelps, P., Aviram, M., Walczak, M., Bar-Gal, G. K., & Ballif, B. C. (2017). An International Genetic Survey of Breed-Specific Diseases in Working Dogs from the United States, Israel, and Poland. *Cytogenetic and Genome Research*, 153(4), 198–204. doi:10.1159/000486774

Eutha ou traitements sympto ? si c'est possible

(Reid, Nolan 2018 when is the right time+ de population gériatrique en et et donc + douleur, maladies chroniques → impact sur la qualité de vie des animaux. Mesurer les changements dans la [qualité de vie](#) des animaux (via questionnaire au proprio incluant 4 domaines : énergie, joie, confort, calme). On prend en compte la composante affective qui complète la composante physique traduisant une douleur/ maladie chronique. Les humains de + en + sensibles au BEA. Augmentation de la prise en charge de la médicalisation des animaux. Euthanasie : balance amélioration médecine et prolongation de durée de vie. «endormir un animal de compagnie » versus « abattre un animal ». Plutôt parler de décision de dernier ressort + engagement du vt envers le meilleur intérêt d'un animal.

Source de stress pour le véto (9/10) de devoir « sauver à tout prix un animal malgré un faible BEA » car le proprio le demande.

Compromis entre moral, légal, religion, éthique et émotions que le vétérinaire et le propriétaire doivent faire pour prendre la meilleure décision pour l'animal.

Qualité de vie peut être compromise tant par la maladie chronique /cancer que par les traitements choisis. Défi de détecter symptômes même silencieux comme douleur, nausée, inconfort, perte sommeil, confusion. Monitoring des émotions liées à la maladie via examen clinique, expérience et point de vue du proprio mais subjectivité.

Pour objectivité, approche holistique (=individu dans sa globalité).

(vétérinaire medical ethics Bernard Rollin 2018), Les propriétaires vivant en milieu rural SOUVENT n'investissent pas bcp d'argent dans les procédures médicales.

Les véto se soucient du lien homme-animal, ce qui est bien vue selon l'opinion public.

<https://www.canadianveterinarians.net/news-events/news/ethical-dilemmas-companion-animal-vet-med-mental-health-implications> --> nouvelle étude proposée pour comprendre comment les vétos perçoivent et expérimentent les dilemmes éthiques en pratique. Acquérir des connaissances sur les évènements moralement pénibles dans la pratique, impact psychologique sur les vétos et les stratégies utilisées pour faire face aux défis éthiques qui se posent dans les services de psycho/véto/pendant les études universitaires.

→ **thérapie génique** : piste thérapeutique d'avenir ??

Lien travaux effectués chez le chien et pistes de tmt pour l'homme

(pas de tmt mais thérapie génique ? Voir les travaux sur les rats)

-traitement de l'inconfort https://issuu.com/editions_neva/docs/npc11

-les ataxies cérébelleuses héréditaires humaines

Les différentes ataxies

Ataxie SCA 7 la plus proche de la LSD du LR

Traitements possibles humaines

-la thérapie génique

-(anderson et pulst 2018 deep cerebellar stimulation) : test sur des rats atteints d'ataxie cérébelleuse dégénérative (X-linked cerebellar ataxia) présentant ataxie progressive + chutes. évaluation performances motrices des shaker >< normaux de 7 sem avant symptômes jsq 35 sem selon la perte des cellules de purkinje et arrêt progressif des symptômes. Quantification progression des symptômes comparé aux animaux sains. → à 30 Hz diminution significative des symptômes et à n'importe quel stade de la maladie. → conclusion : stimulation profonde cervelet potentielle nouvelle méthode thérapeutique.

https://issuu.com/editions_neva/docs/npc11 **Différents types d'ataxie cérébelleuses héréditaires chez l'homme** : la maladie de Friedreich → le test génétique permet de la différencier de l'ataxie due à un déficit en vitamine E. Traitement possible (coenzyme Q10 et dérivés Idébénone mais peu d'action sur les signes neuro.

Précurseurs de la sérotonine pourraient améliorer l'ataxie cérébelleuse.

Ataxie SCA7 autosomique dominante de type II

Perspectives thérapeutiques de maladie de Friedreich → la thérapie génique avec vecteur viral porteur de la copie fonctionnelle du gène de la frataxine. → **sur des modèles murins**

rôle de la frataxine (mutation et perte de fonction de la protéine localisée dans la mitochondrie), création de modèles cellulaires et animaux (souris), essai de substances médicamenteuse

Conclusion