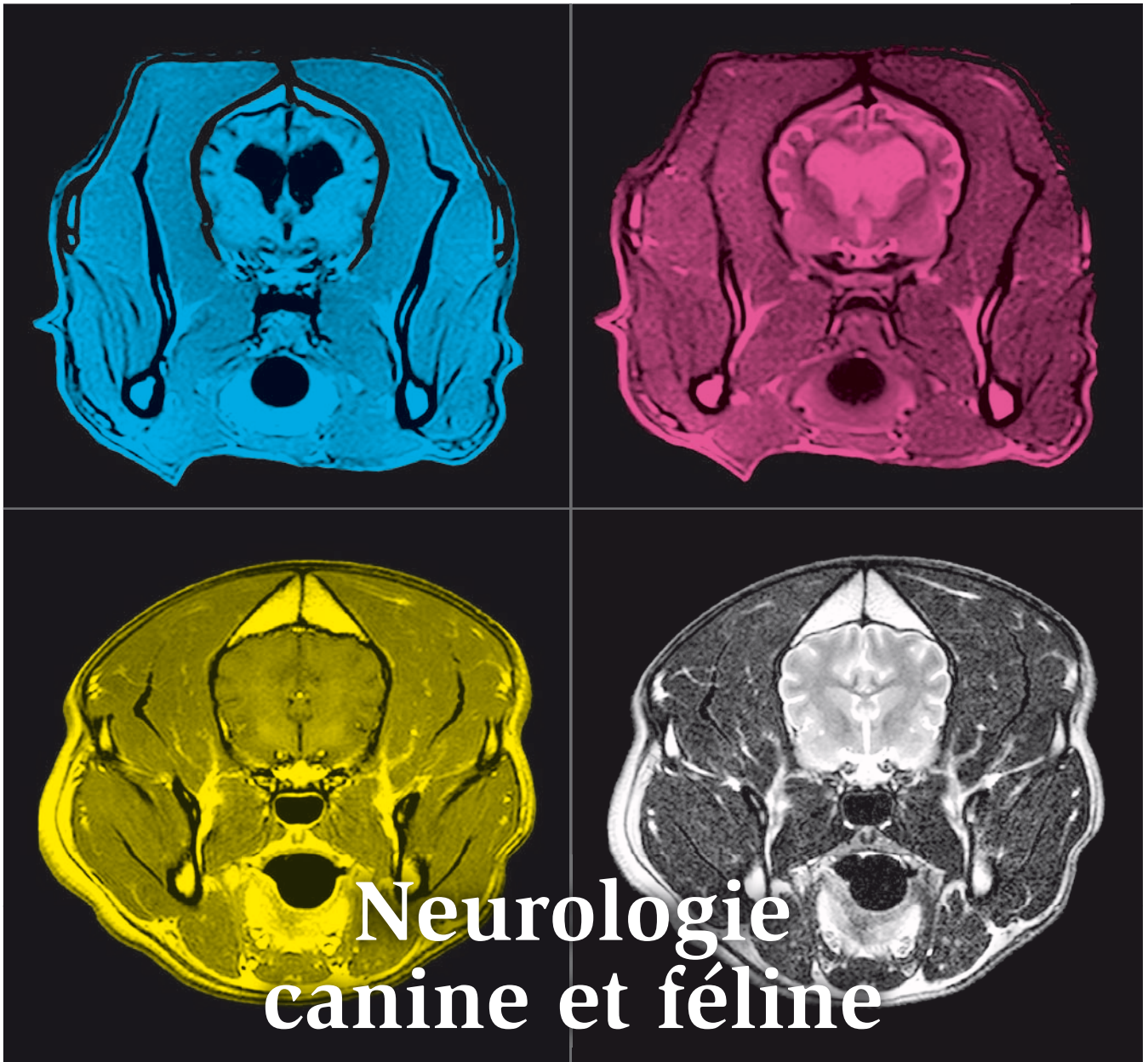


f VETERINARY focus

#24.2
2014 - \$10/10€

La revue internationale du vétérinaire spécialiste des animaux de compagnie



Neurologie canine et féline

Les tumeurs intracrâniennes chez le chien • Comment j'aborde... Le chat qui marche sur le cercle • Le syndrome vestibulaire chez le chien • Epidémiologie descriptive des crises convulsives idiopathiques chez le chien • Les encéphalopathies métaboliques acquises chez le chien • Les maladies de surcharge lysosomale chez le chien • Le syndrome de dysfonctionnement cognitif chez le chat • Lésions nerveuses et douleurs associées



© Tourismus Salzburg



ANNUAL CONGRESS OF THE ESVD-ECVD



11-13 SEPTEMBER 2014
SALZBURG-AUSTRIA

Scientific and Continuing Education Programme
Free communications and Posters

Conference topics:

- Otitis and middle ear disease
- Aetiology of food allergy and food trials
- What to do when it's not a cat or a dog
- MRSP
- Cytology in practice
- Practical pharmacology and drug interactions
- Compliance with treatment, and communicating effectively with clients
- Alopecia and hair cycle disorders
- Update on ectoparasite control
- Scaling
- Pathology - basic and advanced
- Journal clubs, and clinical updates
- How to get the most from a paper and how to spot cheating in clinical trials

President ESVD: Susan Paterson, UK
 President ECVD: Richard Harvey, UK
 President Scientific Organizing Committee: Tim Nuttall, UK
 President Local Organizing Committee: Otto Fischer, Austria



WWW.ESVD-ECVDCONGRESS.COM

Salzburg Congress www.salzburgcongress.at

Nous accueillons toutes les propositions écrites d'articles et les suggestions de thèmes et d'auteurs, qui doivent être adressées au rédacteur en chef. Le *Veterinary Focus* est entièrement couvert par le copyright. Aucune partie de cette publication ne peut être reproduite, copiée ou transmise sous quelque forme que ce soit et par quelque moyen que ce soit sans l'autorisation écrite des éditeurs © Royal Canin 2014. Les noms déposés (marques déposées) ne sont pas expressément identifiés comme tels. Il ne peut, par conséquent, être déduit de l'omission de cette information qu'il s'agit de noms non déposés et qu'en tant que tels ils peuvent être utilisés par tous. Les éditeurs ne peuvent endosser la responsabilité des informations fournies concernant les posologies et les méthodes d'application. L'exactitude des détails de ce type doit être vérifiée par l'utilisateur lui-même dans la bibliographie adéquate. Malgré tous les efforts des traducteurs pour garantir la fidélité de leurs traductions, aucune responsabilité pour l'exactitude des articles originaux et donc aucune requête consécutive contre négligence professionnelle ne peut être acceptée à ce sujet. Les opinions exprimées par les auteurs ou les collaborateurs ne reflètent pas nécessairement les opinions des éditeurs, rédacteurs ou conseillers rédactionnels.

02 Les tumeurs intracrâniennes chez le chien

Peter Dickinson

11 Comment j'aborde... Le chat qui marche sur le cercle

Alberto Cauduro et Paolo Favole

18 Le syndrome vestibulaire chez le chien

Thomas Flegel

25 Epidémiologie descriptive des crises convulsives idiopathiques chez le chien

Sharon Grayzel et Sandi Lefebvre

28 Les encéphalopathies métaboliques acquises chez le chien

John Rossmesl Jr.

36 Les maladies de surcharge lysosomale chez le chien

Sofía Cerda-Gonzalez

42 Le syndrome de dysfonctionnement cognitif chez le chat

Christos Karagiannis et Daniel Mills

48 Guide à découper et à conserver... Lésions nerveuses et douleurs associées

Mark Epstein



« Je pense, donc je suis » écrit René Descartes en 1637. Si ce philosophe français a eu recours à cet argument pour prouver que pour être capable de penser, il faut d'abord exister, nous pouvons lui rétorquer que pour penser, il faut aussi un système nerveux fonctionnel (et même très sophistiqué) – ce que Descartes a visiblement considéré comme acquis. Le

système nerveux est certainement l'organe le plus complexe du corps humain ; notre cerveau contient environ cent milliards de neurones et cent trillions de synapses, chiffres que nous ne pouvons tout simplement pas réellement appréhender, et pourtant nous lisons ce journal sans cesser de penser qu'il est incroyable que nous puissions le faire. Et puisque le système nerveux est assurément le grand système de contrôle de l'organisme, coordonnant toutes ses activités volontaires et involontaires, aucun animal ne peut vivre normalement si ce système ne fonctionne pas correctement. Et bien que nous ne puissions pas savoir si nos animaux domestiques sont capables de réflexion philosophique, ils sont certainement capables de pensées, d'actions et de comportements rationnels, et tous les vétérinaires n'ont que trop conscience des problèmes qui peuvent surgir quand quelque chose ne tourne pas rond.

La neurologie peut néanmoins souffrir d'un paradoxe apparent : nous n'avons aucunement conscience des complexités mises en jeu au niveau cellulaire et moléculaire pour effectuer une tâche « simple » (comme marcher en ligne droite par exemple), et nous avons néanmoins tendance à considérer que la neurologie est la discipline la plus complexe de la médecine vétérinaire. Trop souvent, nous faisons un blocage psychologique face à une maladie neurologique, concluant intuitivement qu'elle sera difficile à diagnostiquer et à traiter. Comprendre toute cette complexité représente donc un formidable défi ; mais parmi la multitude de sujets possibles, nous ne présentons à nos lecteurs au fil des pages de ce numéro de *Veterinary Focus* que quelques problèmes neurologiques choisis, dans l'objectif de vous instruire, de remettre en question vos *a priori* et – bien sûr – de vous faire réfléchir.

Ewan McNeill – Rédacteur en chef

Nous remercions le Dr Kirsten Gnirs pour sa relecture attentive de ce numéro.

Comité éditorial

- Franziska Conrad, DVM, Scientific Communications, Royal Canin, Allemagne
- Craig Datz, DVM, Dipl. ACVN, Nutrition and Scientific Affairs Manager, Royal Canin, Etats-Unis
- Pauline Devlin, BSc, PhD, Scientific Communications and External Affairs, Royal Canin, Royaume-Uni
- Maria Elena Fernández, DVM, Costa Rica
- Joanna Gale, BVetMed, CertLAS, MRCVS, Science and Technical Communications Manager, WALTHAM Centre for Pet Nutrition, Royaume-Uni
- Giulio Giannotti, BSc, Product Manager, Royal Canin, Italie
- Hervé Marc, Global Corporate Affairs Manager, Royal Canin, France
- Philippe Marniquet, DVM, Dipl. ESSEC, Veterinary Communication Manager, Royal Canin, France

- Yann Quéau, DVM, Dipl. ACVN, Research Nutritionist, Royal Canin, France

Contrôle des autres langues

- Elisabeth Landes, DVM (allemand)
- Noemi Del Castillo, PhD (espagnol)
- Giulio Giannotti, BSc (Italien)
- Matthias Ma, DVM (chinois)
- Yoshiko Nakamura, DVM (japonais)
- Boris Shulyak, PhD (russe)

Editeur adjoint : Buena Media Plus

PDG : Bernardo Gallitelli
Adresse : 85, avenue Pierre Grenier
 92100 Boulogne-France
Téléphone : +33 (0) 1 72 44 62 00

Rédacteur en chef

- Ewan McNeill, BVMS, Cert VR, MRCVS

Secrétariat de la rédaction

- Laurent Cathalan
 lcathalan@buena-media.fr

Maquette

- Pierre Ménard

Imprimé en Europe

ISSN 0965-4585
Diffusion : 70.000 exemplaires
Dépôt légal : Juin 2014

Couverture : photos John Rossmesl Jr.

Veterinary Focus est également publié en français, allemand, chinois, italien, polonais, espagnol, japonais et russe.

Les dispositions régissant la mise sur le marché d'agents thérapeutiques destinés aux petits animaux diffèrent fortement d'un pays à l'autre. En l'absence d'une licence spécifique, il conviendra de formuler une mise en garde appropriée avant l'administration de ces médicaments.



Les tumeurs intracrâniennes chez le chien



■ **Peter Dickinson, BVSc, PhD, Dipl. ACVIM (Neurologie)**
Ecole de Médecine Vétérinaire de l'Université de Californie de Davis (UCD), Etats-Unis

Le Professeur Dickinson est diplômé de l'Université de Liverpool en 1989. Après avoir exercé pendant un an en clientèle mixte généraliste, il effectue un internat de deux ans en chirurgie/anesthésie à l'Université de Glasgow. Puis il obtient un PhD en neurosciences développementales à Glasgow avant de revenir à l'UCD pour un résidanat en neurologie et neurochirurgie. Il est diplômé de l'ACVIM en neurologie en 2000 et est actuellement Professeur de Neurologie/Neurochirurgie et Directeur du Petersen Brain Tumor Laboratory de l'UCD. Son principal domaine de recherche est la neuro-oncologie, plus précisément la caractérisation génétique moléculaire des tumeurs cérébrales primitives chez le chien et le développement de thérapies innovantes translationnelles pour les tumeurs cérébrales.

■ Introduction

Les tumeurs intracrâniennes sont une cause majeure de morbidité et de mortalité chez les animaux de compagnie, surtout les chiens. La facilité d'accès croissante à l'imagerie de pointe et aux équipements chirurgicaux spécialisés, ainsi que l'avancée de notre connaissance de la biologie de ces tumeurs ont permis d'améliorer significativement les soins apportés aux animaux. Cet article résumera les aspects cliniques, diagnostiques et thérapeutiques des tumeurs intracrâniennes canines et

abordera brièvement les nouveaux domaines de recherche et les nouvelles thérapies en cours d'étude clinique.

■ Incidence des tumeurs intracrâniennes

Concernant l'incidence réelle des tumeurs cérébrales chez le chien, les données précises se limitent aux références relatives à une étude menée dans les années 1960 et 1970 en Californie du Nord, qui a établi une incidence pour l'ensemble des tumeurs du système nerveux de 14,5 pour 100.000 chiens (1). Ce chiffre rejoint les données publiées chez l'Homme, où l'incidence des tumeurs primitives du SNC (système nerveux central) s'élève à 20,59 pour 100.000 aux Etats-Unis (2). Une comparaison plus juste pourrait se baser sur les analyses nécropsiques, décrivant des tumeurs intracrâniennes ou du système nerveux chez environ 2 à 4,5 % des chiens (contre 2 % environ chez l'Homme) (3,4). Les tumeurs intracrâniennes sont généralement subdivisées en tumeurs primitives – provenant de l'intérieur de la boîte crânienne – et secondaires – envahissant la boîte crânienne ou métastasants depuis des sites à distance. Les tumeurs secondaires représentent environ 50 % de la totalité des tumeurs intracrâniennes, avec une prédominance des types suivants : hémangiosarcome, tumeurs hypophysaires, lymphome, carcinome métastatique, extension de tumeurs nasales et sarcome histiocytaire (5). La fréquence des différents types de tumeurs primitives varie quelque peu selon les études, mais de manière générale les méningiomes représentent environ 50 % des tumeurs primitives, suivis des gliomes et des tumeurs du plexus choroïde (**Figure 1**) (6). La majorité des tumeurs intracrâniennes se développent à un âge avancé (après 5 ans), l'âge médian d'apparition des méningiomes, des gliomes et des tumeurs du plexus choroïde étant respectivement

POINTS CLES

- Les tumeurs intracrâniennes primitives sont surreprésentées dans certaines races comme le Boxer, le Bouledogue, le Boston Terrier et le Golden Retriever.
- Une évaluation diagnostique approfondie est importante lors de suspicion de tumeur intracrânienne en raison de la fréquence des tumeurs intracrâniennes secondaires et d'autres tumeurs indépendantes.
- L'imagerie en coupe est la pierre angulaire du diagnostic, mais elle ne peut pas se substituer à l'histopathologie pour l'établissement d'un plan de traitement optimal.
- Les traitements palliatifs permettent d'améliorer la qualité de vie à court terme (plusieurs semaines à plusieurs mois).
- Malgré leur coût, l'imagerie diagnostique, la biopsie et les traitements anticancéreux peuvent prolonger la survie d'une à plusieurs années, notamment en cas de tumeurs supra-tentorielles.
- Les analyses génétiques moléculaires permettront certainement d'améliorer l'incidence et l'évolution des tumeurs intracrâniennes grâce à des programmes de sélection génétique et des traitements ciblés.

établi à 10-11, 8 et 5-6 ans (3,6-8), bien que des tumeurs primitives, notamment les gliomes, puissent parfois s'observer chez des chiens plus jeunes. Aucune prédisposition sexuelle n'a été décrite, mais une surreprésentation des tumeurs cérébrales en général a été suggérée chez les grandes races, ainsi qu'une surreprésentation des méningiomes chez le Golden Retriever, le Boxer et le Schnauzer nain, une forte surreprésentation des gliomes chez les races brachycéphales (Boxer, Boston Terrier et Bouledogue) et une surreprésentation des tumeurs du plexus choroïde chez le Golden Retriever (3,6-8). Les facteurs génétiques spécifiques associés aux prédispositions raciales n'ont pas été clairement identifiés, mais la brachycéphalie a été provisoirement associée au gène SMOC2 et au gène de la Thrombospondine 2 situés sur le chromosome 1 canin, et une composante de la prédisposition au gliome a été provisoirement localisée à une région du chromosome 26 canin (9).

■ Signes cliniques

Les signes cliniques présents dépendent de la localisation neuro-anatomique de la tumeur et des séquelles secondaires, notamment une hydrocéphalie (conséquence d'un obstacle à l'écoulement du liquide cébrospinal), un œdème péritumoral, une hémorragie, une occlusion vasculaire et une augmentation de la pression intracrânienne. L'hypertension intracrânienne peut produire des signes plus généraux de dysfonctionnement du prosencéphale ou du tronc cérébral, ou des signes d'engagement du parenchyme cérébral. Il n'existe donc aucun signe nerveux qui soit plus spécifique des tumeurs que d'autres affections neurologiques du SNC.

La majorité des tumeurs intracrâniennes étant supratentorielles – localisées au prosencéphale (cortex cérébral et thalamus) – les signes cliniques les plus fréquents sont ceux associés à ces localisations, à savoir : crises convulsives, altération de l'état de conscience, marche en cercle, comportement compulsif, pousser au mur, déficits posturaux et déficits visuels. Les tumeurs localisées aux structures sous-tentorielles (cervelet et tronc cérébral caudal) provoquent davantage une ataxie, une parésie et des signes vestibulaires spécifiques (tête penchée et nystagmus, par exemple (5,6,10)). La douleur cervicale est un autre signe clinique décrit lors d'affection intracrânienne, qu'il ne faut pas négliger (5).

■ Diagnostic

Le diagnostic de certitude d'une tumeur intracrânienne repose sur l'analyse histopathologique d'une biopsie cérébrale ou d'une pièce d'exérèse chirurgicale. Dans

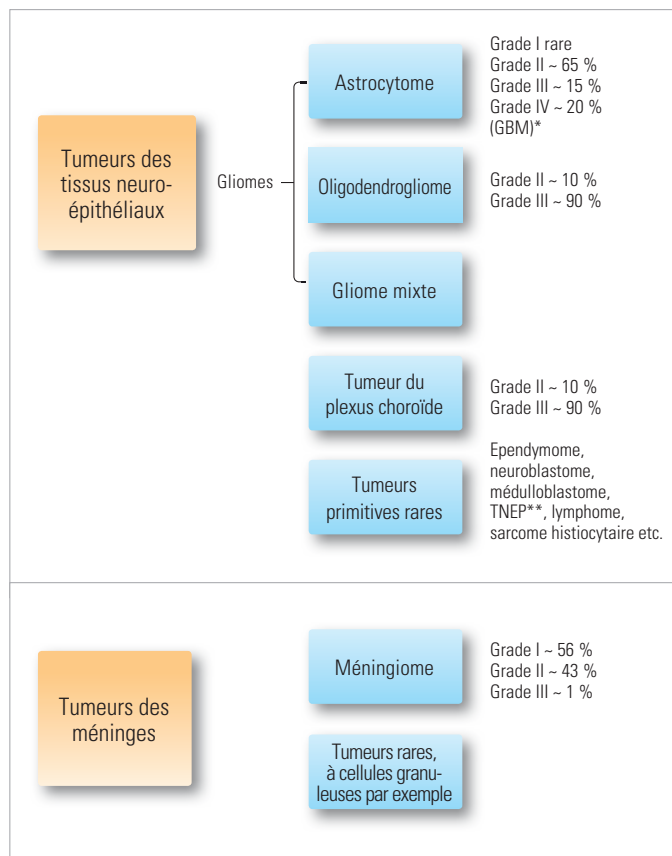
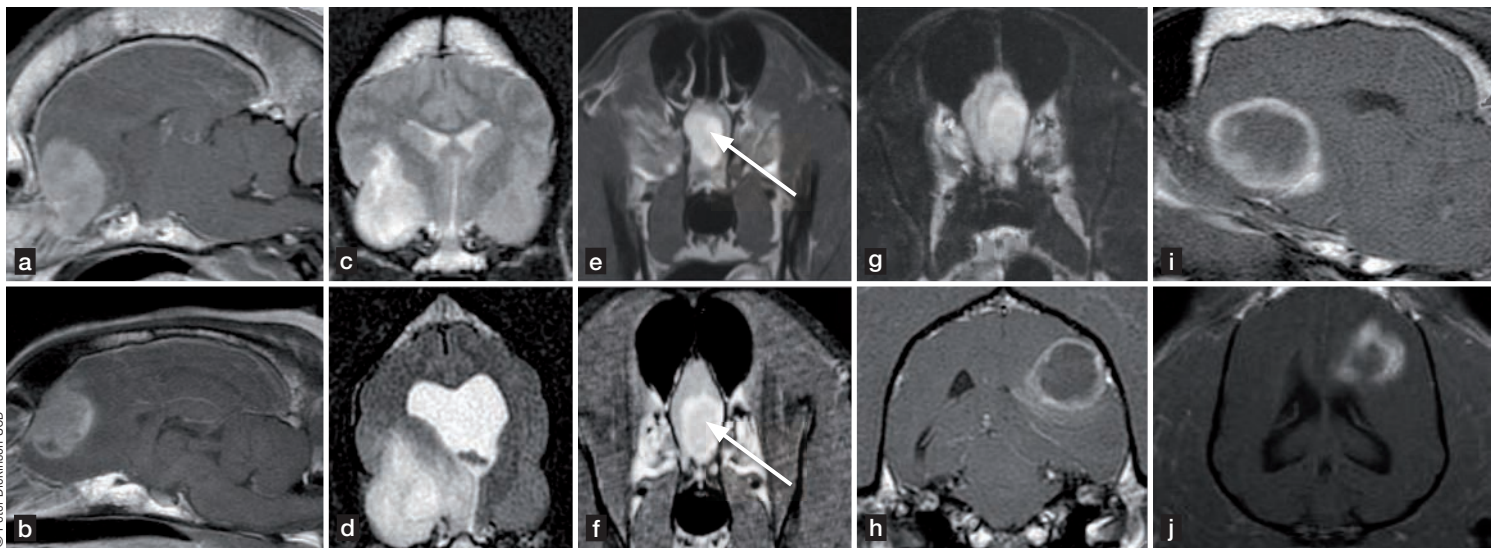


Figure 1. Classification des principales tumeurs intracrâniennes primitives chez le chien. L'incidence approximative des différents types et grades de tumeurs est issue des données recueillies dans l'établissement où exerce l'auteur.

* GBM = glioblastome multiforme ** TNEP = tumeur neuro-ectodermique primitive

une minorité de cas, des cellules tumorales sont identifiées à l'analyse du liquide cébrospinal (LCS), notamment lors de tumeurs spécifiques telles que les tumeurs du plexus choroïde, le lymphome et le sarcome histiocytaire (6,8). Le coût élevé des différents examens nécessaires au diagnostic et au traitement des tumeurs intracrâniennes fait que beaucoup de vétérinaires se basent sur les résultats du scanner (tomodensitométrie ou TDM) ou de l'imagerie par résonance magnétique (IRM) pour établir un diagnostic putatif du type de la tumeur et un plan de traitement. Il est néanmoins essentiel que les propriétaires soient informés des dangers potentiels liés à cette approche. Même si de nombreuses études rétrospectives ont démontré une sensibilité, voire une spécificité, élevée des techniques d'imagerie pour la classification des types tumoraux, les choses sont plus complexes en pratique prospective individuelle ; de nombreux types tumoraux différents, voire même des processus pathologiques



© Peter Dickinson UCSD

Figure 2. Limites de l'imagerie. Quelques exemples de masses de nature histologique très différente mais à caractéristiques IRM similaires sont présentés.

(a,b) Les coupes sagittales en pondération T1 après injection de produit de contraste montrent des masses extra-axiales prenant le contraste localisées au bulbe olfactif/lobe frontal. (a) Sarcome histiocytaire du SNC primitif, (b) méningiome méningothélial de grade I. Les sarcomes histiocyaires ont un pronostic beaucoup plus sombre et, contrairement aux méningiomes, répondent souvent mal à la réduction chirurgicale et/ou à la radiothérapie.

(c,d) Coupes transversales en pondération T2 de lésions intra-axiales ne prenant pas le contraste, localisées aux lobes piriformes/temporaux. (c) Affection inflammatoire non infectieuse focale, (d) astrocytome de grade II. Le lobe temporal/piriforme est un site de prédilection des astrocytomes diffus de bas grade.

(e,f,g) Coupes transversales en pondération T1 après injection de produit de contraste de masses prenant fortement le contraste et localisées au bulbe olfactif. (e) Méningiome de grade I, (f) granulome à corps étranger (végétal), (g) carcinome métastatique.

(h,i,j) Coupes IRM en pondération T1 après injection de produit de contraste de lésions intra-axiales avec prise de contraste en anneau. (h) Hémangiosarcome métastatique unique, (i) oligodendrogliome de grade III, (j) affection inflammatoire focale non infectieuse.

Les caractéristiques d'imagerie étant utilisées en pratique pour établir les diagnostics putatifs et les plans de traitement, il faut en connaître les limites et en discuter avec les propriétaires. Les recommandations thérapeutiques issues d'études reposant uniquement sur des diagnostics d'imagerie ont généralement peu de valeur.

non tumoraux, peuvent présenter des caractéristiques similaires à l'imagerie, et nous savons que l'efficacité des plans thérapeutiques dépend de la connaissance précise à la fois du type et du grade de la tumeur (Figure 2). Il faut donc bien informer les propriétaires des risques de traitements inadaptés ou inefficaces liés à un diagnostic erroné, des coûts des différentes démarches diagnostiques, ainsi que des risques et de l'accessibilité des techniques permettant d'établir un diagnostic de certitude.

Dans tous les cas où le signalement, les commémoratifs et la localisation neuroanatomique évoquent parmi les principales hypothèses diagnostiques des tumeurs intracrâniennes, la démarche diagnostique doit impérativement inclure au minimum une numération formule sanguine, un bilan biochimique, une analyse urinaire, des radiographies thoraciques et une échographie abdominale. Environ la moitié des tumeurs intracrâniennes sont secondaires, et environ 25 % des chiens ayant des

tumeurs intracrâniennes primitives ont également d'autres tumeurs non liées à la tumeur primitive (5,6).

■ Biopsie cérébrale

Idéalement, une analyse histologique doit être réalisée sur toutes les lésions intracrâniennes avant d'établir le plan de traitement, mais le coût, l'accessibilité et les risques de cet examen sont à prendre en compte en pratique. Les indications spécifiques pour une biopsie cérébrale incluent :

- Les lésions présentant des caractéristiques atypiques à l'imagerie.
- Les lésions pour lesquelles le diagnostic putatif d'imagerie n'est pas compatible avec le signalement et les commémoratifs.
- Les lésions pour lesquelles les principales hypothèses diagnostiques sont associées à des pronostics ou des recommandations thérapeutiques très différentes.
- Les cas où une classification histologique et/ou molé-

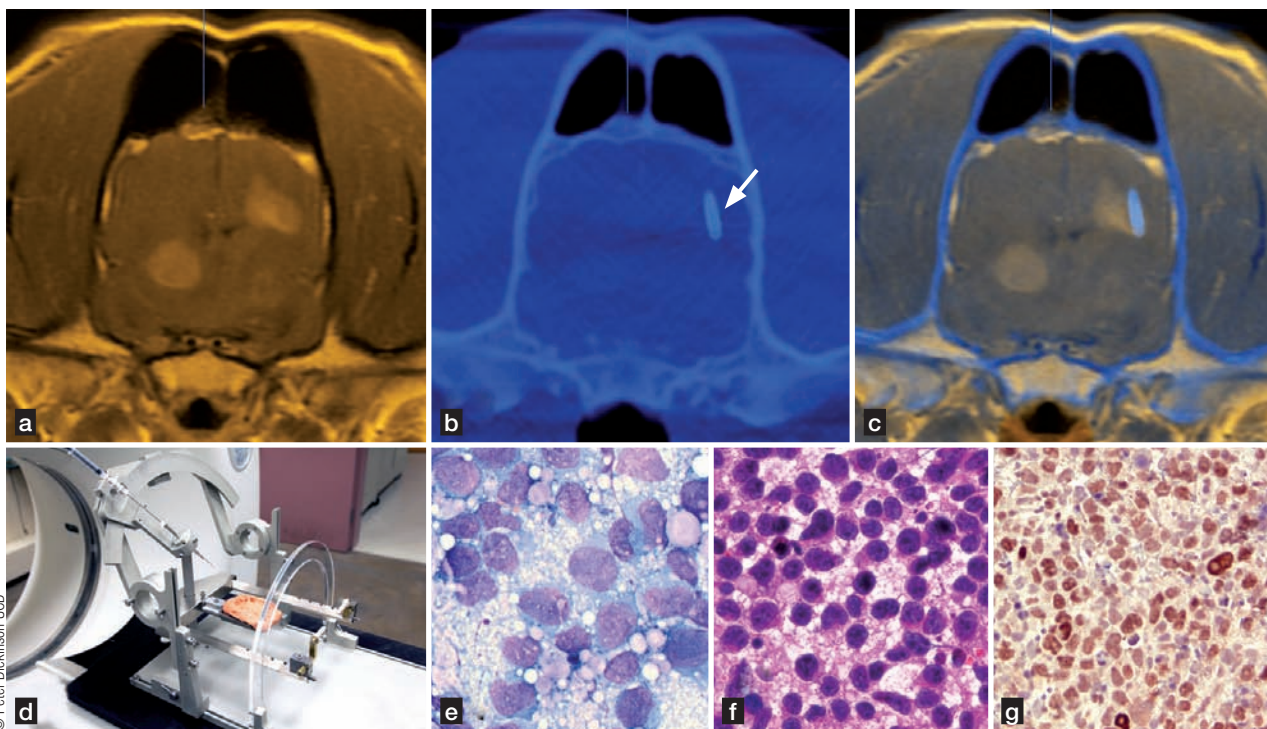


Figure 3. Diverses étapes de la biopsie cérébrale par stéréotaxie.

(a) Coupe IRM en pondération T1 après injection de produit de contraste montrant deux lésions intra-axiales prenant le contraste.

(b) Scanner per-biopsique montrant l'aiguille de biopsie (flèche). Notez que les lésions ne sont pas visibles sur cette image.

(c) La fusion des images IRM et TDM permet de déterminer avec précision la trajectoire de la biopsie et de confirmer la position de l'aiguille en temps réel.

(d) Centre de l'appareil de biopsie sous TDM.

(e, f) Les frottis per-biopsiques, l'un séché à l'air (coloration de Wright-Giemsa) et l'autre fixé à l'alcool (coloration hémalum-éosine), confirment le prélèvement de tissu pathologique. Les frottis séchés à l'air donnent généralement plus d'informations sur les détails cellulaires en cas d'affections inflammatoires et infectieuses. Les tissus fixés à l'alcool donnent des informations supplémentaires sur la morphologie vasculaire et cellulaire.

(g) L'immunohistochimie utilisant l'anticorps anti-CD79 sur du tissu fixé en paraffine confirme que la lésion est un lymphome primaire du SNC à cellules B.

culaire/génétique est nécessaire car des traitements ciblés sont possibles.

La biopsie cérébrale par stéréotaxie constitue la méthode de choix, sauf dans les cas où la réduction chirurgicale de la tumeur a pu être réalisée directement en se basant sur les données d'imagerie. Différents systèmes de prélèvement par stéréotaxie en scanner ont été décrits dans la littérature (11,12) mais il n'existe actuellement qu'un seul système applicable à l'IRM sur le marché (13). L'imagerie par TDM est généralement plus rapide et permet une évaluation per-opératoire en temps réel, alors que l'IRM offre une résolution supérieure pour les lésions parenchymateuses, surtout en l'absence de prise de contraste. La fusion des images TDM et IRM offre les avantages des deux techniques (**Figure 3**).

La morbidité et la mortalité associées à la biopsie sont généralement inférieures à 5 % dans l'établissement où

exerce l'auteur, et le rendement diagnostique est supérieur à 90 %, mais de nombreux facteurs peuvent influencer ces paramètres. Les facteurs augmentant la morbidité incluent le mauvais état neurologique de l'animal, la présence d'un œdème péri-tumoral non traité, la biopsie du tronc cérébral ou de structures sous-tentorielles, l'atteinte de structures ventriculaires, une hémorragie et le manque d'expérience du praticien. Le rendement diagnostique est maximal pour les lésions tumorales, mais le diagnostic de certitude des affections infectieuses/inflammatoires peut se révéler plus problématique car le tissu prélevé par biopsie est relativement petit. L'évaluation peropératoire de la biopsie (**Figures 3 e et f**) est très utile pour déterminer s'il faut prélever plus de tissu ou en prélever ailleurs, ou si d'autres actes spécifiques (culture microbienne, par exemple) sont indiqués. Il est important de vérifier par imagerie post-opératoire l'absence d'hémorragie, et les systèmes TDM sont à cet égard rapides et efficaces.

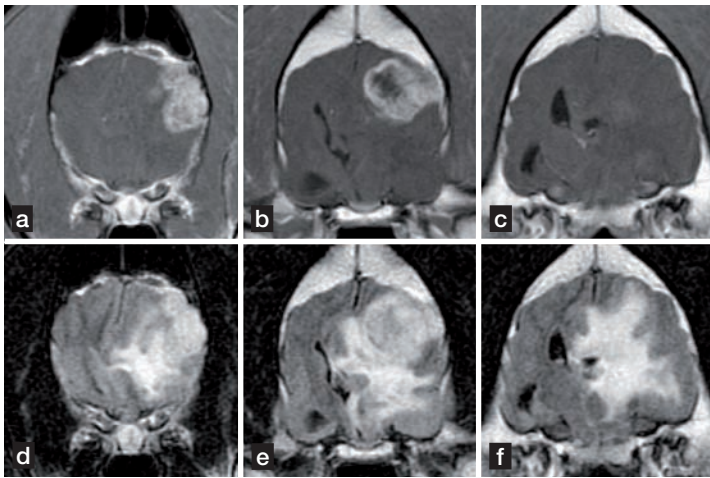


Figure 4. Œdème pérítumoral vasogénique. Images du haut : coupes IRM transversales successives en pondération T1 après injection de produit de contraste d'un méningiome frontal/pariétal de grade I. Images du bas : coupes IRM transversales successives correspondantes en FLAIR* montrant une hyperintensité marquée (œdème) dépassant les marges de la tumeur prenant le contraste. Le fait que cette hyperintensité soit majoritairement localisée à la substance blanche évoque un œdème vasogénique. L'effet de masse de l'œdème, mis en évidence par l'effacement du ventricule latéral et la déviation de la faux, est supérieur à celui de la tumeur elle-même. Une amélioration spectaculaire des signes cliniques devrait s'observer suite à l'administration de corticoïdes, ceux-ci entraînant généralement la résorption de la majorité de l'œdème vasogénique.

*FLAIR = fluid-attenuated inversion recovery (inversion récupération avec annulation du signal de l'eau)

■ Traitement

Les traitements classiques des tumeurs intracrâniennes primitives se divisent en 5 grandes catégories :

- traitements palliatifs,
- chirurgie de réduction tumorale,
- chimiothérapie,
- radiothérapie,
- thérapies expérimentales innovantes.

Généralement, les données factuelles relatives aux tumeurs intracrâniennes canines sont limitées concernant la majorité des traitements et des types tumoraux. C'est le reflet des difficultés techniques et des coûts liés à ces études, et de l'idée globalement admise par les vétérinaires que ces tumeurs ont un mauvais pronostic. Souvent, le diagnostic de certitude n'est pas établi, et il peut être difficile de suivre l'évolution et l'issue clinique. Toutefois, le pronostic peut être bon pour certains types tumoraux et localisations tumorales, notamment à moyen terme, et les progrès des traitements à la fois classiques et innovants permettent aujourd'hui d'améliorer significativement les résultats.

Traitements palliatifs

Leurs objectifs principaux sont de diminuer la masse tumorale et de contrôler les signes cliniques secondaires associés à la localisation de la tumeur. Le développement d'un œdème pérítumoral et intratumoral secondaire à la libération de substances vasoactives telles que le VEGF (facteur de croissance endothélial vasculaire), et la présence d'une vascularisation tumorale aberrante peuvent provoquer une augmentation considérable du volume des tumeurs intracrâniennes, avec élévation consécutive de la pression intracrânienne et risque d'engagement des structures du SNC (**Figure 4**). Des doses anti-inflammatoires de corticoïdes peuvent produire une nette amélioration des signes cliniques, notamment si un œdème important a été décelé à l'imagerie de pointe. L'hypertension intracrânienne peut aussi être secondaire à une obstruction des voies d'écoulement du LCS dans les ventricules avec hydrocéphalie consécutive, et les corticoïdes peuvent permettre de lever l'obstacle et réduire la production de LCS. Dans les cas sévères, la mise en place d'un shunt intra-ventriculaire peut temporairement résoudre les signes cliniques ou fournir une fenêtre thérapeutique pour un traitement plus définitif.

Les lésions localisées au cortex cérébral provoquent souvent des crises convulsives comme principal ou unique signe clinique ; l'administration d'antiépileptiques pour contrôler les crises peut améliorer considérablement la qualité de vie, notamment lors de lésions supra-tentorielles à croissance lente (14). Il existe peu de données publiées sur l'évolution naturelle des différents types et grades de tumeurs chez le chien, et le résultat des soins palliatifs est souvent influencé par des problèmes secondaires tels que le contrôle des crises convulsives et une attitude généralement négative vis-à-vis du pronostic. La survie médiane habituellement décrite est courte (1 à 10 semaines après la consultation initiale (14)), mais pour de nombreux cas de tumeurs à croissance lente, notamment celles localisées au cortex cérébral, les temps de survie peuvent atteindre plusieurs mois voire plusieurs années.

Chirurgie

La majorité des publications relatives aux tumeurs primitives canines traitent de la réduction chirurgicale des méningiomes, conséquence de leur fréquence et leur localisation habituellement plus superficielle. Les publications relatives aux tumeurs intra-axiales telles que les gliomes, ou aux tumeurs intra-ventriculaires telles que les tumeurs du plexus choroïde ou les épendymomes, sont assez anecdotiques et incluent rarement des témoins « non traités » ; toutefois, un bénéfice sur la survie semble présent (avec ou sans traitements adjuvants), certains animaux survivant

plus d'un an après la chirurgie (15). La réduction chirurgicale semble avoir un effet bénéfique sur le temps de survie dans les cas de méningiomes ; l'allongement de la survie est d'autant plus grand que l'expérience des praticiens et l'accessibilité aux équipements chirurgicaux de pointe se développent (**Figure 5**). La survie médiane décrite pour les méningiomes après réduction chirurgicale seule est d'environ 4,5 à 7 mois (16), alors que la résection corticale, les aspirateurs à ultrasons et les techniques endoscopiques per-opératoires ont permis d'obtenir des survies médianes très variables de 16, 41 et 70 mois respectivement pour les méningiomes supra-tentoriels.

Les principales tumeurs secondaires traitées par chirurgie sont les micro-adénomes hypophysaires, les tumeurs nasales à extension intracrânienne, et les tumeurs du calvarium telles que les tumeurs multilobaires osseuses. Les données relatives aux tumeurs avec extension intracrânienne sont souvent manquantes, mais il a été démontré que l'hypophysectomie microchirurgicale des tumeurs hypophysaires, même si elle est limitée par leur taille, donne des résultats équivalents à ceux du traitement médical. Concernant le sous-groupe des tumeurs nasales à extension intracrânienne avec signes nerveux associés, nous ne savons pas encore clairement si leur réduction permet d'améliorer la survie globale par rapport aux traitements non chirurgicaux. Pour les tumeurs multilobaires de l'os (émanant souvent de l'os frontal ou occipital), la réduction chirurgicale peut être curative (même pour les tumeurs très volumineuses) si des marges chirurgicales suffisantes peuvent être réalisées.

Chimiothérapie

Les études publiées sur le traitement par chimiothérapie des tumeurs intracrâniennes primitives ou secondaires sont rares et peu fiables. Les agents les plus utilisés sont ceux ayant montré une capacité supérieure à traverser la barrière hémato-méningée, et incluent la lomustine-CCNU et le témozolomide (deux agents alkylants), la cytarabine (un anti-métabolite), et l'hydroxyurée (un inhibiteur de la ribonucléotide-réductase). Les corticoïdes peuvent également être considérés comme des molécules de chimiothérapie ; ils atteignent des concentrations élevées dans le SNC et peuvent avoir des effets spectaculaires, bien que courts, sur les tumeurs d'origine lymphoïde (**Figure 6**). La réponse thérapeutique des lymphomes du SNC est mal documentée et peut aller d'une réponse minimale à une rémission de plusieurs mois. Le méthotrexate est la pierre angulaire du traitement des lymphomes du SNC chez l'Homme mais des limites pratiques ont jusqu'ici empêché de l'évaluer de manière approfondie chez le chien. Il est généralement

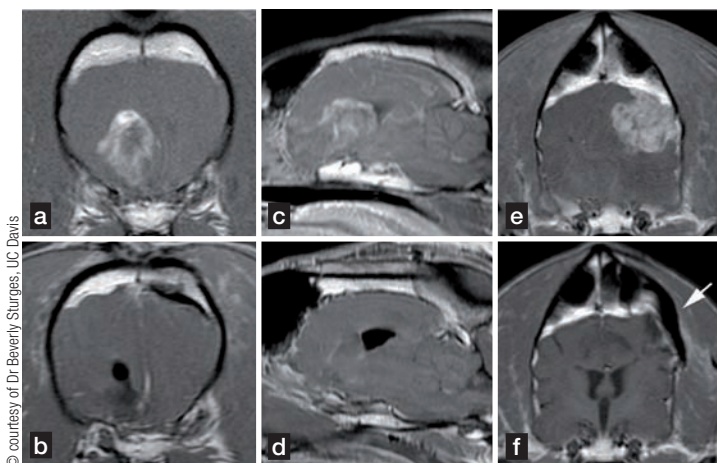
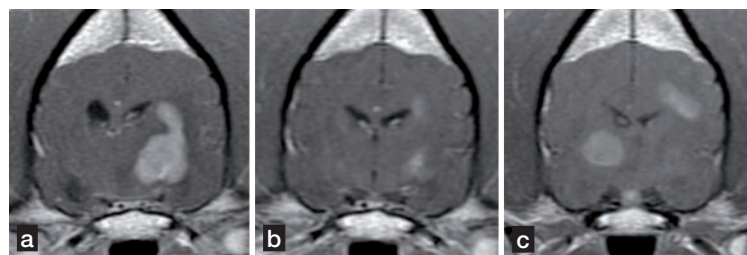


Figure 5. Réduction chirurgicale des tumeurs intracrâniennes. **(a,b,c)** Coupes IRM transversales et sagittales en pondération T1 après injection de produit de contraste, avant **(a,c)** et juste après **(b,d)** la réduction d'un oligodendrogliome de grade III par abord transfrontal. Avec un équipement adapté et de l'expérience, il est possible d'effectuer une résection macroscopique totale des gliomes intra-axiaux, et d'obtenir des survies d'un an ou plus avec la chirurgie seule. Une radiothérapie adjuvante est généralement recommandée après la réduction en raison de la nature invasive de ces tumeurs. **(e,f)** Coupes IRM transversales en pondération T1 avec produit de contraste, avant **(e)** et juste après **(f)** la réduction d'un méningiome transitionnel de grade I par craniotomie supra-tentorielle. La dure-mère réséquée est remplacée par du fascia temporal, et la perte de substance osseuse due à la craniectomie est comblée avec un ciment osseux à base de méthacrylate de méthyle (flèche). Des survies de plusieurs années sont possibles après résection macroscopique totale des méningiomes ayant cette localisation. Une radiothérapie adjuvante ou une résection supplémentaire est envisageable si la tumeur se redéveloppe.

Figure 6. Coupes IRM transversales en pondération T1 avec produit de contraste du cas de lymphome à cellules B de la **Figure 3**.

- (a)** Avant biopsie.
- (b)** Même coupe obtenue 14 jours après l'administration de prednisone (0,5 mg/kg 2 fois par jour) visant à traiter l'œdème péri-tumoral avant la biopsie. Une résolution marquée à la fois de l'œdème et de la lésion tumorale est observée, compatible avec l'amélioration clinique spectaculaire.
- (c)** Un contrôle IRM effectué 37 jours après le début de la corticothérapie, suite à une dégradation clinique, montre l'apparition de nouvelles lésions, dont la biopsie permettra d'établir un diagnostic de lymphome primaire du SNC à cellules B. L'efficacité à court terme des corticoïdes sur les lymphomes du SNC est évidente.



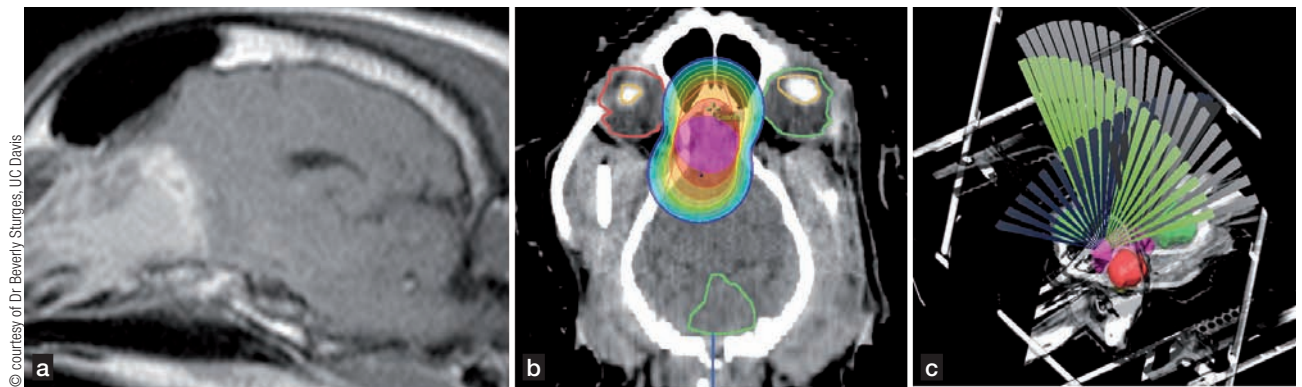


Figure 7. Radiothérapie par stéréotaxie.

(a) Coupe IRM sagittale en pondération T1 avec produit de contraste montrant une masse localisée au lobe olfactif/frontal.

(b,c) Protocole de radiothérapie par stéréotaxie délivrant, en une seule séance, une forte dose de rayons (15 Grays) directement dans la lésion (en magenta) grâce à plusieurs arcs, tout en limitant l'exposition des structures essentielles telles que les yeux (rouge, vert).

admis que la chimiothérapie seule a une efficacité limitée sur la plupart des tumeurs primitives du SNC, et une étude réalisée sur 71 masses intracrâniennes d'origine indéterminée le corrobore (17). Il est toutefois probable qu'après établissement d'une classification diagnostique correcte, et analyse d'études prospectives avec lots témoins, certains sous-groupes de tumeurs s'avèrent être des cibles privilégiées pour certains protocoles de chimiothérapie.

Radiothérapie

S'il est difficile de comparer les données publiées en raison des différents protocoles utilisés et du manque de populations témoins appropriées, la radiothérapie semble être clairement bénéfique pour de nombreuses tumeurs intracrâniennes ; il a en effet été démontré que la radiothérapie fractionnée classique améliore la survie des animaux ayant subi une résection tumorale chirurgicale (15,16). Bien que la radiothérapie adjuvante ait permis d'augmenter la survie médiane des chiens opérés pour méningiomes de 4,5-7 mois à 16,5-30 mois (16,18), la seule amélioration des techniques chirurgicales peut, comme nous l'avons déjà dit, entraîner des survies de 16 à 70 mois dans certains cas. Quand la résection macroscopique de la tumeur est satisfaisante, le rapport bénéfice/coût de la radiothérapie, surtout chez les animaux âgés, doit être évalué à la lumière des temps de survie probables et de la possibilité d'une éventuelle réintervention. Pour les tumeurs difficilement accessibles par chirurgie (notamment celles localisées à la base du crâne, aux ventricules ou intra-axiales), les indications de la radiothérapie semblent plus évidentes, bien que les données spécifiques soient limitées. Avec différents protocoles utilisés sur des tumeurs de nature majoritairement indéterminée, des survies médianes d'environ 33-39, 40 et 40-49 semaines ont été décrites respectivement pour la

totalité des masses, les masses intra-axiales, et les masses extra-axiales (15,16).

Le développement de protocoles plus précis, impliquant soit la radiothérapie à modulation d'intensité avec collimateur multilames soit la radiothérapie par stéréotaxie, constitue une avancée majeure. La deuxième méthode consiste à irradier un territoire cérébral défini après délimitation des limites de la tumeur grâce aux images IRM et TDM (**Figure 7**), ce qui permet d'épargner les tissus cérébraux adjacents et de délivrer les doses totales de rayons en 1 à 5 traitements (comparés aux 15-20 traitements habituels pour les protocoles fractionnés classiques), avec des conséquences pratiques importantes pour les animaux subissant des anesthésies répétées. La taille des lésions traitables par radiothérapie par stéréotaxie est limitée par rapport aux protocoles classiques, et cette méthode ne convient généralement pas au traitement des lésions résiduelles post-chirurgicales. Les résultats publiés sont pour l'instant limités mais encourageants, car potentiellement équivalents à ceux des protocoles classiques pour les tumeurs non opérables (19).

La radiochirurgie par stéréotaxie consiste à administrer en une seule fois une dose élevée de rayons (fraction unique d'environ 15 Grays). Bien que les traitements uniques présentent des avantages évidents, il est probable que les protocoles futurs associeront les avantages de la radiothérapie par stéréotaxie à dose élevée à ceux d'une approche fractionnée moins contraignante que les protocoles standards. Les protocoles fractionnés de radiothérapie par stéréotaxie pour les tissus du SNC impliquent généralement deux ou trois fractions de 7-8 Grays, comparés aux protocoles fractionnés classiques pouvant nécessiter 15 fractions de 2-2,5 Grays.

Thérapies expérimentales/innovantes

La prise en charge des tumeurs intracrâniennes du chien a progressé sur plusieurs fronts ; la plus grande accessibilité et la plus large utilisation des méthodes d'imagerie de pointe et des techniques de chirurgie et de radiothérapie devenues standards en neuro-oncologie humaine ont joué un grand rôle. Les techniques d'imagerie de pointe permettent non seulement d'améliorer nos capacités diagnostiques mais aussi d'apporter d'autres informations, comme les caractéristiques fonctionnelles et vasculaires des tumeurs, pouvant servir à planifier la chirurgie et à suivre l'efficacité du traitement. Les aspirateurs chirurgicaux à ultrasons (20) et l'accès aux moyens de neuronavigation peropératoire (**Figure 8**) promettent d'améliorer le traitement chirurgical des tumeurs intra-axiales, plus difficiles à opérer (12). En outre, des nouvelles techniques chirurgicales telles que l'électroporation irréversible intratumorale (21) et des systèmes d'exérèse tissulaire automatisés font actuellement l'objet d'études cliniques chez le chien.

Les tumeurs intracrâniennes primitives du chien sont depuis longtemps considérées comme un modèle potentiellement intéressant pour la recherche translationnelle, notamment pour le développement d'approches ciblées contre ces tumeurs. Ces approches peuvent avoir pour cible les tumeurs par des techniques contournant la barrière hémato-méningée, les mécanismes moléculaires aberrants, les toxines/gènes suicides dirigés contre les cellules tumorales, et les traitements immunitaires dirigés contre les antigènes tumoraux. L'utilisation de techniques de pointe permettant de délivrer directement aux tumeurs des traitements spécifiques (chimiothérapie lysosomiale, thérapie génique par gènes suicides avec vecteurs viraux, et nanoparticules ciblées (22), par exemple) s'est montrée efficace dans certains cas précis (**Figure 9**).

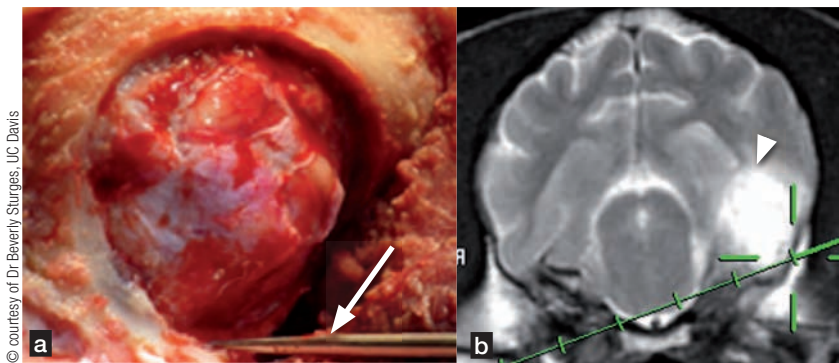


Figure 8. L'accès croissant aux équipements tels que les appareils de neuronavigation stéréotaxique a permis une meilleure identification des tissus tumoraux pendant la chirurgie. Ici, une craniotomie supra-tentorielle est réalisée pour l'exérèse d'un oligodendrogliome anaplasique du lobe temporal ; l'enregistrement simultané d'images IRM/TDM par un système vidéo permet de visualiser en même temps les instruments chirurgicaux pendant la chirurgie. L'image peropératoire (**a**) montre un pointeur chirurgical (flèche) en face ventrale de la craniotomie. La position de l'extrémité du pointeur est repérable en temps réel sur la coupe IRM en pondération T2 (**b**), et visualisée par une croix verte. Dans ce cas, le chirurgien peut déterminer si la craniotomie est bien positionnée pour aborder la tumeur (pointe de flèche), qui reste invisible avant l'incision des méninges et du parenchyme cérébral.

Outre la baisse spectaculaire des cancers humains permise par l'amélioration du dépistage et la réduction des facteurs environnementaux comme le tabac, citons parmi les grandes victoires de l'oncologie humaine le développement d'agents ciblant les mécanismes aberrants, notamment des cancers du sein avec surexpression HER2/NEU et de la leucémie myélogène chronique BCR-ABL positive. D'importants travaux sont en cours pour identifier les anomalies chromosomiques moléculaires génétiques et épigénétiques en jeu dans les tumeurs intracrâniennes canines afin de déterminer les candidats potentiels pour des thérapies ciblées déjà disponibles ou le développement de nouvelles

Figure 9. De nouvelles méthodes d'administration telles que l'administration améliorée par convection (CED, « convection enhanced delivery ») permettent d'administrer les médicaments (dans ce cas, le CPT-11 liposomal) directement dans le tissu tumoral, optimisant ainsi les doses tout en limitant la toxicité systémique. L'injection simultanée de gadolinium permet d'évaluer en temps réel si le site d'injection des produits est approprié. Ces coupes IRM transversales successives en pondération T1 (**a-c**) montrent l'injection de CPT-11 via un cathéter IRM-compatible dans un astrocytome anaplasique (grade III) sur 1,5 heures environ. Le cathéter est repéré par une ligne sombre (indiqué par la flèche blanche sur l'image **a**). Les coupes IRM transversales en pondération T2 (**d,e**) avant (Pre) et 6 semaines après (Post) l'injection montrent un réduction marquée du volume tumoral, avec une diminution de l'effet de masse et une visualisation du ventricule latéral antérieurement collabé (V).



approches ciblées. Deux petites molécules inhibitrices des récepteurs de la tyrosine-kinase (phosphate de tocérane et masitinib) sont utilisées dans certains pays chez l'animal, et plusieurs autres devraient prochainement intégrer des études cliniques vétérinaires concernant des tumeurs avec anomalies définies de l'activité tyrosine-kinase. Sont également en cours des études cliniques utilisant certains marqueurs de surface tumoraux spécifiques comme le récepteur alpha de l'IL-13 et le récepteur de l'EGF (23).

Les thérapies immunitaires ont démontré leur grand potentiel pour certains types de tumeurs chez l'Homme, et diverses approches sont actuellement explorées pour les tumeurs intracrâniennes chez le chien. Parmi elles, citons la thérapie génique consistant à introduire des gènes codant pour des polypeptides immunostimulants tels que l'IL-2, 4 et 12, le TNF alpha, l'interféron, et des facteurs de croissance des cellules dendritiques tels que le Flt3L, ainsi que des stratégies de vaccination par cellules dendritiques. La faisabilité de ces approches a été démontrée pour les gliomes et les méningiomes canins (24) et les résultats préliminaires nous encouragent à développer ce domaine.

■ Perspectives

En appliquant les techniques et thérapies de pointe de la neuro-oncologie humaine et en développant un axe de recherche translationnelle « monothérapie », nous devrions continuer d'améliorer le traitement des tumeurs intracrâniennes canines. Même si le dépistage et l'élimination des facteurs environnementaux ont moins de chances de produire des avancées aussi grandes qu'en oncologie humaine, il existe un important potentiel de réduction de l'incidence des tumeurs à prédisposition raciale chez le chien car des facteurs de sensibilité et des associations avec des gènes oncogènes sont mises au jour. Il nous faudra poursuivre la classification moléculaire/génétique des tumeurs canines pour pouvoir développer des thérapies ciblées ; et même si les coûts diagnostiques et thérapeutiques intrinsèques à la neuro-oncologie seront toujours un frein en pratique, nous devons concerter nos efforts pour améliorer notre connaissance de la biologie naturelle de ces tumeurs et pour développer des études thérapeutiques prospectives basées sur l'histopathologie, comme il est de rigueur dans les autres secteurs de l'oncologie vétérinaire.

Références bibliographiques

- Schneider, R. General considerations. *In: Tumors in Domestic Animals* (2nd Ed). Moulton JE (ed). University of California Press, Berkeley CA. 1978;1-15.
- Dolecek, TA, Propp JM, Stroup NE, et al. CBTRUS statistical report: primary brain and central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2005-2009. *Neuro Oncol* 2012;14 Supp 5:v1-49.
- Song RB, Vite CH, Bradley CW, et al. *Postmortem* evaluation of 435 cases of intracranial neoplasia in dogs and relationship of neoplasm with breed, age, and body weight. *J Vet Intern Med* 2013;27(5):1143-1152.
- Klotz, M. Incidence of brain tumors in patients hospitalized for chronic mental disorders. *Psychiatric Quart* 1957;31(4):669-680.
- Snyder JM, Lipitz L, Skorupski KA, et al. Secondary intracranial neoplasia in the dog: 177 cases (1986-2003). *J Vet Intern Med* 2008;22(1):172-177.
- Snyder JM, Shofer FS, Van Winkle TJ, et al. Canine intracranial primary neoplasia: 173 cases (1986-2003). *J Vet Intern Med* 2006;20(3):669-675.
- Sturges, BK, Dickinson PI, Bollen AW, et al. Magnetic resonance imaging and histological classification of intracranial meningiomas in 112 dogs. *J Vet Intern Med* 2008;22(3):586-595.
- Westworth DR, Dickinson PI, Vernau W, et al. Choroid plexus tumors in 56 dogs (1985-2007). *J Vet Intern Med* 2008;22(5):1157-1165.
- Truvé K, Dickinson P, York D, et al. Evaluation of selective sweeps for brachycephaly in dogs and associated susceptibility loci for glioma. In *Proceedings 6th International Conference on Advances in Canine and Feline Genomics and Inherited Diseases*, Visby, Sweden, 2012.
- Bagley RS, Gavin PR, Moore MP, et al. Clinical signs associated with brain tumors in dogs: 97 cases (1992-1997). *J Am Vet Med Assoc* 1999;215(6):818-819.
- Koblik PD, LeCouteur RA, Higgins RJ, et al. Modification and application of a Pelorus Mark III stereotactic system for CT-guided brain biopsy in 50 dogs. *Vet Rad Ultra* 1999;40(5):424-433.
- Taylor AR, Cohen ND, Fletcher SR, et al. Application and machine accuracy of a new frameless computed tomography-guided stereotactic brain biopsy system in dogs. *Vet Rad Ultra* 2013;54(4):332-342.
- Chen AV, Winger FA, Frey S, et al. Description and validation of a magnetic resonance imaging-guided stereotactic brain biopsy device in the dog. *Vet Rad Ultra* 2012;53(2):150-160.
- Rossmeis JH Jr., Jones JC, Zimmerman KL, et al. Survival time following hospital discharge in dogs with palliatively treated primary brain tumors. *J Am Vet Med Assoc* 2013;242(2):193-198.
- Brearley MJ, Jeffery ND, Phillips SM, et al. Hypofractionated radiation therapy of brain masses in dogs: A retrospective analysis of survival of 83 cases (1991-1996). *J Vet Intern Med* 1999;13(5):408-412.
- Axlund TW, McGlasson ML, Smith AN. Surgery alone or in combination with radiation therapy for treatment of intracranial meningiomas in dogs: 31 cases (1989-2002). *J Am Vet Med Assoc* 2002;221(11):1597-1600.
- Van Meervenne S, Verhoeven PS, de Vos J, et al. Comparison between symptomatic treatment and lomustine supplementation in 71 dogs with intracranial, space-occupying lesions. *Vet Comp Oncol* 2012;12(1):67-77.
- Theon AP, Lecouteur RA, Carr EA, et al. Influence of tumor cell proliferation and sex-hormone receptors on effectiveness of radiation therapy for dogs with incompletely resected meningiomas. *J Am Vet Med Assoc* 2000;216(5):701-707.
- Mariani CL, Schubert TA, House RA, et al. Frameless stereotactic radiosurgery for the treatment of primary intracranial tumours in dogs. *Vet Comp Oncol* 2013;Sep 6. doi:10.1111/vco.12056. [Epub ahead of print]
- Greco JJ, Aiken SA, Berg JM, et al. Evaluation of intracranial meningioma resection with a surgical aspirator in dogs: 17 cases (1996-2004). *J Am Vet Med Assoc* 2006;229(3):394-400.
- Garcia PA, Pancotto T, Rossmeis JH Jr., et al. Non-thermal irreversible electroporation (N-TIRE) and adjuvant fractionated radiotherapeutic multimodal therapy for intracranial malignant glioma in a canine patient. *Tech Cancer Res Treat* 2011;10(1):73-83.
- Dickinson PJ, Lecouteur RA, Higgins RJ, et al. Canine spontaneous glioma: A translational model system for convection-enhanced delivery. *Neuro Oncology* 2010;12(9):928-940.
- Debinski W, Dickinson P, Rossmeis JH Jr., et al. New agents for targeting of IL-13RA2 expressed in primary human and canine brain tumors. *PLoS One* 2013;8(10):e77719.
- Pluhar GE, Grogan PT, Seiler C, et al. Anti-tumor immune response correlates with neurological symptoms in a dog with spontaneous astrocytoma treated by gene and vaccine therapy. *Vaccine* 2010;28(19):3371-3378.

COMMENT J'ABORDE...

Le chat qui marche sur le cercle



■ Alberto Cauduro, Dr Vétérinaire

Associazione Professionale Neurovet, Legnano, Milan, Italie

Le Dr Cauduro est diplômé de la Faculté de Médecine Vétérinaire de l'Université de Milan en 2003. Ses principaux domaines d'intérêt sont la neurologie vétérinaire, ayant écrit et co-écrit diverses publications sur le sujet, et intervenant régulièrement dans des formations nationales et internationales en neurologie. Il est un des membres fondateurs de la Clinique Vétérinaire Neurovet, un centre de référé fondé en 2008 et entièrement dédié à la neurologie clinique, proposant électrodiagnostic, imagerie de pointe et neurochirurgie du rachis et intracrânienne. Il suit actuellement un programme de résidanat en alternance pour le diplôme de l'ECVN.



■ Paolo Favole, Dr Vétérinaire

Associazione Professionale Neurovet, Legnano, Milan, Italie

Le Dr Favole est diplômé avec mention de l'Université de Milan en 1993, puis effectue des internats en Italie et à l'étranger en orthopédie, traumatologie, neurologie et neurochirurgie, ses domaines d'intérêt clinique. Depuis 2008, il est Directeur de la Santé au Centre Neurovet à Legnano. Actuellement, il s'intéresse plus spécifiquement à la chirurgie intracrânienne et à la neurochirurgie en oncologie.

POINTS CLES

- La marche sur le cercle est une anomalie de la démarche caractérisée par une incapacité de l'animal à marcher en ligne droite, ce qui lui fait adopter une trajectoire circulaire.
- La marche sur le cercle est un signe clinique déterminant pour la localisation d'une lésion neurologique, car elle suggère spécifiquement une atteinte de la partie rostrale de l'encéphale (prosencephale).
- La neurolocalisation est une étape simple mais essentielle de l'approche des cas de neurologie, car elle permet au vétérinaire d'établir une liste d'hypothèses diagnostiques en fonction de la région neuro-anatomique atteinte.
- Chez le chat, l'examen neurologique est souvent limité à quelques tests manuels ; la coopération de l'animal peut être influencée par son caractère et d'autres facteurs tels que la douleur ou le stress.

■ Introduction

L'objectif de l'examen neurologique en médecine vétérinaire est de répondre aux quatre questions suivantes :

- L'animal présente-t-il une affection d'origine nerveuse ?
- Si oui, où est-elle localisée ?
- Quelles sont les différentes hypothèses du diagnostic différentiel ?
- Quels examens diagnostiques dois-je réaliser pour confirmer ou infirmer ces hypothèses ?

Le premier objectif de l'examen est donc de déterminer si nous sommes bien face à un trouble de nature neurologique. Une fois cela établi, la deuxième étape consiste à identifier la région neuro-anatomique impliquée dans le processus pathologique, d'après les signes cliniques présents ; cette évaluation importante s'appelle la neurolocalisation (1).

■ Pathologie

L'affection neurologique observée peut résulter d'un dysfonctionnement du SNC (système nerveux central composé de l'encéphale et de la moelle épinière) et/ou du SNP (système nerveux périphérique composé des muscles et des nerfs). Le SNC se divise lui-même ainsi :

- L'encéphale, qui se divise en deux secteurs : rostral (supra-tentorial) et caudal (sous-tentorial).
- La moelle épinière, divisée en quatre segments : cervical (C1-C5), cervico-thoracique (C6-T2), thoraco-lombaire (T3-L3) et lombo-sacré (L4-S3) (2).

La neurolocalisation est une étape simple mais capitale dans l'approche clinique des patients en neurologie. Elle permet au vétérinaire d'établir une série d'hypothèses diagnostiques en fonction de la région neuro-anatomique concernée, des signes cliniques et de leur évolution (le cas échéant). Certaines affections nerveuses peuvent toutefois toucher simultanément deux régions neuro-anatomiques ou plus, l'atteinte est alors caractérisée de « multifocale ». Pour effectuer une bonne neurolocalisation, nous devons évaluer les signes cliniques dans leur ensemble, et nous intéresser notamment à la sensibilité, la démarche, les nerfs crâniens, les réactions posturales et les réflexes médullaires de l'animal. Certaines parties de l'examen clinique, bien qu'effectuées quotidiennement, peuvent être difficiles à interpréter et perturber le diagnostic. En outre, et surtout en médecine féline, les animaux se révèlent souvent peu coopératifs ; l'examen clinique peut donc se limiter à ce que l'animal tolère, ce qui dépend de son caractère et d'autres facteurs tels que la douleur ou le stress. La neurolocalisation est toutefois tellement importante qu'elle nécessiterait une analyse plus approfondie, dépassant le cadre de cet article ; nous nous concentrerons ici sur le phénomène de la marche sur le cercle et sur la meilleure approche à adopter face à un chat présentant ce signe clinique, afin d'aider le praticien à établir un diagnostic adéquat.

La marche sur le cercle est une anomalie de la démarche caractérisée par une incapacité de l'animal à marcher en ligne droite, sa trajectoire devenant alors circulaire avec un diamètre généralement large. Ce signe clinique peut s'accompagner d'autres signes nerveux tels que le pousser au mur, signe qui s'observe typiquement quand un animal, se retrouvant face à un obstacle, s'arrête et le pousse avec sa tête (plutôt que de le contourner) jusqu'à ce que l'obstacle cède et qu'il puisse continuer son chemin. Notez que ce comportement s'observe plus fréquemment chez le chien et qu'il est plus difficile à identifier chez le chat. La marche sur le cercle est un signe clinique très significatif pour la neurolocalisation d'une lésion, car elle évoque une atteinte de la partie rostrale de l'encéphale (prosencephale), c'est-à-dire les structures situées rostralement à la tente du cervelet : hémisphères cérébraux et diencephale. Les noyaux caudés, qui interviennent dans le contrôle des mouvements volontaires, sont souvent atteints chez un animal marchant

sur le cercle. Mais la neurolocalisation n'est pas uniquement anatomique, elle est également fonctionnelle ; en effet, et en particulier chez le chat, s'il est difficile de déterminer quelle structure anatomique précise du prosencéphale est atteinte, il sera préférable d'interpréter les signes cliniques d'un point de vue neurofonctionnel. Soulignons que la marche sur le cercle est un signe très utile pour la neurolocalisation, car le sens d'incurvation du corps (ou de rotation) indique le côté de la lésion ; s'il s'avère qu'elle est associée à une lésion controlatérale, le praticien devra évaluer le tableau clinique dans son ensemble et ne pas se focaliser sur chaque signe séparément.

Hormis la marche sur le cercle et le pousser au mur déjà mentionnés, les autres signes cliniques habituellement attribuables à une atteinte du prosencéphale incluent, dans l'ordre décroissant de fréquence :

- Défauts visuels ; ces défauts peuvent être difficiles à identifier car ils peuvent aller d'une baisse de l'acuité visuelle à une cécité totale. En cas de défaut visuel observé, il sera essentiel d'exclure d'abord la présence d'une affection oculaire primitive.
- Altérations de l'état de conscience ; contrairement à ce qui est observé en médecine humaine, ces altérations sont souvent secondaires à des atteintes diffuses du prosencéphale. Ces modifications peuvent apparaître brutalement, ou parfois se développer de manière insidieuse et progressive, donc difficiles à identifier. Les principales anomalies décrites dans la littérature incluent apathie, dépression sensorielle, et stupeur pouvant aller jusqu'au coma.
- Les autres signes d'atteinte du prosencéphale sont les crises convulsives, les tremblements au repos et l'altération des réactions posturales notamment sur les membres controlatéraux à la lésion. Il est évidemment impossible d'identifier, comme chez l'Homme, les altérations fonctionnelles associées aux anomalies du cortex cérébral, telles que les difficultés de langage, d'audition, d'écriture et de pensée, qui peuvent aider le médecin à neurolocaliser la lésion.

■ Examens diagnostiques et hypothèses diagnostiques

Face à un chat qui marche sur le cercle, il est essentiel d'identifier la pathologie sous-jacente en adoptant une démarche diagnostique adaptée. La première étape consiste à exclure une affection cérébrale qui serait secondaire à une atteinte d'autres organes en effectuant des examens tels qu'un bilan hématologique et biochimique,

une radiographie thoracique et éventuellement une échographie abdominale et cardiaque. Il peut ensuite être nécessaire de réaliser des examens spécifiques sous anesthésie générale, tels qu'une imagerie par résonnance magnétique (IRM), une ponction et analyse de liquide cébrospinal (LCS), et un électroencéphalogramme (EEG).

En neurologie, l'auteur propose 8 catégories pour le diagnostic étiologique :

- Vasculaires
- Infectieuses-inflammatoires
- Traumatiques
- Anomalies congénitales
- Métaboliques
- Idiopathiques
- Tumorales
- Dégénératives

L'acronyme VITAMITD peut aider à se souvenir des différentes hypothèses diagnostiques à envisager. Les principales affections impliquant le prosencéphale chez le chat sont résumées ci-dessous ; le cas échéant, le lecteur est invité à consulter les références bibliographiques correspondantes pour en savoir plus.

Affections vasculaires

Les méthodes diagnostiques de pointe, notamment l'IRM, ont permis de mettre en évidence des lésions cérébrales vasculaires que les techniques d'investigation plus anciennes ne permettaient pas de révéler (3). Ces lésions peuvent être secondaires à une ischémie, un infarctus ou une hémorragie.

Un événement ischémique peut être de nature focale ou diffuse. L'ischémie cérébrale focale est secondaire à une sténose ou une obstruction d'une artère, entraînant l'hypoperfusion du tissu desservi, et elle peut être détectée par une séquence IRM adaptée permettant d'identifier le site de la lésion. L'ischémie cérébrale diffuse peut, quant à elle, être secondaire à une hypoperfusion généralisée et peut être plus difficile à détecter ; aucune image n'étant pathognomonique à l'IRM, le diagnostic peut nécessiter une évaluation clinique plus indirecte. Bien qu'elles dépassent le cadre de cet article, les neuromyopathies ischémiques du chat secondaires à une obstruction vasculaire périphérique (thrombose de la veine iliaque, par exemple) ne doivent pas être négligées.

Maladies infectieuses ou inflammatoires

L'inflammation du SNC chez le chat, et en particulier l'inflammation de l'encéphale, peut être secondaire à

divers agents infectieux tels que les virus, protozoaires, bactéries ou prions (4). Une neurolocalisation multi-focale est souvent observée avec ces affections car plusieurs régions de l'encéphale peuvent être atteintes, et les signes cliniques peuvent être liés à une dysfonction à la fois du prosencéphale et de la fosse postérieure (cervelet et tronc cérébral). Toutefois, les lésions focales de type granulomateux peuvent produire des signes cliniques plus spécifiques.

Les principaux agents infectieux viraux responsables de signes nerveux centraux chez le chat sont le virus de la péritonite infectieuse (PIF ou FeCoV), le virus de la leucémie féline (FeLV) et le virus de l'immunodéficience féline (FIV). D'autres agents viraux peuvent également entraîner des signes nerveux mais n'étant pas classiquement recherchés lors des examens diagnostiques, ils ne sont généralement identifiés qu'à l'autopsie (5,6).

Le principal protozoaire en cause est *Toxoplasma gondii*, mais soulignons qu'il est souvent surdiagnostiqué, car le vétérinaire se base souvent sur la seule sérologie sans faire aucun autre test diagnostique ni aucun lien avec la clinique.

Les affections d'origine bactérienne sont, quant à elles, souvent sous-estimées et parfois sous-diagnostiquées ; néanmoins dans plusieurs cas cliniques publiés, la formation d'abcès intracérébraux a été décrite suite notamment à une contamination directe post-traumatique ou à une morsure (7). Des cas de méningo-encéphalite otogénique ont également été décrits, suite à l'extension d'infections bactériennes issues de l'oreille moyenne et interne (8).

Traumatismes

Les traumatismes crâniens ne sont pas rares chez les petits animaux, surtout chez les chats qui peuvent sortir. Il existe de nombreuses causes possibles, dont les accidents, les chutes, les morsures, les coups et plaies pénétrantes. Cette hypothèse diagnostique peut être retenue d'après l'anamnèse (et éventuellement la détection de plaies externes au niveau du crâne) et confirmée par des examens plus poussés. Signalons que dans les cas aigus, le scanner peut être préférable à l'IRM, car il permet d'identifier précocement les fractures du crâne et les hémorragies, et implique des temps d'examen et d'anesthésie plus courts (**Figures 1 et 2**). Cependant, si les examens diagnostiques jouent un rôle essentiel dans les traumatismes crâniens, il ne faut pas oublier l'importance d'une bonne prise en charge de l'animal traumatisé afin de réduire au minimum ou prévenir toute lésion

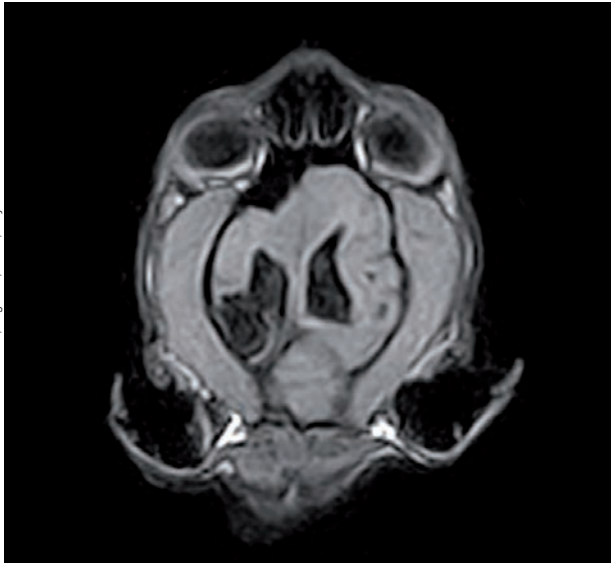


Figure 1. Coupe IRM dorsale en pondération T1 de l'encéphale d'un chat mâle de 9 mois avec commémoratifs de traumatisme crânien. Plusieurs fractures du côté droit du crâne (os frontal, temporal et pariétal) et une perte de symétrie des structures sous-jacentes sont observées. Le traumatisme a provoqué une perte de substance au niveau du lobe occipital-temporal droit, mettant en communication directe l'espace sous-arachnoïdien et le ventricule latéral (affection appelée porencéphalie secondaire post-traumatique).

secondaire ; cela s'applique aussi aux traumatismes rachidiens évidemment. Les lésions secondaires qui ne sont pas correctement traitées de manière précoce peuvent entraîner une cascade d'événements pouvant aggraver les signes cliniques et assombrir le pronostic. Le contrôle, notamment, de la pression intracrânienne est d'une importance capitale, pour garantir une bonne perfusion cérébrale. Ce sujet étant complexe, le lecteur est invité à se référer aux publications correspondantes pour en savoir plus (9-11).

Anomalies

Cette grande catégorie inclut les affections liées aux malformations ou phénomènes dégénératifs d'origine congénitale ou héréditaire. Les principales malformations de l'encéphale (autres que les malformations de certaines régions spécifiques de l'encéphale concernent le système ventriculaire. L'hydrocéphalie (dilatation des ventricules) provoque des signes attribuables au prosencéphale, qui peuvent être variables et fluctuants selon que l'hydrocéphalie est primitive ou secondaire à une cause sous-jacente ; cette distinction permet en outre de déterminer l'approche clinique à adopter et d'établir un pronostic. En particulier, les occlusions intraventriculaires dues à

des inflammations, des tumeurs ou des malformations sont à l'origine d'hydrocéphalie dite « hypertensive », qui (contrairement à l'idée reçue) peut être évolutive.

Troubles métaboliques

Les troubles métaboliques des petits animaux, et notamment des chats, constituent une importante partie des affections du SNC, qui peuvent être secondaires à des déséquilibres électrolytiques, des dysendocrinies ou des insuffisances organiques. Ces troubles peuvent entraîner une grande variété de symptômes, dont la marche sur le cercle. Ici, les maladies les plus importantes (et probablement les plus fréquentes en pratique) sont l'encéphalose hépatique (EH) et l'encéphalose urémique (EU). L'hyperthyroïdie doit également être envisagée chez un chat marchant sur le cercle. La dysfonction hépatique et les altérations du cycle de l'urée peuvent provoquer une EH par accumulation dans le SNC de différentes toxines endogènes telles que l'ammoniacque, des acides aminés (tyrosine, tryptophane), des acides gras à chaîne courte, des mercaptans et diverses amines biogènes, principalement du fait de leurs effets sur les astrocytes, cellules gliales jouant un rôle pathogène particulier (12). Les troubles métaboliques peuvent également être associés à des altérations de l'osmolarité de l'organisme, pouvant entraîner une augmentation brutale de la pression intracrânienne, avec dégradation clinique rapide.

Un mécanisme similaire existe chez l'animal urémique, où différents facteurs – dont une augmentation des taux de calcium dans le parenchyme cérébral, une augmentation des taux de parathormone, une hypoxie cérébrale et des déséquilibres électrolytiques, osmolaires et acido-basiques – jouent un rôle pathogène significatif dans le développement de signes nerveux. L'hyperthyroïdie peut se traduire par différents signes nerveux chez le chat incluant l'antéropulsion (bascule vers l'avant lors de la marche), la marche sur le cercle et les crises convulsives (13).

Un groupe de troubles métaboliques, appelés « aciduries organiques », susceptibles d'entraîner une encéphalose a récemment été décrit chez le chat (12). Ces troubles peuvent être secondaires à diverses affections mais leurs signes sont spécifiquement associés à des altérations du métabolisme des vitamines du groupe B, qui jouent un rôle important notamment dans le cycle de Krebs. Sachant que les troubles métaboliques se traduisent souvent par des symptômes non spécifiques et inattendus, surtout en médecine féline, nous suggérons un bilan biochimique complet pour chaque chat marchant sur le cercle afin d'obtenir le maximum d'informations diagnostiques.

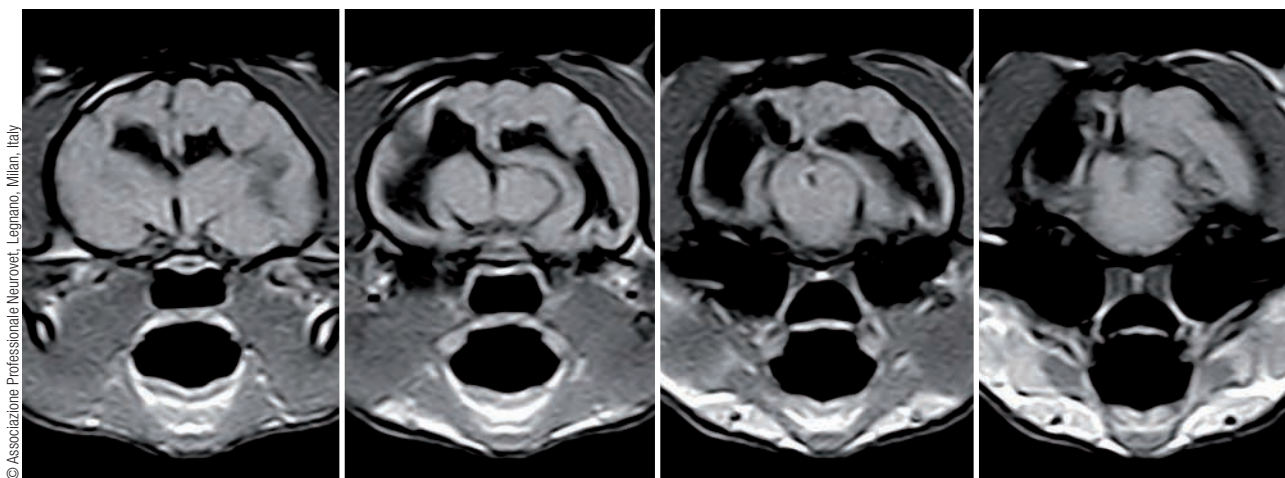


Figure 2. Coupes IRM transversales en pondération T1 (4 coupes successives) chez le chat de la **Figure 1**. Il existe une perte de tissu nerveux et la communication entre l'espace ventriculaire et l'espace sous-arachnoïdien dans la région du lobe temporo-occipitale est bien visible.

Affections idiopathiques

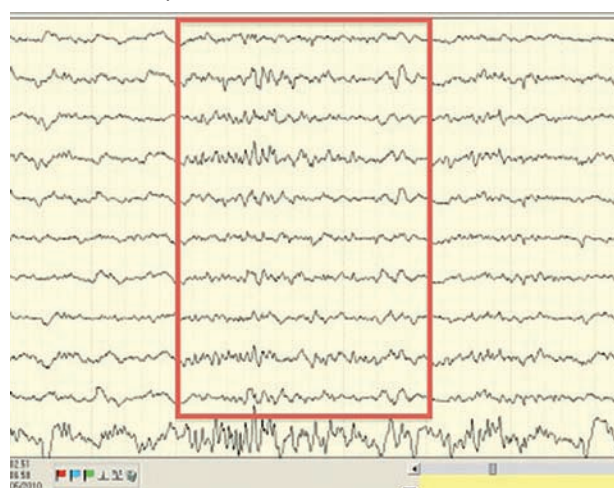
Les récents progrès des méthodes diagnostiques, et plus précisément de l'IRM, ont entraîné une baisse significative du pourcentage d'affections d'étiologie inconnue, permettant ainsi d'améliorer le pronostic des patients. Malgré tout, il existe encore en médecine féline – et plus particulièrement en neurologie – des maladies dont l'étiopathogénie n'est pas clairement élucidée. Parmi celles impliquant le prosencéphale du chat, citons l'épilepsie primaire et la nécrose de l'hippocampe (14,15). Cependant, ces affections n'entraînent habituellement pas de signes cliniques tels que la marche sur le cercle, mais plutôt des épisodes épileptiques (crises convulsives). Dans notre clinique, nous avons la possibilité de réaliser un EEG (**Figure 3**) chez les animaux présentant des signes nerveux sans diagnostic évident. Cette technique est employée depuis longtemps en médecine humaine mais l'est encore rarement en médecine féline, en partie parce qu'elle présente certaines difficultés de réalisation et d'interprétation ; elle peut néanmoins être utilisée en complément des examens servant à caractériser les affections cérébrales.

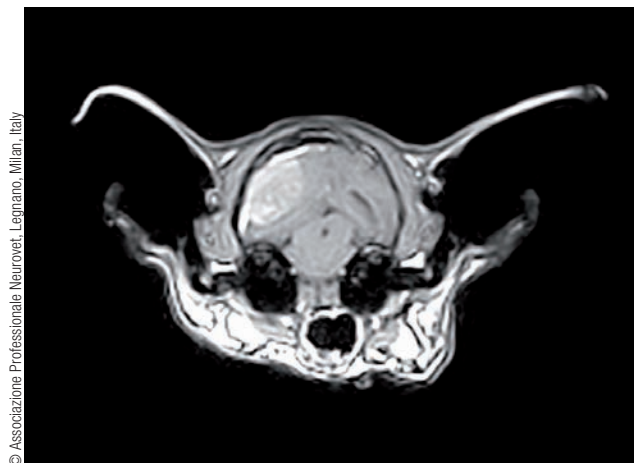
Affections tumorales

Les tumeurs du SNC constituent une hypothèse importante dans le diagnostic différentiel des pathologies cérébrales (16). Grâce aux progrès techniques et à l'allongement de l'espérance de vie moyenne des petits animaux, le nombre de cas et d'études cliniques publiés a augmenté. Les tumeurs peuvent se diviser en tumeurs primitives (provenant directement du SNC) et secondaires (tumeurs provenant d'une autre localisation puis métastasants dans le SNC). D'un point de vue topographique, elles peuvent

aussi se diviser en tumeurs à localisation extra-axiale (provenant des structures externes au parenchyme cérébral – **Figures 4 et 5**) et intra-axiale issues du parenchyme cérébral (**Figure 6**). Les tumeurs extra-axiales les plus fréquentes sont les tumeurs du calvarium (sarcome ostéogénique, par exemple), les tumeurs se développant à partir de la cavité nasale (carcinome ou neuroblastome, par exemple) et les tumeurs provenant des méninges (méningiome, par exemple). La tumeur intra-axiale la plus fréquente est le lymphome (qui peut être lié au FeLV) ; les autres tumeurs intra-axiales incluent l'astrocytome et l'oligodendrogliome (17). Cette subdivision peut également aider à établir le pronostic – par exemple, de nombreux méningiomes sont opérables et ont un bon pronostic.

Figure 3. Tracé EEG d'un animal ayant présenté des crises convulsives. L'activité paroxystique continue se manifeste par des pointes et des complexes pointe-onde répartis sur les deux hémisphères cérébraux.





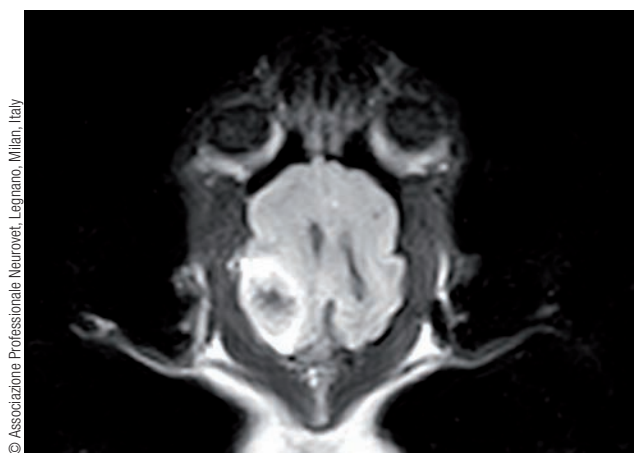
© Associazione Professionale Neurovet. Legnano, Milan, Italy

Figure 4. Coupe IRM transversale en pondération T1 chez un chat mâle de 13 ans. Une tumeur extra-axiale est visible en région temporo-occipitale droite sous la forme d'une lésion ovale prenant fortement le contraste et bien délimitée avec le tissu environnant ; les méninges sont impliquées (« signe de la queue durale »). En regard de la lésion, l'os du crâne est très épaissi ; la faux du cerveau est déplacée vers la gauche et le ventricule latéral droit est comprimé.

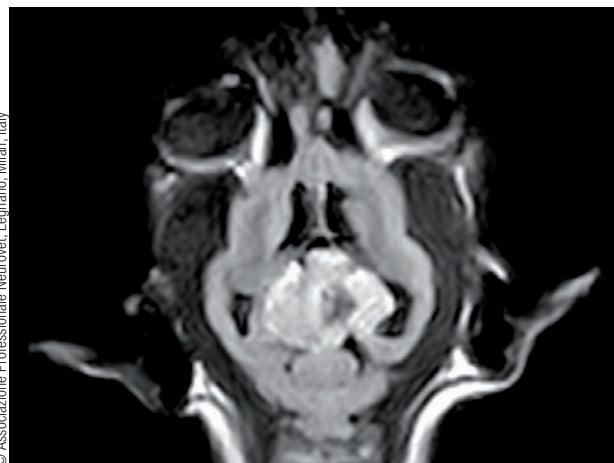
Maladies dégénératives

Les affections dégénératives ne sont pas toujours faciles à classer, ni même à diagnostiquer. Il semble qu'elles soient souvent héréditaires et concernent des familles et races particulières. Du fait de ces caractéristiques, elles touchent souvent des animaux jeunes (parfois avant l'âge d'un an), et leurs signes cliniques répondent rarement à un traitement médical. Récemment, des maladies secondaires à des troubles enzymatiques avec accumulation

Figure 5. Coupe IRM dorsale en pondération T1 chez l'animal de la **Figure 4**. La tumeur a un aspect très hétérogène, avec une prise de contraste principalement périphérique et un centre hypo-intense. L'examen histopathologique après exérèse chirurgicale a mis en évidence un méningiome transitionnel.



© Associazione Professionale Neurovet. Legnano, Milan, Italy



© Associazione Professionale Neurovet. Legnano, Milan, Italy

Figure 6. Coupe dorsale en séquence FLAIR de l'encéphale d'un chat mâle de 5 ans. Une tumeur est visible au niveau de la région thalamique, caractérisée par une prise de contraste hétérogène, avec envahissement du ventricule latéral. Remarquez l'accumulation liquidienne dans la cavité nasale gauche près de la lame criblée de l'ethmoïde.

(maladies de stockage) ont été décrites ; la neurolocalisation est le reflet de la région cérébrale impliquée dans le phénomène pathologique.

Les principales affections dégénératives intracrâniennes peuvent être très sélectives et ne toucher que la substance blanche ou grise du prosencéphale ou du cervelet. Cela ne permet pourtant pas d'identifier des signes cliniques spécifiques, mais un examen neurologique approfondi peut néanmoins aider à localiser les principales structures neuro-anatomiques concernées. La marche sur le cercle peut être le seul et unique signe observable chez ces animaux. Ces maladies étant très variables et sporadiques, leur description détaillée dépasse le cadre de cet article et le lecteur est invité à consulter les références spécifiques. Un diagnostic putatif peut être établi en tenant compte du cas dans son ensemble incluant les résultats de tous les examens (anamnèse, examen clinique, analyses de laboratoire, IRM et analyse du LCS...). Actuellement, le pronostic est malheureusement souvent sombre, et comme le diagnostic reste très majoritairement putatif, à de rares exceptions près, l'examen nécropsique est généralement la seule méthode de confirmation du diagnostic.

■ Conclusion

Revenons à notre question initiale : comment aborder le chat qui marche sur le cercle ? Pour simplifier, la marche sur le cercle n'est ni un signe spécifique ni un signe

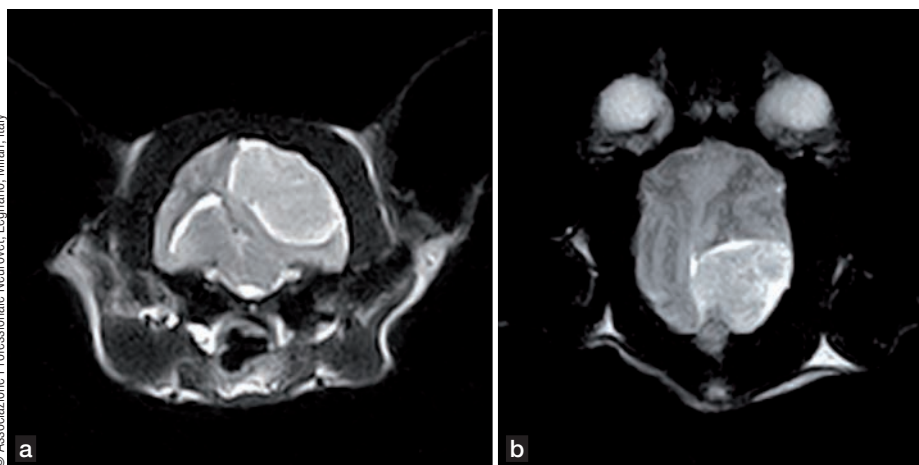


Figure 7. L'IRM est un examen précieux chez le chat marchant sur le cercle. Il n'aide pas seulement à établir le diagnostic et le pronostic, mais permet aussi d'envisager les meilleures options thérapeutiques. Ici, les coupes transversale (a) et dorsale (b) en pondération T2 montrent une tumeur extra-axiale hyperintense bien délimitée ; il existe une compression du parenchyme cérébral avec un fort effet de masse (effets pathologiques secondaires à la tumeur comprimant ou déplaçant les tissus environnants).

pathognomonique, ni même pronostique ; il indique simplement que le problème est localisé au prosencéphale. Il est donc recommandé, après un examen clinique minutieux, de proposer un bilan diagnostique adapté commençant par une série d'examens de base (analyse de sang et d'urine, radiographie du thorax et de l'abdomen, et éventuellement tests sérologiques rapides pour les

pathologies infectieuses les plus courantes et les plus probables comme le FIV et le FeLV). A ce stade, il convient de proposer un examen neurologique clinique complet, et éventuellement des examens diagnostiques approfondis sous anesthésie générale, tels que l'IRM et la ponction/analyse du LCS, afin d'établir le meilleur traitement possible et d'orienter le pronostic (Figure 7).

Références bibliographiques

- DeLahunta A. Neurological examination. In: K.G. Braund. Clinical Neurology in Small Animals – Localization, Diagnosis and Treatment. International Veterinary Information Science (www.ivis.org), Ithaca, New York, USA, 2001. A3201.1001.
- DeLahunta A, Glass E. Veterinary Neuroanatomy and Clinical Neurology. 3rd Ed. St Louis Missouri, Saunders Elsevier 2009. Ch. 20:487-501.
- Benigni L, Lamb C. Comparison of fluid-attenuated inversion recovery and T2-weighted magnetic resonance images in dogs and cats with suspected brain disease. *Vet Rad & Ultr* 2005;4:287-292.
- Pfohl JC, Dewey CW. Intracranial *Toxoplasma gondii* granuloma in a cat. *J Feline Med Surg* 2005;7:368-374.
- Iulini B, Cantile C, Mandara T, et al. Neuropathology of Italian cats in feline spongiform encephalopathy surveillance. *Vet Pathol* 2008;45:626-633.
- Karnik K, Reichle JK, Fischetti AJ, et al. Computed tomographic findings of fungal rhinitis and sinusitis in cats. *Vet Rad & Ultr* 2009;50:65-68.
- Costanzo C, Garosi LS, Glass EN, et al. Brain abscess in seven cats due to a bite wound: MRI findings, surgical management and outcome. *J Feline Med Surg* 2011;13(9):672-680.
- Sturges BK, Dickinson PJ, Kortz GD, et al. Clinical signs, magnetic resonance imaging features, and outcome after surgical and medical treatment of otogenic intracranial infection in 11 cats and 4 dogs. *J Vet Intern Med* 2006;20(3):648-656.
- Dewey CW. Emergency management of the head trauma patient. Principles and practice. *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* 2000;30(1):207-225.
- Sande A, West C. Traumatic brain injury: A review of pathophysiology and management. *J Vet Emerg Crit Care* 2010;20(2):177-190.
- Harrington MLI, Bagley RS, Moore MP, et al. Effect of craniectomy, durotomy, and wound closure on intracranial pressure in healthy cats. *Am J Vet Res* 1996;57(11):1659-1661.
- O'Brien DP, Packer RA. Metabolic encephalopathy: organic acidurias. In: August JR (ed). Consultations in Feline Internal Medicine. 1st Ed. Philadelphia, Saunders Elsevier, 2010;595-601.
- Tyson R, Graham JP, Bermingham E, et al. Dynamic computed tomography of the normal feline hypophysis (glandula pituitaria). *Vet Rad & Ultr* 2005;46:33-38.
- Brini E, Gandini G, Crescio I, et al. Necrosis of hippocampus and piriform lobe: clinical and neuropathological findings in two Italian cats. *J Feline Med Surg* 2004;6:377-381.
- Schmied O, Scharf G, Hilbe M, et al. Magnetic resonance imaging of feline hippocampal necrosis. *Vet Rad & Ultr* 2008;4:343-349.
- Tomek A, Cizinauskas S, Doherr M, et al. Intracranial neoplasia in 61 cats: localization, tumor types and seizure patterns. *J Feline Med Surg* 2006;8:243-253.
- Forster F, Tomek A, Konar M, et al. Multiple meningiomas: clinical, radiological, surgical, and pathological findings with outcome in four cats. *J Feline Med Surg* 2007;9:36-43.

Le syndrome vestibulaire chez le chien



■ **Thomas Flegel**, PD, Dr Vétérinaire, MVSci, Dipl. ECVN, Dipl. ACVIM (neurologie)
Département de Médecine des Petits Animaux, Université de Leipzig, Allemagne

Le Dr Flegel est diplômé de l'Université Humboldt de Berlin en 1992. Il y occupe ensuite un poste de chargé de clinique aux Départements de Médecine Interne et de Chirurgie Vétérinaires pendant six ans avant d'effectuer un internat en neurologie vétérinaire à l'Université de l'Etat de Caroline du Nord. Il poursuit sa formation par un résidanat en neurologie et neurochirurgie à l'Université de l'Etat de l'Ohio. Depuis 2002, il dirige la neurologie et la neurochirurgie au Département de Médecine des Petits Animaux de l'Université de Leipzig.

■ Introduction

Les atteintes du système vestibulaire font partie des affections neurologiques les plus fréquentes en clientèle canine. Ces cas peuvent être jugés gratifiants, car le dysfonctionnement nerveux produit des signes cliniques classiques et la plupart des troubles vestibulaires sont relativement faciles à reconnaître. L'étape suivante, probablement plus importante, consiste à localiser précisément la lésion au sein du système vestibulaire ; il n'est pas toujours aisé de déterminer si la lésion est périphérique (localisée à l'oreille interne) ou centrale (localisée à l'encéphale). Une localisation précise est cependant essentielle car elle influe sur les décisions ultérieures en termes de diagnostic, de pronostic et de traitement, et la question clé en « neurologie vestibulaire » est donc toujours : oreille ou cerveau ? La

réponse à cette question est capitale pour l'animal, et l'objectif de cet article est de permettre au lecteur de détecter les affections vestibulaires, de faire la différence entre syndromes périphériques et centraux en s'appuyant sur l'examen clinique, et d'établir le diagnostic différentiel des affections du système vestibulaire périphérique. Le syndrome vestibulaire central ne sera pas abordé en détail, car une fois diagnostiqué, l'animal est généralement référé à un centre spécialisé pour une IRM et une analyse du liquide cébrospinal.

■ Structure et fonction

Le système vestibulaire se divise en une composante périphérique et une composante centrale. La composante périphérique comprend un organe récepteur situé au sein de l'oreille interne et le nerf vestibulaire. La composante centrale, responsable de l'intégration des informations provenant de l'oreille interne, comprend les noyaux vestibulaires du tronc cérébral et certaines zones du cervelet (le lobe flocculo-nodulaire et le noyau fastigial). Cette partie du cervelet (le vestibulo-cervelet) a plutôt une influence inhibitrice sur le système vestibulaire ; il est important de le savoir pour comprendre les modifications pathologiques impliquées dans le syndrome vestibulaire.

Ces différentes régions du cerveau sont reliées par différentes voies à leurs organes effecteurs que sont les muscles oculomoteurs et les muscles du cou et des membres, qui permettent au système vestibulaire d'exercer les fonctions suivantes :

- répondre aux effets de la gravité,
- maintenir l'équilibre pendant le mouvement ou le transfert du poids,
- coordonner les mouvements de la tête et des yeux.

Deux situations permettent d'appréhender la physiologie du système vestibulaire et de mieux comprendre les processus pathologiques :

POINTS CLES

- Les signes cliniques classiques d'une atteinte du système vestibulaire sont une ataxie généralisée, un nystagmus, une tête penchée et une marche sur le cercle.
- Le praticien doit déterminer si l'atteinte est localisée à la composante périphérique (oreille) ou centrale (encéphale) du système vestibulaire, car ses futures décisions diagnostiques et thérapeutiques en dépendront.
- L'association de symptômes vestibulaires et d'une paralysie faciale unilatérale et/ou d'un syndrome de Claude Bernard Horner sans autre déficit neurologique indique invariablement une atteinte de l'oreille moyenne ou interne.
- Un nystagmus vertical indique presque toujours une affection vestibulaire centrale.
- Les vestibulopathies périphériques peuvent être diagnostiquées et traitées par le vétérinaire généraliste. Ces cas ne devront être référés à un spécialiste qu'en cas d'échec du traitement initial, pour des examens d'imagerie de pointe.

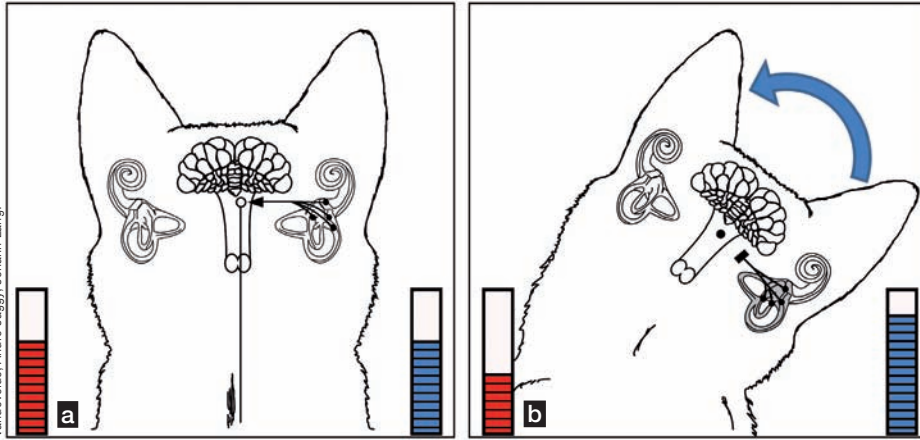


Figure 1. Schématisation de la réaction du système vestibulaire à un changement de position de la tête chez l'animal sain.

(a) Le système vestibulaire reçoit autant d'influx de l'oreille interne droite que de l'oreille interne gauche quand la tête est droite.

(b) Quand l'animal penche la tête, le système vestibulaire reçoit relativement plus d'influx du côté déclive. L'encéphale perçoit cette différence et y répond en relevant la tête en conséquence.

- Le maintien de l'équilibre : les systèmes vestibulaires droit et gauche envoient en continu des influx nerveux vers l'encéphale. Si l'animal est en position debout, tête droite, les fréquences des influx provenant des deux côtés seront identiques. Mais si la tête (ou la totalité du corps) est penchée d'un côté, la fréquence des influx provenant du côté déclive augmentera, de sorte que le cerveau recevra plus d'influx de ce côté. Cette différence d'influx permet au cerveau de détecter l'inclinaison et d'y répondre en redressant le corps, c'est-à-dire en le ramenant vers le côté où il y a le moins d'influx (**Figure 1**).

- La coordination des mouvements de la tête et des yeux : les mouvements des muscles oculomoteurs doivent être coordonnés pour que l'animal puisse avoir une perception nette de son environnement tandis qu'il bouge la tête. Si les yeux devaient suivre chaque mouvement de la tête, le cerveau serait incapable d'intégrer l'énorme quantité d'images générées, et il en résulterait une représentation visuelle floue (comparable à la vue depuis une fenêtre d'un train en mouvement). La solution de l'organisme à ce problème est la suivante : si l'animal tourne la tête d'un côté, ses yeux ne vont pas suivre immédiatement, ils se fixeront rapidement sur une image qui sera enregistrée et intégrée, avant d'effectuer un mouvement rapide pour rattraper la tête. Ce processus sera répété autant de fois que nécessaire – les yeux s'arrêteront régulièrement pour photographier des images fixes, avant de se remettre à bouger pour suivre la tête. De cette manière, des photos fixes seront formées et pourront être intégrées par le cerveau. Ces petits mouvements saccadés de l'œil sont appelés « nystagmus physiologique », et peuvent être évalués en faisant bouger la tête de l'animal tout en maintenant le reste du corps immobile ; les animaux de petite taille peuvent être pris dans les bras et tournés rapidement à droite et à gauche face au clinicien pour qu'il puisse observer les réactions. La question qui se pose alors est : comment le cerveau sait-il

que l'animal a tourné la tête d'un côté ? Le principe de différence entre les influx provenant de l'oreille interne gauche et ceux provenant de l'oreille interne droite s'applique ici aussi. Si l'animal tourne la tête à gauche, l'oreille interne gauche sera stimulée et la fréquence des impulsions qu'elle enverra augmentera par rapport au côté droit. Cela permet au cerveau de savoir que la tête bouge vers la gauche, et d'initier ce mouvement oscillatoire saccadé des yeux dans la direction vers laquelle la tête tourne, la phase rapide allant vers le côté où il y a le plus d'influx et s'éloignant du côté où il y a le moins d'influx.

■ Affection du système vestibulaire

Les signes cliniques d'une lésion du système vestibulaire, qu'elle soit périphérique ou centrale, sont les suivants :

- ataxie,
- nystagmus,
- tête penchée,
- marche sur le cercle,
- chute sur le côté +/- roulé-boulé.

L'ataxie vestibulaire est, contrairement à l'ataxie médullaire, caractérisée par une augmentation du polygone de sustentation. Cette ataxie est souvent accentuée d'un côté, l'animal marchant en crabe pour se stabiliser. Parfois, l'ataxie est tellement marquée que l'animal devient incapable de marcher et tombe sur le côté à chaque tentative de pas ; dans les cas extrêmes, il peut même rouler sur lui-même au sol. La majorité des lésions vestibulaires étant unilatérales, l'animal marche souvent en cercle serré. En outre, il présente une tête penchée, l'oreille la plus basse étant du côté de la lésion. Les signes cliniques visibles d'un dysfonctionnement vestibulaire ne sont que la résultante des réactions physiologiques à des influx pathologiques arrivant à l'encéphale. Comme nous l'avons déjà indiqué, le cerveau interprétera une baisse d'influx provenant d'un côté comme un transfert de poids vers le côté opposé et corrigera ce déséquilibre en ramenant la tête vers le côté où il y a le

moins d'influx. Dans les cas pathologiques, cela signifie que la tête sera inclinée de façon erronée du côté lésé, ce dernier délivrant moins d'influx à l'encéphale (**Figure 2**).

Un autre signe majeur commun à tous les troubles vestibulaires est le nystagmus pathologique ; il s'observe chez l'animal immobile en l'absence de mouvement de la tête. Par définition, le nystagmus est un mouvement rythmique involontaire des globes oculaires avec une phase lente et une phase rapide, la direction de la phase rapide servant à caractériser le nystagmus. La phase lente est généralement dirigée du côté de l'incident « pathologique », alors que la phase rapide correspond à la compensation correctrice. Le nystagmus est également caractérisé par la direction du mouvement oculaire (horizontal, rotatoire ou vertical), donc si un chien présente un mouvement oculaire rapide vers la gauche, le nystagmus sera dit « horizontal gauche ».

Le nystagmus horizontal s'explique de la même manière que l'inclinaison de la tête et correspond également à une réaction normale du cerveau à une stimulation anormale. Le déficit d'influx provenant d'un côté du système vestibulaire entraîne une augmentation relative des influx provenant du côté sain ; l'encéphale interprète cela comme un mouvement de la tête vers le côté où il y a le plus d'influx, et y répond – bien que la tête soit en réalité immobile – en initiant un nystagmus physiologique. Notons que la phase rapide du nystagmus horizontal est toujours dirigée du côté opposé à la lésion, et donc du côté vers lequel la tête est supposée tourner (c'est-à-dire celui où il y a le plus d'influx). Comme moyen mnémotechnique, un mécanisme normal de défense consiste à « fuir rapidement le problème ».

Si le sens du nystagmus n'est pas modifié lors de changements de position de la tête, il sera dit « pathologique statique ». Le nystagmus dit « positionnel » ne s'observe que lors d'un changement de position (par exemple, quand l'animal est roulé sur le dos) ou quand ses caractéristiques sont modifiées par un changement de position. Un strabisme positionnel ventral ou ventrolatéral (**Figure 3**) peut également s'observer si le cou du chien est placé en extension. Dans les cas de dysfonctionnement vestibulaire modéré, ce strabisme peut être le seul et unique signe visible à l'examen neurologique (1).

Il faut souligner que le nystagmus vertical indique toujours (et le nystagmus positionnel souvent) une atteinte vestibulaire centrale.

En cas d'atteinte bilatérale du système vestibulaire, aucune anomalie fonctionnelle asymétrique telles que la

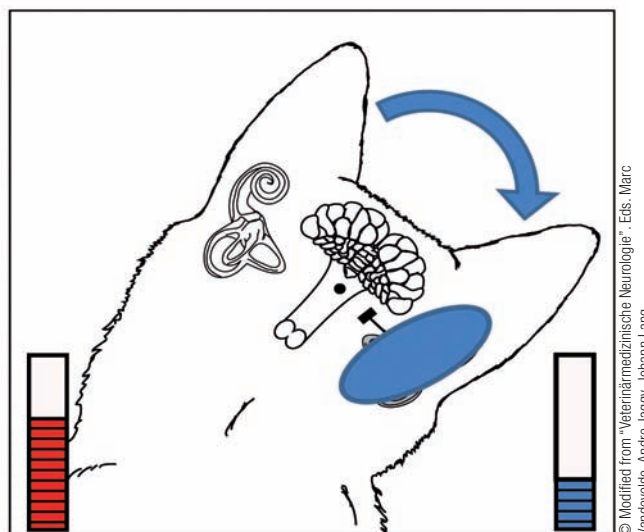


Figure 2. Schématisation de la physiopathologie du port de tête penché. En cas d'atteinte de l'oreille interne, l'encéphale reçoit plus d'influx du côté sain, ce qu'il interprète comme une inclinaison de la tête du côté sain. L'encéphale réagit à cette inclinaison apparente en corrigeant la position de la tête pour la ramener vers l'autre côté, celui atteint. Par conséquent, la tête est toujours penchée du côté de la lésion.

marche sur le cercle et la tête penchée n'est observée. Les animaux concernés font avec leur tête d'amples mouvements de balancier d'un côté à l'autre et ne présentent pas de nystagmus physiologique, c'est-à-dire qu'il n'y a pas de mouvement rythmique des yeux quand la tête bouge ; au lieu de cela, les yeux bougent en même temps que la tête. Les syndromes vestibulaires bilatéraux avec conservation du niveau de vigilance et de la capacité à marcher sont, en règle générale, d'origine périphérique.

■ Central ou périphérique – cerveau ou oreille ?

Dans les troubles du système vestibulaire périphérique, l'encéphale n'est pas atteint et par conséquent, aucun autre déficit neurologique évocateur d'une atteinte cérébrale n'est observé à l'examen clinique ; les animaux présentent une vigilance, une vision, une fonctionnalité des nerfs crâniens, une proprioception et une motricité des membres normales. Il existe cependant deux exceptions, car deux nerfs (le nerf facial et le nerf orthosympathique) peuvent présenter un dysfonctionnement lors de trouble vestibulaire périphérique. Au cours de leur trajet, ces deux nerfs traversent l'oreille moyenne ou longent sa paroi, et peuvent donc être lésés lors d'affection de l'oreille moyenne ou interne. L'atteinte du nerf facial, qui chemine dans un canal de la paroi de l'oreille moyenne (2) et qui n'est que partiellement séparé de la lumière de l'oreille moyenne par

une fine membrane, est à l'origine d'une paralysie faciale, se traduisant cliniquement par une ptose de l'oreille et de la babine (**Figure 4**), une augmentation de l'ouverture palpébrale, une sténose de la narine, et une disparition du réflexe palpébral et de la réponse à la menace. L'atteinte des fibres orthosympathiques (qui traversent l'oreille moyenne pour cheminer vers l'œil) est à l'origine d'un syndrome de Claude Bernard Horner : ptose de la paupière supérieure, myosis (rétrécissement du diamètre de la pupille), procidence de la troisième paupière et énoptalmie. Hormis les signes liés à ces deux nerfs, aucun autre déficit des nerfs crâniens ne doit être observé lors de syndrome vestibulaire périphérique. Et la réciproque est vraie : un syndrome vestibulaire avec paralysie faciale et/ou syndrome de Horner simultanément(e) sans autre déficit neurologique indique presque toujours une lésion périphérique. Si d'autres signes liés aux nerfs crâniens se développent, ou si d'autres déficits neurologiques attribuables à l'encéphale sont présents (altération de la vigilance, parésie des membres, altération de la proprioception, tremblements, autres déficits des nerfs crâniens...), cela évoque une lésion centrale.

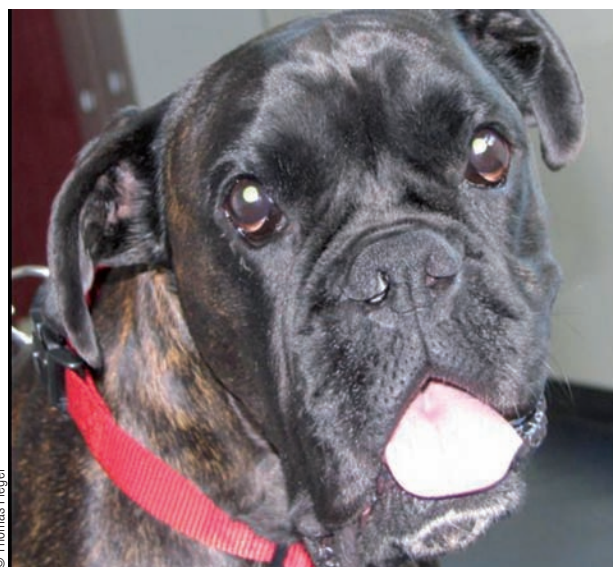
Comme nous l'avons déjà vu, un nystagmus vertical indique toujours, et un nystagmus positionnel souvent, une lésion centrale, alors qu'un nystagmus horizontal ou rotatoire ne permet pas de faire la différence entre lésion périphérique et centrale. Toutefois, la fréquence du nystagmus peut aider à localiser la lésion ; les fréquences élevées (≥ 66 battements par minute) sont plus souvent associées à des lésions du système vestibulaire périphérique (3). Rappelons qu'un animal souffrant d'atteinte vestibulaire périphérique bilatérale ne marche pas en cercle et ne présente pas de nystagmus physiologique ni de tête penchée, mais seulement une ataxie et des mouvements de balancier de la tête.

Il existe également des syndromes vestibulaires dits « paradoxaux », qui peuvent s'observer lors de lésions du système vestibulaire central. Dans ce cas, les signes classiques de tête penchée, de marche sur le cercle et de nystagmus ne sont pas corrélés à la lésion, de sorte que l'animal peut marcher sur le cercle et avoir la tête penchée à droite avec un nystagmus horizontal gauche (suggérant une atteinte du côté droit), alors que les réactions posturales sont diminuées ou absentes sur les membres antérieur et postérieur gauches, suggérant une lésion à gauche. D'un point de vue physiopathologique, ce paradoxe s'explique par la présence d'une lésion localisée dans l'angle entre le cervelet caudal et le tronc cérébral, à l'origine d'un dysfonctionnement du tronc cérébral (portant les voies de la proprioception consciente), de la partie du cervelet influençant le système vestibulaire



© Thomas Flegel

Figure 3. Beagle présentant un strabisme ventral de l'œil droit secondaire à un syndrome vestibulaire ; le strabisme s'objective mieux en plaçant le cou en extension.



© Thomas Flegel

Figure 4. Boxer présentant un syndrome vestibulaire périphérique droit. Observez l'inclinaison de la tête à droite, les signes de parésie faciale droite (ptose de la babine et de l'oreille), et l'augmentation de la fente palpébrale.

(lobe flocculo-nodulaire) et/ou de ses connections au tronc cérébral (pédoncule cérébelleux caudal). Rappelons que les efférences du cervelet, qui influent sur le système vestibulaire, sont presque toujours inhibitrices ; si cette influence inhibitrice disparaît du côté de la lésion, ce côté enverra paradoxalement plus d'influx vers l'encéphale, qui l'interprétera comme une baisse d'influx du côté sain. Lors de syndrome vestibulaire paradoxal, l'inclinaison de la tête et le nystagmus induisent en erreur, alors que l'altération des réactions posturales indique le

Tableau 1. Différenciation entre syndrome vestibulaire central (tronc cérébral, cervelet) et périphérique (oreille interne).

Signe	Périphérique	Central
Comportement	normal	anormal
Vigilance	normale	anormale
Nystagmus	horizontal ou rotatoire	horizontal, rotatoire ou vertical
Fréquence du nystagmus	élevée	basse
Déficits des nerfs crâniens	déficits du nerf facial syndrome de Claude Bernard Horner	déficits de plusieurs nerfs crâniens
Réflexes proprioceptifs	normaux	diminués
Fonction motrice	normale	parésie, paralysie
Signes paradoxaux	absents	éventuels
Strabisme ventral/ventrolatéral	éventuel	éventuel

Tableau 2. Principales causes des syndromes vestibulaires périphérique et central, par ordre décroissant de fréquence.

Syndrome vestibulaire périphérique
<ul style="list-style-type: none"> • Otite interne • Syndrome vestibulaire idiopathique • Hypothyroïdie • Perforation traumatique de la membrane tympanique avec otite moyenne/interne secondaire • Toxines : par exemple, <ul style="list-style-type: none"> - désinfectants : chlorhexidine - antibiotiques : aminoglycosides, fluoroquinolones - métaux lourds • Tumeurs • Traumatisme crânien avec fracture de l'os pétreux • Syndrome vestibulaire congénital (Akita Inu, Beagle, Cocker, Berger Allemand, Doberman, Terrier Tibétain) • Inflammation du nerf vestibulocochléaire
Syndrome vestibulaire central
<ul style="list-style-type: none"> • Encéphalite (non infectieuse, infectieuse, extension d'une otite moyenne/interne au cerveau) • Infarctissement • Tumeurs • Intoxication (métronidazole, par exemple) • Traumatisme cranio-cérébral (hémorragie, contusion) • Maladie de surcharge secondaire à un déficit enzymatique

côté de la lésion. Le syndrome vestibulaire paradoxal a une valeur diagnostique dans le sens où il est toujours secondaire à une lésion centrale. Les signes permettant de faire la différence entre lésion périphérique et centrale sont résumés dans le **Tableau 1**.

■ Diagnostic différentiel du syndrome vestibulaire périphérique

Le précédent paragraphe doit permettre au vétérinaire de faire la différence entre une lésion périphérique et une lésion centrale du système vestibulaire. Le **Tableau 2** répertorie les principales hypothèses du diagnostic différentiel des syndromes vestibulaires périphérique et central. Tous les vétérinaires généralistes doivent être capables de diagnostiquer une vestibulopathie périphérique et il est utile de discuter brièvement des trois grandes causes de syndrome vestibulaire périphérique. Selon l'auteur, les animaux présentant une lésion centrale doivent toujours être référés à un spécialiste.

Otite interne

Une otite moyenne/interne est à l'origine d'environ 50 % des cas de vestibulopathie périphérique. L'otite moyenne n'entraîne pas en soi une baisse de la fonction vestibulaire, mais la proximité anatomique entre l'oreille moyenne et l'oreille interne fait qu'une otite moyenne est souvent accompagnée d'une otite interne. De même, il est rare qu'une otite interne ne soit pas associée à une atteinte de l'oreille moyenne, donc, quand il existe une otite moyenne avec dysfonctionnement vestibulaire périphérique concomitant, cela indique que l'oreille interne est touchée par le processus inflammatoire. Notons qu'il n'est pas systématique qu'une otite externe soit également présente, car

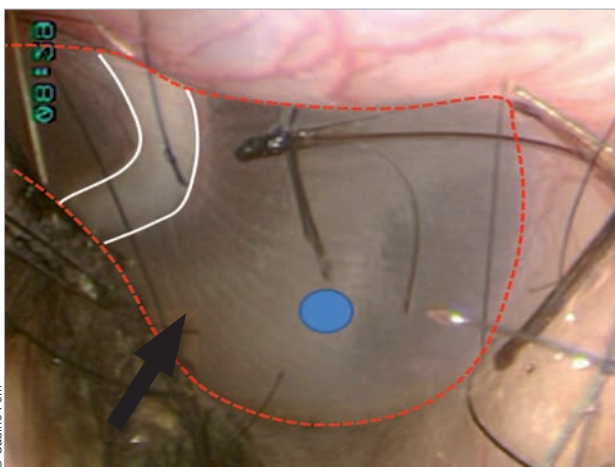


Figure 5. Vue d'une membrane tympanique, le point bleu indiquant le site de paracenthèse. La ponction doit toujours se faire dans la partie caudale de la membrane pour éviter de léser les osselets ; le marteau est désigné par la flèche.

l'infection peut se propager à l'oreille moyenne et interne par diffusion hémotogène ou par ascension depuis le pharynx vers l'oreille moyenne via la trompe d'Eustache.

Outre une anomalie vestibulaire périphérique, l'otite moyenne/interne peut, comme nous l'avons vu, provoquer une atteinte de deux autres nerfs ; le nerf facial, cheminant dans la paroi de la bulle tympanique, et des fibres du nerf sympathique, traversant l'oreille moyenne en direction de l'œil. Par conséquent, l'otite moyenne/interne peut entraîner une paralysie faciale et un syndrome de Claude Bernard Horner ; les autres nerfs crâniens ne doivent pas présenter d'anomalies.

Vu la fréquence du lien de causalité entre l'inflammation de l'oreille moyenne et celle de l'oreille interne, ainsi qu'avec l'otite externe, l'approche diagnostique du syndrome vestibulaire périphérique doit toujours inclure un examen otoscopique. Ce dernier doit permettre d'évaluer l'intégrité

du tympan et sa couleur. Si le tympan est masqué par des sécrétions ou du cérumen, l'oreille devra être rincée avec une solution saline tiède jusqu'à ce que le tympan soit visible ; il ne faut pas utiliser de produit nettoyant. En cas de suspicion d'infection de l'oreille moyenne, par exemple si le tympan apparaît jaunâtre, évoquant la présence de pus derrière la membrane, une paracenthèse (incision ou perforation du tympan) devra être réalisée (**Figure 5**) à l'aide d'une aiguille à ponction lombaire (0,7 x 75 mm) et d'une seringue sous contrôle otoscopique ; l'incision s'effectue dans la partie caudale du tympan afin d'éviter de léser les osselets. Si aucune sécrétion ne peut être prélevée directement, l'oreille moyenne pourra être rincée avec 0,5 mL de solution saline stérile et le liquide résultant aspiré ; les sécrétions et liquides aspirés devront faire l'objet d'un examen cytologique et d'une culture bactérienne.

L'imagerie est un outil diagnostique utile, et la présence d'une otite moyenne/interne est souvent identifiable à la radiographie standard, nécessitant cependant un positionnement minutieux sous anesthésie générale (**Figure 6**). Des sécrétions inflammatoires peuvent masquer les contours de la bulle tympanique, et des anomalies prolifératives ou destructives (sous forme d'épaississement ou de lyse de la paroi de la bulle) peuvent être visibles (**Figure 7**). Une minéralisation du conduit auditif externe peut s'observer secondairement à une otite externe chronique. Un aspect radiologique normal n'exclut pas la présence d'une otite moyenne/interne, et des techniques d'imagerie en coupe (scanner, imagerie par résonance magnétique) pourront être nécessaires.

Le traitement de l'otite moyenne/interne consiste en 6 semaines minimum d'antibiotiques, dont le choix repose idéalement sur une culture bactériologique avec antibiogramme, ou si ce n'est pas possible avec préférentiellement de la clindamycine, une céphalosporine, un sulfamide

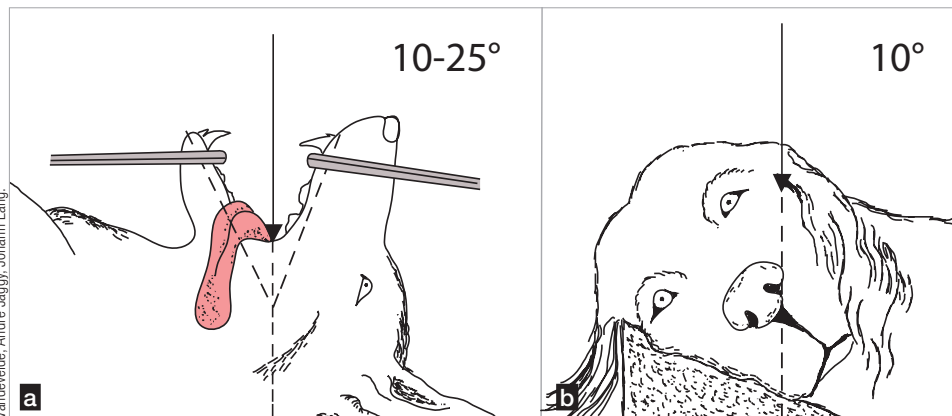


Figure 6. Positionnement de la tête pour la radiographie de la bulle tympanique ; (a) projection mâchoire ouverte (le palais dur est incliné de 10-25° par rapport au faisceau vertical) ; (b) projection latérale oblique (la tête est inclinée de 10° par rapport à l'horizontale).

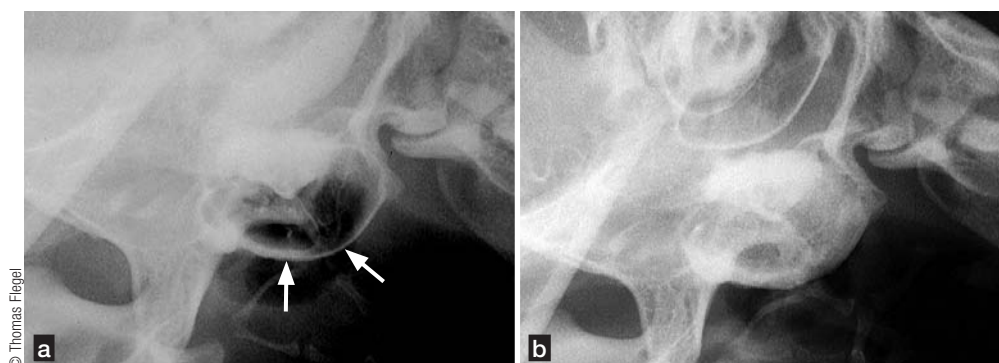


Figure 7. Radiographies de l'oreille moyenne sur une projection latérale oblique. **(a)** La bulle tympanique normale est remplie d'air, sa paroi formant une mince ligne radiodense (flèches). **(b)** Bulle tympanique anormale secondaire à une otite moyenne ; observez l'augmentation diffuse d'opacité de la bulle.

potentialisé ou une fluoroquinolone. En l'absence de réponse au traitement, ou en présence de signes sévères à la consultation initiale, une chirurgie (ostéotomie de la bulle tympanique ou oto-endoscopie interventionnelle) est alors recommandée.

Syndrome vestibulaire idiopathique

C'est un trouble vestibulaire aigu se développant chez le chien âgé, généralement après 10 ans. Les signes cliniques sont liés exclusivement au système vestibulaire périphérique et sont souvent plus marqués que ceux des autres causes de vestibulopathie : ataxie extrême (parfois avec incapacité à marcher), tête penchée et nystagmus horizontal ou rotatoire. Le diagnostic repose sur l'anamnèse, l'examen clinique attentif et l'exclusion des autres causes. Il n'existe pas de traitement spécifique, mais une fluidothérapie intraveineuse et des médicaments tels que la propentofylline (dont l'action est d'augmenter le débit sanguin) sont parfois envisageables. Dans de rares cas, des antiémétiques à action centrale (maropitant, prométhazine, par exemple) peuvent se révéler nécessaires si l'animal ne mange pas en raison de nausées. En règle générale, les signes s'améliorent en quelques jours, à commencer par la baisse d'intensité du nystagmus ; bien que les signes cliniques disparaissent généralement en 3-4 semaines, la tête penchée peut persister de manière permanente, même si tous les autres signes ont disparu. Cependant, l'inclinaison de la tête peut également s'améliorer avec le temps, l'encéphale pouvant en partie compenser la malposition secondaire à l'atteinte vestibulaire.

Hypothyroïdie

Les troubles vestibulaires associés à une hypothyroïdie affectent exclusivement les chiens âgés, mais les signes généraux d'insuffisance thyroïdienne (lenteur, obésité, modification du pelage, polydipsie) peuvent être absents et les signes vestibulaires d'apparition brutale sont alors la seule manifestation de la maladie. Bien qu'il existe différentes théories pour expliquer le lien entre l'hypothyroïdie et l'atteinte vestibulaire, il n'y a aujourd'hui aucune preuve ou certitude que cette étiologie soit impliquée dans cette pathologie. Il s'agit généralement d'un trouble vestibulaire périphérique, bien qu'un syndrome central puisse parfois s'observer (5). Dans certains cas, les signes vestibulaires sont associés à d'autres signes d'atteinte du système nerveux périphérique tels que parésie des membres, paralysie faciale et paralysie laryngée.

Le diagnostic repose sur la mise en évidence d'une diminution du taux de T_4 libre et d'une augmentation des taux de TSH. Le test de stimulation par la TSH, utilisant de la TSH humaine recombinante, est rarement réalisé en médecine vétérinaire en raison de son coût, mais il est considéré comme le test diagnostique de référence et doit être réalisé en cas de doute. Les signes cliniques s'améliorent généralement avec une supplémentation en hormone thyroïdienne (lévothyroxine à 20 $\mu\text{g}/\text{kg}$ toutes les 12 h avec une dose maximale de 0,8 mg toutes les 12 h), une guérison clinique s'observant souvent après quelques jours de traitement, même s'il faut parfois des semaines voire des mois de traitement avant de noter une amélioration.

Références bibliographiques

- DeLahunta A, Glass E. Vestibular system: Special proprioception. *In: Veterinary Neuroanatomy and Clinical Neurology*, 3^e ed. St. Louis: Saunders Elsevier, 2009;319-347.
- DeLahunta A, Glass E. Otitis media. *In: Veterinary Neuroanatomy and Clinical Neurology*, 3^e ed. St. Louis: Saunders Elsevier, 2009;147-151.
- Troxel MT, Drobatz KJ, Vite CH. Signs of neurological dysfunction in dogs with central versus peripheral vestibular disease. *J Am Vet Med Assoc* 2005;227:570-574.
- Schunk KL, Averill DR. Peripheral vestibular syndrome in the dog: A review of 83 cases. *J Am Vet Med Assoc* 1983;182:1354-1357.
- Vitale CL, Olby NJ. Neurological dysfunction in hypothyroid, hyperlipidemic Labrador retrievers. *J Vet Intern Med* 2007;21:1316-1322.

Epidémiologie descriptive des crises convulsives idiopathiques chez le chien



■ **Sharon Grayzel, Dr Vétérinaire, MPH, Dipl. ACVPM**
Columbia Veterinary Center, Vancouver, WA, Etats-Unis

Le Dr Grayzel est diplômée de l'Ecole de Médecine Vétérinaire de l'Université Tufts et passe plus de 20 ans en clientèle privée. En 2011, elle termine un Master en Santé Publique à l'Université de l'Iowa et est diplômée du Collège Américain de Médecine Préventive Vétérinaire (ACVPM). Les recherches du Dr Grayzel portent principalement sur l'épidémiologie des maladies chez les animaux de compagnie.



■ **Sandi Lefebvre, Dr Vétérinaire, PhD**
Banfield Pet Hospital, Portland, Oregon, Etats-Unis

Le Dr Lefebvre intègre Banfield en 2011 en tant que Conseillère Médicale Adjointe et Chercheur au sein de l'équipe Connaissance et Recherche Appliquée. Diplômée en 2003 du Collège Vétérinaire de l'Ontario, elle obtient un PhD en épidémiologie grâce à ses recherches et au développement de recommandations en matière de zoothérapie en établissement hospitalier. Son activité professionnelle la plus récente est celle de rédactrice scientifique pour le *JAVMA* et l'*AJVR*.

■ Introduction

L'épilepsie est considérée comme l'affection neurologique la plus fréquente chez le chien (1) et de nombreuses races semblent y être génétiquement prédisposées (2). L'impact de l'épilepsie idiopathique (primaire) est non négligeable, les chiens malades étant décrits comme plus à risque de mortalité prématurée et les propriétaires avouant leur difficulté à les prendre en charge (3). L'objectif de cet article est de caractériser une population globale de chiens atteints de crises convulsives idiopathiques afin de mieux comprendre cette affection.

■ Méthode d'analyse

Les dossiers médicaux de tous les chiens vus en consultation dans les 818 hôpitaux Banfield en 2012 ont été examinés pour identifier les chiens ayant un code diagnostique indicateur de crises convulsives (acquises, réactionnelles, idiopathiques ou cryptogéniques) ou d'épilepsie durant cette période. Pour cette analyse, seuls les chiens souffrant de crises convulsives idiopathiques (primaires) ont été inclus, pour garantir l'exclusion des animaux atteints de crises attribuables à une anomalie identifiable (donc secondaires). Un échantillon pris au hasard de 50 dossiers de chiens atteints de crises convulsives idiopathiques a été passé en revue pour vérifier que ces chiens ne présentaient aucune maladie identifiée (anomalie intracrânienne ou trouble métabolique, par exemple) ni aucune anomalie d'analyse médicale (hypocalcémie ou hypoglycémie, par exemple) pouvant expliquer les crises. Les données qui ont

été extraites incluaient l'âge lors du diagnostic initial à Banfield, le statut reproducteur, le format de la race, la race et la présence ou l'absence de surpoids. Le format de la race a été classé d'après le poids adulte moyen de la race : petite < 9 kg ; moyenne 9 à 23 kg ; grande 23 à 41 kg ; géante > 41 kg. Ont été inclus dans l'analyse aussi bien les cas existants que les nouveaux cas, de telle sorte que les animaux aient pu être diagnostiqués en 2012 ou avant, mais que tous aient eu des crises idiopathiques au cours de l'année.

Les statistiques résumées ont été calculées avec des méthodes adaptées pour la distribution des données, incluant des intervalles de confiance à 95 % (IC95). Un test de Chi-deux a été utilisé pour tester l'hypothèse d'une différence significative de distribution des facteurs évalués entre les chiens atteints de crises idiopathiques et la population générale des chiens vus en consultation. Les hypothèses testées étant multiples, les valeurs de $P < 0,01$ ont été considérées comme significatives.

■ Résultats

Sur les 2.190.019 chiens vus en consultation à Banfield en 2012, 23.278 (soit 1,1 %) ont fait l'objet d'un diagnostic de crises convulsives ou d'épilepsie. Parmi eux, seuls 1.991 (soit 8,6 %, ou 0,1 % du nombre total de chiens) ont présenté des crises jugées idiopathiques et ont été inclus dans l'analyse. L'âge moyen \pm écart type au moment du diagnostic initial était de $8,3 \pm 2,9$ ans.

Tableau 1. Distribution de différentes caractéristiques chez des chiens atteints de crises convulsives idiopathiques.

Caractéristique	% des chiens à crises convulsives (IC95)	% de la population générale	Valeur de P
Surpoids	33,8 (31,7-35,9)	21,3	< 0,001
Statut reproducteur			
Femelle non stérilisée	3,7 (2,9-4,5)	11,5	< 0,001
Mâle non castré	9,6 (8,3-10,9)	15,3	< 0,001
Femelle stérilisée	37,8 (35,7-39,9)	36,5	0,2319
Mâle castré	48,9 (46,7-51,1)	36,6	< 0,001
Format de la race*			
Géante	0,7 (0,3-1,1)	1,9	< 0,001
Grande	20,6 (18,8-22,4)	20,7	0,912
Moyenne	27,6 (25,6-30,0)	26,7	0,369
Petite	51,1 (48,9-53,3)	50,7	0,689

* Petite [poids adulte moyen < 9,1 kg], moyenne [9,1 à 22,6 kg], grande [22,7-40,9 kg] et géante [> 40,9 kg]

Tableau 2. Distribution des races (tailles indiquées entre parenthèses) chez les chiens souffrant de crises convulsives idiopathiques.

Race	% des chiens à crises convulsives (IC95)	% de la population générale	Valeur de P
Beagle (moyenne)	6,4 (5,3-7,5)	2,5	< 0,001
Cocker Américain (moyenne)	4,8 (3,9-5,7)	1,7	< 0,001
Teckel (petite)	4,6 (3,7-5,5)	3,2	0,004
Golden Retriever (grande)	3,9 (3,1-4,8)	2,5	0,001
Yorkshire Terrier (petite)	3,7 (2,9-4,5)	5,8	< 0,001
Spitz Nain (petite)	3,5 (2,7-4,3)	2,3	0,004
Berger Allemand (grand)	2,3 (1,6-3,0)	3,6	< 0,001
Shih Tzu (petite)	2,3 (1,6-3,0)	5,9	< 0,001
Caniche Toy (petite)	2,1 (1,5-2,7)	0,8	< 0,001
Boxer (moyenne)	1,5 (1,0-2,0)	2,9	< 0,001
Border Collie (moyenne)	1,4 (0,9-1,9)	2,9	< 0,001
Petit Lévrier Italien (petite)	1,4 (0,9-1,9)	0,2	< 0,001
Caniche Nain (petite)	1,4 (0,9-1,9)	0,6	0,005
Bichon Maltais (petite)	1,2 (0,7-1,7)	3,4	< 0,001
« Pitbull » (moyenne)	1,1 (0,6-1,6)	5,2	< 0,001
Bouledogue Anglais (moyenne)	0,5 (0,2-0,8)	1,2	< 0,001
Rottweiler (grande)	0,4 (0,1-0,7)	1,1	< 0,001
West Highland White Terrier (petite)	0,3 (0,1-0,5)	0,6	0,007
Bouledogue Américain (grand)	0,2 (0-0,4)	0,5	< 0,001
Cavalier King Charles (petite)	0,2 (0-0,4)	0,5	0,001
Bichon Havanaï (petite)	0,1 (0-0,2)	0,3	0,003
Mastiff (géant)	0,1 (0,1-0,2)	0,4	< 0,001

La proportion de mâles castrés (mais pas celle de femelles stérilisées) était plus élevée chez les chiens à crises idiopathiques que dans la population générale (**Tableau 1**). Par ailleurs, les individus non castrés/stérilisés des deux sexes étaient sous-représentés. Les chiens malades avaient significativement plus de risques d'être en surpoids que ceux de la population générale, tandis que les races géantes étaient significativement sous-représentées. Certaines races sont apparues comme sur- ou sous-représentées (**Tableau 2**). Notons que plus de 200 races ont été présentées en consultation cette année-là, et le tableau n'inclut donc que les races identifiées comme significativement ($P < 0,01$) plus ou moins à risque de crises idiopathiques que les chiens croisés.

■ Discussion

L'âge moyen lors du diagnostic initial des crises idiopathiques était plus élevé ($8,3 \pm 2,9$ ans) que dans la littérature antérieure (3,4), mais il est possible que certains chiens aient été diagnostiqués initialement dans d'autres hôpitaux avant de venir à Banfield. Concernant la distribution des tailles de race, aucune différence n'a été observée entre les chiens épileptiques et la population générale de l'hôpital (soit 2,19 millions de chiens vus à Banfield en 2012), à l'exception des races géantes qui étaient sous-représentées et pourraient être moins prédisposées à l'épilepsie. Une autre étude (1) a montré que le risque d'épilepsie augmentait avec le poids (les chiens de plus de 40 kg étant le plus à risque) mais elle n'a pas

tenu compte du format de la race, et la différence entre les deux études pourrait être attribuable au surpoids. Dans notre étude, les chiens en surpoids étaient surreprésentés chez les épileptiques par rapport à la population générale, mais nous n'avons pas pu vérifier si le surpoids était antérieur ou postérieur au développement de l'épilepsie.

Quatre races étaient surreprésentées dans notre étude ; les Beagles étaient le plus à risque d'épilepsie idiopathique (4,5), mais les trois autres races (Cocker Américain, Caniche Toy et Petit Lévrier Italien) n'avaient encore jamais été identifiées comme particulièrement à risque. Les chiens castrés étaient surreprésentés dans cette étude, et cette observation coïncide avec une autre publication (2).

La prévalence des crises idiopathiques dans cette étude (0,1 %) était nettement inférieure à la prévalence préalablement décrite de 0,62 % (1). Notre chiffre n'est en aucun cas une estimation de l'épilepsie idiopathique dans la population générale des chiens aux Etats-Unis car, pour des raisons logistiques, seul le code diagnostique de « crises idiopathiques » (plutôt que le détail des informations du dossier médical) a été utilisé pour identifier les chiens atteints. Notons également que l'étude indiquant une prévalence des crises de 0,62 % a été menée en Royaume-Uni et que des facteurs géographiques pourraient jouer un rôle dans la différence observée avec notre étude.

Références bibliographiques

1. Kearsley-Fleet L, O'Neill DG, Volk HA, *et al.* Prevalence and risk factors for canine epilepsy of unknown origin in the UK. *Vet Rec* 2013;172:338.
2. Short AD, Dunne A, Lohi H, *et al.* Characteristics of epileptic episodes in UK dog breeds: An epidemiological approach. *Vet Rec* 2011;169:48.
3. Berendt M, Gredal H, Ersboll AK, *et al.* Premature death, risk factors, and life patterns in dogs with epilepsy. *J Vet Intern Med* 2007;21:754-759.
4. Pákozdy A, Leschnik M, Tichy AG, *et al.* Retrospective clinical comparison of idiopathic versus symptomatic epilepsy in 240 dogs with seizures. *Acta Vet Hung* 2008;56:471-83.
5. Bellumori TP, Famula TR, Bannasch DL, *et al.* Prevalence of inherited disorders among mixed-breed and purebred dogs: 27, 254 cases (1995-2010). *J Am Vet Med Assoc* 2013;242(11):1549-55.

Les encéphalopathies métaboliques acquises chez le chien



■ **John Rossmeisl Jr.**, Dr vétérinaire, MS, Dipl. ACVIM (Médecine interne des petits animaux et Neurologie)

Collège Régional de Médecine Vétérinaire de Virginia-Maryland, Virginie, Etats-Unis

Le Dr Rossmeisl est diplômé de l'Université de Médecine Vétérinaire d'Auburn en 1997. Après des programmes de résidanat en médecine interne et en neurologie des petits animaux, il rejoint la faculté Virginia Tech, où il est actuellement Professeur Adjoint et Chef des Services de Neurologie et Neurochirurgie. Ses recherches portent sur le développement de thérapies moléculaires et de dispositifs pour le traitement des tumeurs cérébrales, et sur les complications neurologiques des dysendocrinies.

■ Introduction

De nombreuses maladies métaboliques peuvent provoquer des signes nerveux chez le chien, et les troubles neurologiques d'origine métabolique se divisent en deux catégories : 1) les maladies dues à des anomalies congénitales du métabolisme, incluant les maladies de surcharge lysosomale, les aciduries organiques, les mitochondriopathies et les maladies peroxisomales, et 2) les maladies acquises dues à un dysfonctionnement ou une

insuffisance d'un organe périphérique provoquant une atteinte secondaire du système nerveux. Dans cet article, l'appellation « encéphalopathie métabolique acquise » (EMA) fera référence à un tableau clinique de dysfonctionnement cérébral secondaire à l'atteinte d'un organe systémique. Les anomalies congénitales du métabolisme ne seront pas abordées ici mais le lecteur peut se reporter à la bibliographie (1,2).

■ Etiologies et signes cliniques des EMA chez le chien

L'étiologie des EMA est présentée dans le **Tableau 1**, les deux grandes causes étant l'hypoglycémie et l'encéphalose hépatique (EH). Parmi les causes d'hypoglycémie (**Tableau 2**), le syndrome paranéoplasique, l'hypoglycémie juvénile transitoire et le surdosage en insuline sont les plus fréquentes (3). Les shunts porto-systémiques (SPS) congénitaux et les cirrhoses, généralement secondaires à des hépatites chroniques et entraînant hypertension portale et développement de néo-vascularisation porto-systémique collatérale (**Figure 1**), sont les deux grandes causes d'EH chez le chien (4).

Les signes nerveux de l'hypoglycémie et de l'EH sont ceux d'un dysfonctionnement diffus du prosencéphale (5). Les premiers signes cliniques de neuroglycopénie, observés quand les concentrations plasmatiques de glucose sont inférieures à 3,5 mmol/L (63 mg/dL), incluent hyperexcitabilité et tremblements, et sont dus à une augmentation du tonus sympathique et une libération de catécholamines, de glucagon et de cortisol visant à augmenter la glycémie. Les principaux signes de l'hypoglycémie et de l'EH incluent une baisse du niveau de vigilance, des déficits visuels thalamo-corticaux, et des crises convulsives généralisées (3,5). Des comportements anormaux de type marche sans but et pousser au mur sont également souvent observés chez les chiens souffrant d'EH ; un myosis bilatéral, une anisocorie et des myoclonies

POINTS CLES

- Les encéphalopathies métaboliques acquises (EMA) regroupent divers troubles neurologiques caractérisés par des dysfonctionnements cérébraux secondaires à l'atteinte d'organes systémiques.
- Les signes cliniques des EMA traduisent habituellement un dysfonctionnement diffus du prosencéphale.
- L'hypoglycémie et l'encéphalose hépatique sont les deux principales causes d'EMA chez le chien.
- Les complications vasculaires cérébrales de troubles endocriniens et métaboliques, comme les accidents vasculaires cérébraux, sont fréquentes en clientèle canine.
- Des signes poly-systémiques et des signes de dysfonctionnement organique sont souvent visibles à l'examen clinique et aux examens de laboratoire des chiens souffrant d'EMA.
- L'identification précoce de dysfonctionnement neurologique associée à l'EMA peut permettre de résoudre les signes cliniques grâce à la mise en place de traitements symptomatiques et étiologiques adaptés.

Tableau 1. Mécanismes et causes du dysfonctionnement cérébral métabolique.

Mécanisme de la maladie	Exemples	Causes spécifiques
Déséquilibres ioniques/électrolytiques	Hypocalcémie	<ul style="list-style-type: none"> • Hyperparathyroïdie primaire • Gestation/lactation
	Hypernatrémie	<ul style="list-style-type: none"> • Diabète insipide d'origine centrale • Maladie rénale polyurique
	Hyponatrémie	<ul style="list-style-type: none"> • Hypocorticisme • Coma myxœdémateux secondaire à une hypothyroïdie
Maladie vasculaire cérébrale	AVC* Encéphalopathie hypertensive	<ul style="list-style-type: none"> • Insuffisance rénale chronique • Diabète sucré • Hypercorticisme • Hypothyroïdie • Hypertension primaire ou secondaire • Phéochromocytome
Dysfonctionnement organique	Encéphalose hépatique*	<ul style="list-style-type: none"> • Shunts porto-systémiques congénitaux • Cirrhose
	Encéphalose urémique	<ul style="list-style-type: none"> • Maladie rénale aiguë • Maladie rénale chronique
Neuroglycopénie	Hypoglycémie*	Voir Tableau 2

*Causes fréquentes

Tableau 2. Mécanismes généraux et causes de l'hypoglycémie.

Manque de glucose	Utilisation excessive du glucose	Multifactoriel
Jeûne	Insulinome*	Sepsis
Malabsorption	Médicaments hypoglycémiant	
Hypocorticisme	Cachexie avec déplétion des réserves graisseuses	
Hypoglycémie néonatale	Hypoglycémie du chien de chasse	
Hypoglycémie juvénile transitoire*	Surdosage en insuline iatrogène*	
Hépatopathies*	Tumeurs extra-pancréatiques*	
Troubles métaboliques congénitaux (maladies de surcharge du glycogène, par exemple)		

*Causes fréquentes

sont parfois présents. Les concentrations de glucose inférieures à 1,5 mmol/L (27 mg/dL) sont associées à des signes sévères tels que coma et mort. Les signes cliniques de l'hypoglycémie et de l'EH peuvent être épisodiques, et les signes d'EH être accentués après les repas (4,5).

L'utilisation de l'imagerie par résonance magnétique (IRM) a amélioré le diagnostic des maladies vasculaires cérébrales (MVC) en médecine vétérinaire. Les MVC sont une anomalie cérébrale secondaire à un processus pathologique affectant sa perfusion sanguine. Les troubles endocriniens et métaboliques reconnus comme facteurs de risque de développement de MVC chez le chien incluent la maladie rénale chronique (MRC), le diabète sucré, l'hypercorticisme (Cushing), l'hypothyroïdie et le phéochromocytome (**Tableau 1**) (6,7), et la principale manifestation clinique des MVC est l'accident vasculaire cérébral (AVC) (7). Contrairement aux autres

causes d'EMA, le tableau clinique caractéristique de l'AVC est celui d'un dysfonctionnement cérébral focal d'apparition aiguë, non évolutif après 72 heures (7) ; les déficits neurologiques spécifiques associés à l'AVC dépendent de sa taille et de sa localisation dans le cerveau (6,7). L'encéphalopathie hypertensive est une autre complication vasculaire de troubles métaboliques, et se caractérise cliniquement par des signes d'atteinte diffuse du prosencéphale tels que la confusion, les crises convulsives et l'amaurose. L'encéphalopathie hypertensive se développe chez les chiens souffrant d'hypertension sévère (pression artérielle [PA] systolique > 200 mmHg), d'augmentation brutale et importante de la pression artérielle ou des deux (8).

Des commémoratifs ou des signes cliniques en faveur d'atteinte de plusieurs organes, outre l'encéphale, sont souvent présents chez les chiens souffrant d'EMA. Des modifications

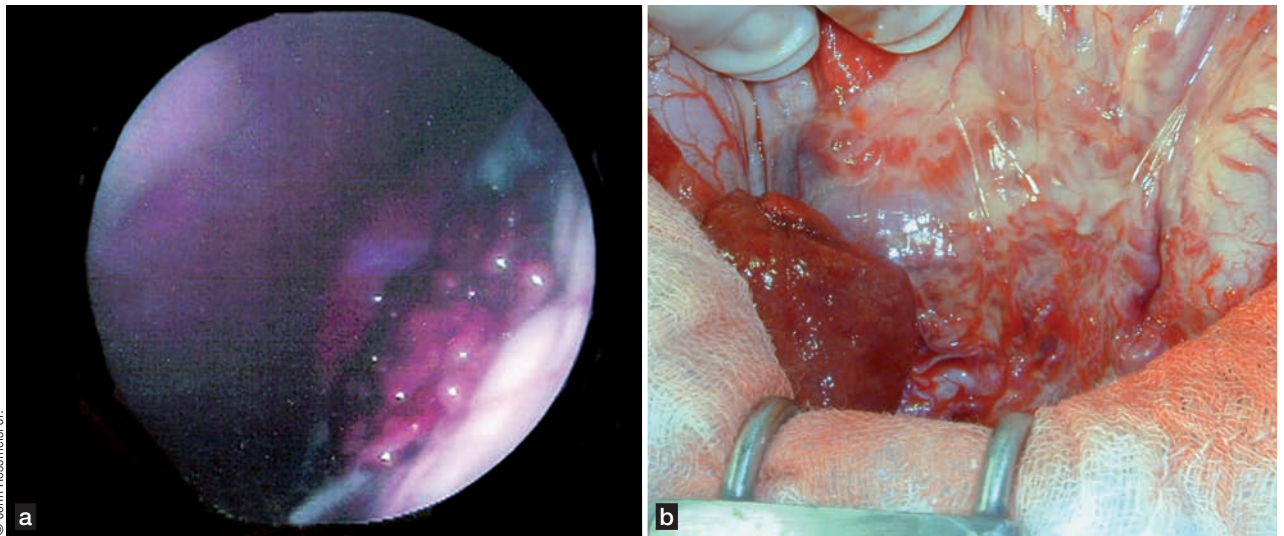


Figure 1. Hépatopathies acquises avancées associées à une encéphalose hépatique chez le chien. **(a)** Image laparoscopique montrant une microhépatie et une cirrhose macronodulaire du foie chez un Husky mâle castré de 8 ans souffrant d'encéphalose hépatique secondaire à une hépatite chronique idiopathique. **(b)** Vue intra-opératoire de plusieurs shunts porto-systémiques acquis chez une chienne croisée stérilisée de 7 ans souffrant d'encéphalose hépatique secondaire à une hépatite cuprique.

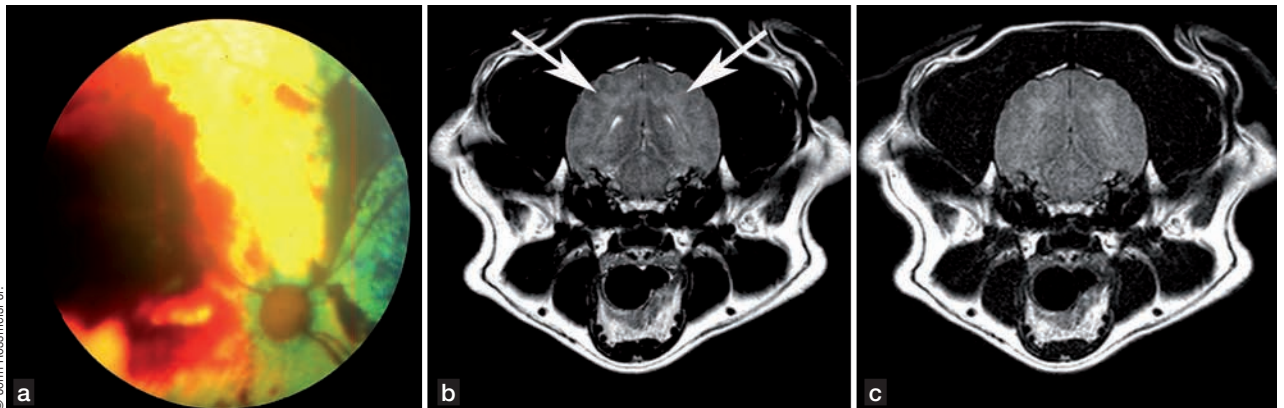
de l'appétit et de l'état général sont fréquentes et varient respectivement d'une anorexie à une polyphagie et d'une cachexie à une prise de poids. En cas d'EH, des signes concomitants de dysfonctionnement hépatique sont habituellement présents et incluent vomissements, diarrhée, perte de poids, polyurie et polydipsie. Lors d'hypoglycémie paranéoplasique, des masses hépatiques ou intestinales ou des nœuds lymphatiques hypertrophiés peuvent être palpables. Lors d'AVC ou d'encéphalopathie hypertensive, des lésions oculaires peuvent être observées ; les caractéristiques cliniques de la rétinopathie hypertensive incluent hémorragie des segments antérieur et postérieur, décollement

rétinien, uvéite antérieure secondaire, et (dans les cas sévères) œdème papillaire (**Figure 2**).

■ Physiopathologie des EMA

Les EMA sont liées à des anomalies physicochimiques cérébrales induites par des dérèglements des mécanismes homéostatiques. La caractéristique physiopathologique des EMA est une altération générale de la fonction cérébrale, généralement réversible après correction du trouble métabolique sous-jacent. Toutefois, en l'absence de traitement, l'EMA peut entraîner des lésions structurales secondaires et permanentes de l'encéphale.

Figure 2. Rétinopathie et encéphalopathie hypertensives chez une chienne croisée stérilisée de 9 ans atteinte de phéochromocytome. Examen du fond d'œil montrant des hémorragies et un décollement rétiniens **(a)**. Coupes IRM transverse en pondération T2 **(b)** et en séquence FLAIR (inversion récupération avec annulation du signal de l'eau) **(c)** au niveau de l'aqueduc du mésencéphale ; les hyperintensités bilatérales symétriques dans la substance blanche sous-corticale (flèches) indiquent un œdème.



Métabolisme énergétique et débit sanguin cérébraux

L'encéphale est un organe métaboliquement actif, extrêmement sensible aux variations de débit sanguin et d'apport énergétique (7,9). La fonction cérébrale dépend d'un apport continu en oxygène et en glucose permettant de produire suffisamment d'ATP pour entretenir le fonctionnement des pompes ioniques, la synthèse, la libération et le recyclage des neurotransmetteurs et d'autres fonctions métaboliques intracellulaires. Ne représentant que 2 % du poids total du corps, l'encéphale reçoit néanmoins 15 à 18 % du débit cardiaque de repos, et consomme 20 % de l'oxygène et 25 % du glucose total de l'organisme pour son métabolisme.

Le dénominateur final commun à toutes les lésions cérébrales ischémiques/hypoxiques ou hypoglycémiques est une baisse des taux sanguins de substrats énergétiques (hypoxémie ou hypoglycémie), ou une baisse du débit sanguin cérébral (ischémie) en dessous du seuil minimum nécessaire au maintien des fonctions cérébrales normales (9). L'ischémie cérébrale consiste en une hypoperfusion, une neuroglycopenie et une augmentation de la concentration en dioxyde de carbone. L'approvisionnement de l'encéphale en glucose se fait via un système de transport facilité utilisant le gradient de concentration et insulinodépendant. L'encéphale dispose d'une réserve limitée de glycogène pouvant être mobilisée sous forme de lactate pour fournir de l'énergie en cas d'hypoglycémie (9), mais l'ischémie/hypoxie ou l'hypoglycémie sévère entraîne à terme un épuisement des réserves d'ATP.

Une fois l'ATP épuisé, les pompes $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ ATP-ase ne peuvent plus fonctionner et les gradients ioniques transmembranaires sont perturbés. Cela entraîne la libération de neurotransmetteurs excitotoxiques, qui déclenchent et potentialisent une cascade d'événements biochimiques aboutissant à une nécrose cérébrale. Lors d'ischémie complète de l'encéphale, tout l'oxygène disponible est consommé en quelques secondes, et tout l'ATP est épuisé en quelques minutes. L'hypoglycémie entraîne une nécrose neuronale lorsque les taux de glucose descendent en dessous d'environ 1-1,5 mmol/L (18-27 mg/dL) pendant au moins 30 minutes (9).

Les cellules à métabolisme rapide sont davantage sensibles aux lésions hypoglycémiques ou ischémiques/hypoxiques. Les neurones du cortex cérébral, de l'hippocampe, du cervelet et des noyaux thalamiques sont les populations cellulaires cérébrales les plus vulnérables, suivies des oligodendrocytes, des astrocytes et des cellules microgliales (7,9).

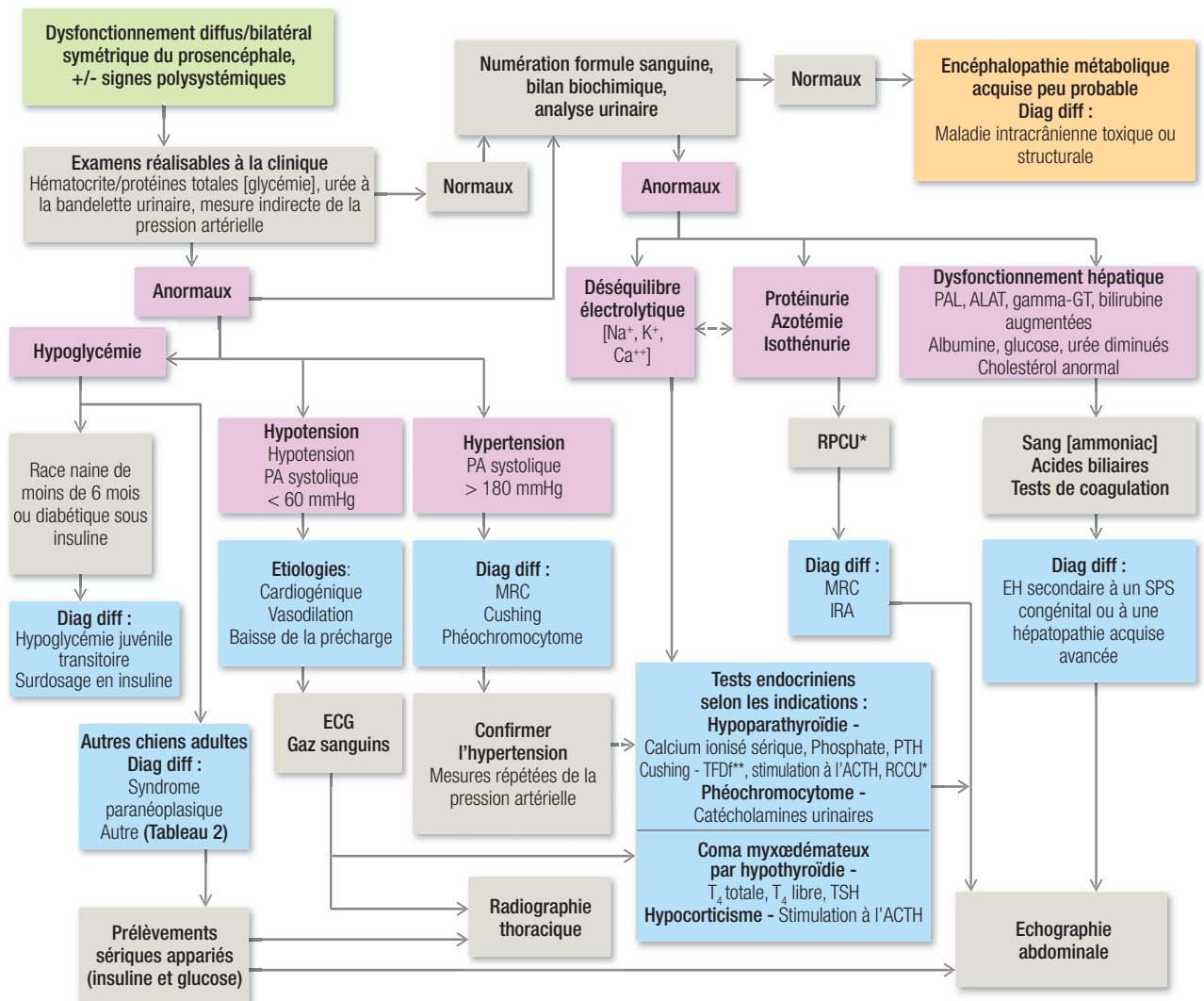
Une ischémie ou une hypoxie globale de l'encéphale peut résulter d'un arrêt cardiaque ou d'accidents anesthésiques.

Il existe de nombreuses causes de MVC, toutes pouvant provoquer une ischémie focale. Les AVC sont caractérisés par une ischémie avec ou sans infarctus secondaire à une occlusion vasculaire (accident ischémique), ou une hémorragie secondaire à une perte d'intégrité de la paroi vasculaire (accident hémorragique). La réversibilité éventuelle d'une lésion ischémique dépend de la gravité et de la durée de la baisse du débit sanguin. La conséquence ultime d'une ischémie irréversible est la nécrose cérébrale (infarctus) de la zone touchée, mais ce processus est dynamique ; l'infarctus est composé d'une zone centrale de tissu fortement hypoperfusé nécrosant rapidement, entourée d'une zone périphérique mal délimitée de tissu moins hypoperfusé. Cette dernière conserve le potentiel de récupération et elle est la cible de la plupart des interventions thérapeutiques (7).

Différents troubles endocriniens et métaboliques associés aux AVC peuvent s'accompagner d'une hypertension systémique ; ils incluent l'IRC, le diabète sucré, l'hypercorticisme et le phéochromocytome. Bien que la physiopathologie de l'encéphalopathie hypertensive soit incomplètement élucidée, elle serait liée à un dysfonctionnement des mécanismes d'autorégulation cérébrale myogénique entraînant une hyperperfusion avec formation d'œdème cérébral interstitiel et vasogénique (**Figure 2**) (8).

Encéphalose hépatique

La pathogénie de l'EH est multifactorielle et elle a été largement documentée (4,5,10,11). Elle est liée à une baisse du métabolisme des toxines endogènes secondaire à un dysfonctionnement hépatique intrinsèque, ou à la présence d'une vascularisation collatérale portosystémique anormale permettant aux toxines de contourner le foie (5). L'accumulation de ces toxines entraîne des anomalies du fonctionnement cérébrale, incluant des troubles de la neurotransmission, une perte d'intégrité de la barrière hémato-méningée et des altérations du débit sanguin cérébral (5,10). Les recherches n'ont pas permis d'identifier une seule et unique toxine responsable de toutes les perturbations observées dans l'encéphale lors d'EH, et de nombreuses neurotoxines, tels que les acides aminés aromatiques, la sérotonine, les benzodiazépines endogènes, et le manganèse ont été incriminés dans la pathogénie ; l'hypothèse de l'ammoniac reste toutefois un paradigme central (11). Celui-ci stipule que l'hyperammoniémie consécutive au dysfonctionnement hépatique ou au shunt portosystémique serait la cause de l'EH. La capacité de synthèse de l'urée par le foie étant diminuée, la principale méthode alternative de détoxification de l'ammoniac consiste à le métaboliser en glutamine dans les astrocytes (5,11). Ainsi, en présence d'une hyperammoniémie, la glutamine, un puissant osmolyte, s'accumule dans les astrocytes : en résulte un



*RCCU - rapport cortisol/créatinine urinaire ; RPCU - rapport protéine/créatinine urinaire **TFDf - Test de freination à la dexaméthasone faible dose

Figure 3. Arbre décisionnel pour le diagnostic des EMA canines. Les examens nécessaires au diagnostic de la majorité des EMA sont utilisés en pratique quotidienne et largement accessibles en clientèle vétérinaire.

œdème intracellulaire et un dysfonctionnement des astrocytes impliqués dans la neurotransmission et le maintien de l'intégrité de la barrière hémato-méningée (5). L'hyperammoniémie produit également des dérivés oxygénés actifs qui altèrent la membrane cellulaire et la perméabilité mitochondriale, contribuant à la formation d'un œdème cérébral.

Le rôle synergique de l'inflammation et de l'infection a récemment été établi dans la modulation des effets de l'ammoniac lors d'EH. L'encéphale hyperammoniémique est sensibilisé au terrain pro-inflammatoire systémique généré par les cytokines qui accompagne nombre d'affections hépatiques associées à l'EH et peut initier ou entretenir l'inflammation cérébrale ou le dysfonctionnement des neurotransmetteurs. L'hyperammoniémie induit, par la libération de dérivés actifs de l'oxygène, un dysfonctionnement neutrophilique

contribuant au stress oxydatif et à l'inflammation systémique et inhibant la réponse immunitaire lors d'infection (10,11).

■ Approche diagnostique des EMA

La détection d'un dysfonctionnement neurologique diffus ou bilatéral symétrique du prosencephale justifie la réalisation d'examen de laboratoire (Figure 3) visant principalement à déterminer la cause de l'EMA. Les analyses réalisables à la clinique permettent d'identifier rapidement les chiens devant être traités en urgence pour anémie, hypoprotéïnémie, hypoglycémie ou hypotension, en attendant les résultats des analyses clinicopathologiques plus poussées. Malgré le nombre de causes d'EMA, l'examen clinique et les analyses de laboratoire fournissent généralement assez d'informations supplémentaires pour affiner le diagnostic et identifier la cause sous-jacente.

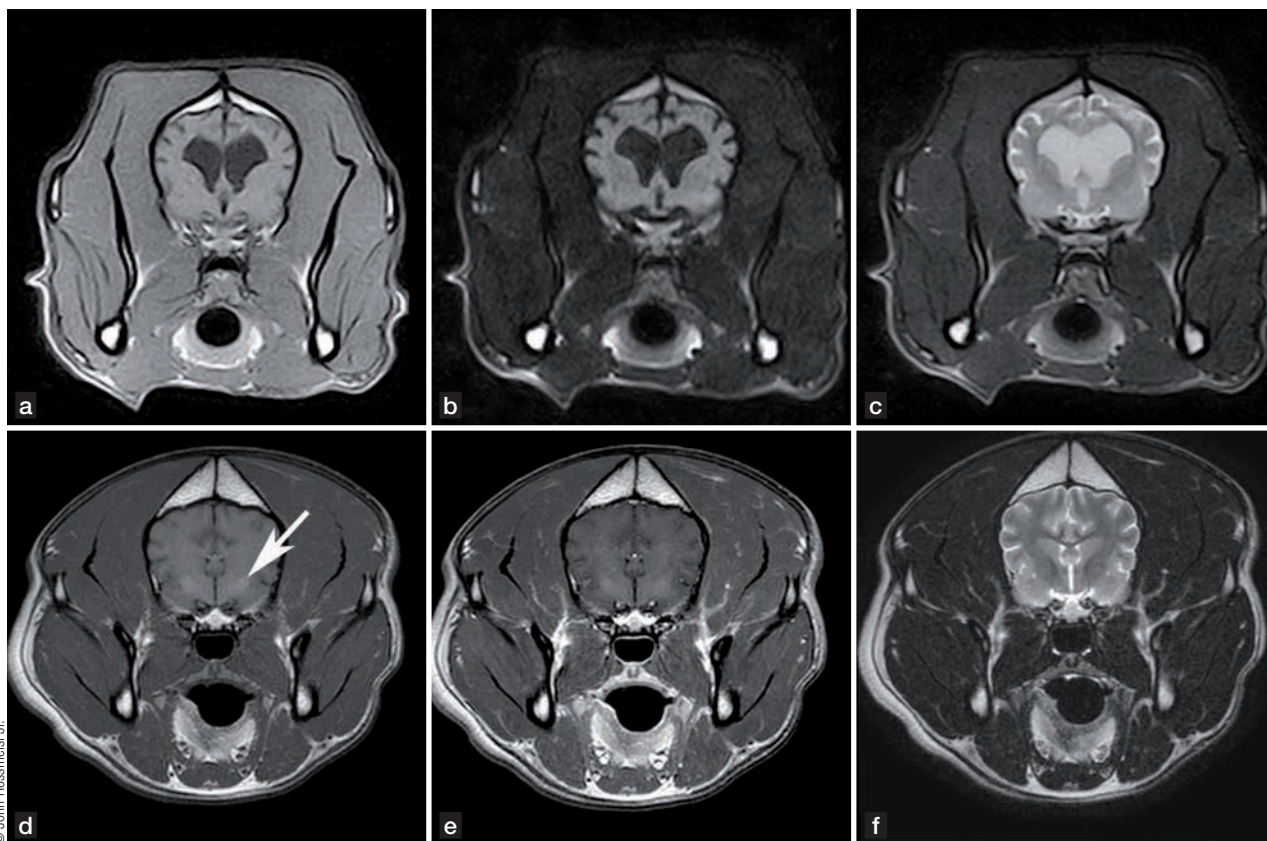


Figure 4. Caractéristiques IRM de l'encéphalose hépatique associée aux shunts porto-systémiques congénitaux. Les images du haut (a-c), obtenues chez une femelle Cocker de 2 ans atteinte de troubles comportementaux chroniques, montrent une atrophie diffuse du cortex cérébral mise en évidence par la profondeur et la largeur excessive des sillons et la dilatation des ventricules latéraux. Les images du bas (d-f), obtenues chez un Bouledogue de 1 an atteint de SPS intra-hépatique congénital, montrent des lésions bilatérales symétriques hyperintenses en T1 ne prenant pas le contraste, localisées dans les noyaux lentiformes (flèche de l'image d). Sur les deux lignes d'images, les images de gauche sont en pondération T1 et celles de droite en pondération T2. L'image du milieu sur la ligne du haut est en séquence FLAIR, et celle du milieu sur la ligne du bas est en pondération T1 avec produit de contraste.

A l'exception de l'AVC, il n'est généralement pas nécessaire de recourir à la neuro-imagerie de pointe de l'encéphale pour diagnostiquer les EMA canines, mais leurs caractéristiques à l'IRM sont décrites dans la littérature (8,12). En cas d'EH, les anomalies observées à l'IRM peuvent inclure une atrophie du cortex cérébral et des hyperintensités bilatérales symétriques en T1 dans les noyaux lentiformes, probablement dues à une accumulation de manganèse (Figure 4) (12). Lors d'AVC, l'imagerie cérébrale permet non seulement de confirmer le diagnostic mais également d'exclure les autres hypothèses de dysfonctionnement cérébral focal aigu, comme les encéphalites, les traumatismes et les tumeurs. Les caractéristiques d'imagerie de l'AVC sont bien documentées (Figure 5) (6,7).

Les paramètres clinicopathologiques étant rarement normaux lors d'EMA canine, l'absence d'anomalie dans la numération formule, le bilan biochimique et l'analyse urinaire chez un chien présentant des signes cliniques de dysfonctionnement diffus ou symétrique bilatéral du

prosencephale augmente la probabilité d'une encéphalopathie toxique ou d'une anomalie cérébrale structurale.

■ Traitement des EMA

Le traitement se décompose en 3 axes : 1) rétablissement et maintien des fonctions homéostatiques vitales, 2) mise en place d'un traitement étiologique approprié et 3) traitement symptomatique des éventuelles complications associées. Le rétablissement des paramètres vitaux chez les chiens souffrant d'EMA suit les principes universels de la médecine d'urgence : maintien de l'oxygénation, de la perfusion et de la pression artérielle des tissus périphériques. Le vétérinaire doit tout faire pour rétablir une ventilation, une volémie et une tension normales. Tous les déséquilibres électrolytiques ou acido-basiques identifiés doivent être judicieusement corrigés.

L'œdème cérébral, événement clé de l'encéphalopathie hypertensive et complication de l'hypoglycémie et de l'EH, peut être traité avec du mannitol (0,5-1,0 g/kg IV

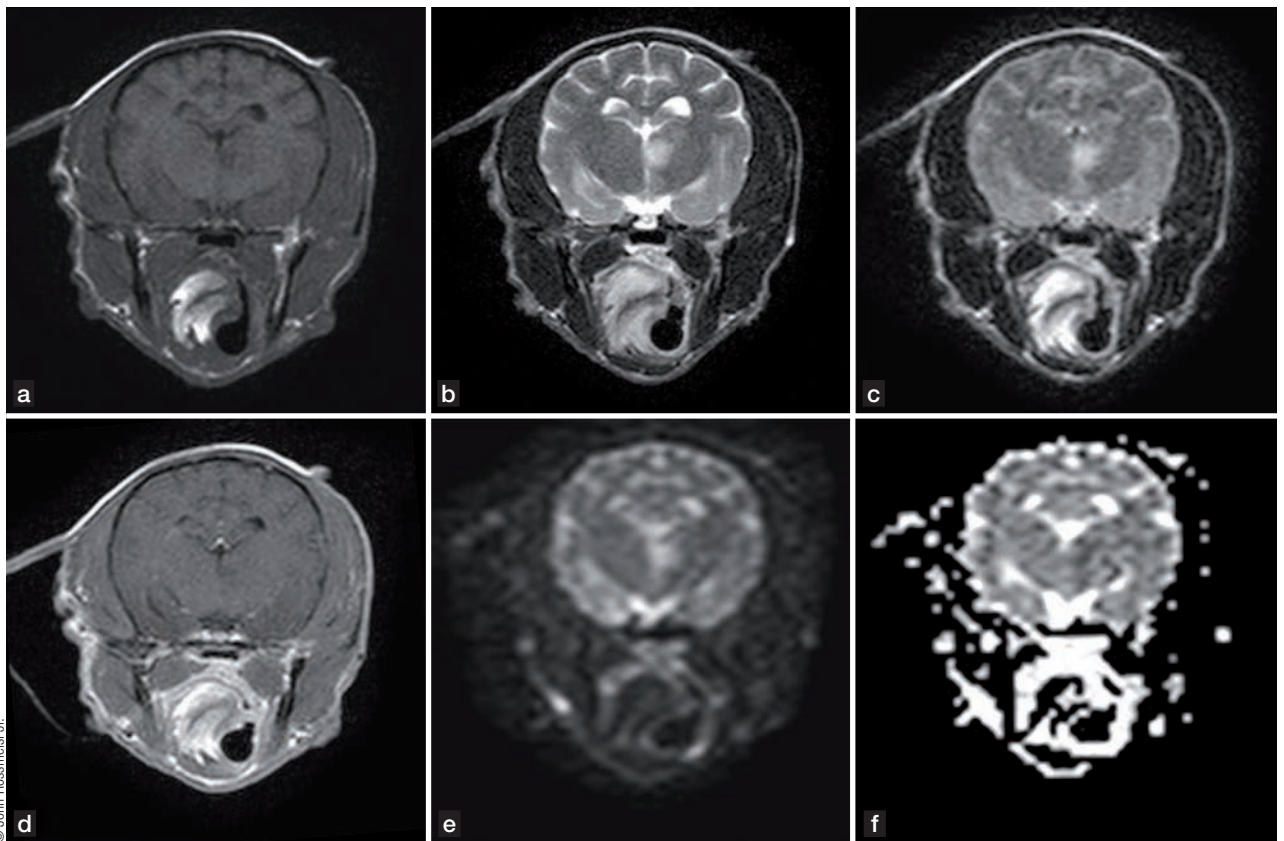


Figure 5. Aspect à l'IRM d'un AVC ischémique thalamique. Une lésion focale est présente dans le diencéphale gauche, elle est hypo-intense en T1 (a), hyperintense en T2 (b) et en FLAIR (c), et ne prend pas le contraste (d). La région infarctée de manière irréversible apparaît hyperintense sur l'image pondérée en diffusion (e) et sous la forme d'une zone de signal diminué sur la carte de diffusivité correspondante (f).

sur 15-30 minutes) et du furosémide (0,75-2 mg/kg IV) (5,8). Les chiens doivent présenter une hydratation et une pression artérielle normales avant de recevoir le traitement diurétique.

Hypoglycémie

Les crises d'hypoglycémie aiguë sont traitées avec du dextrose 50 % (0,5-1,0 g/kg dilué au 1/4 dans du NaCl 0,9 % en IV sur 1-5 minutes), suivi de perfusions IV de solution de dextrose à 2,5-5 % pour maintenir la glycémie à un seuil normal. Il a été démontré que le glucagon intraveineux (5-15 ng/kg/minute en perfusion continue) permet de maintenir efficacement la normoglycémie chez les chiens souffrant d'insulinomes ou d'autres causes d'hypoglycémie réfractaire (13). En cas d'hypoglycémie juvénile transitoire ou d'hypoglycémie récurrente par sous-alimentation, il est intéressant de donner des repas fréquents riches en énergie, avec des aliments de croissance ou de convalescence par exemple.

Encéphalose hépatique

La correction chirurgicale des SPS congénitaux est potentiellement curative alors que le traitement de l'EH secondaire

à une hépatopathie acquise avancée est principalement palliatif. Le traitement ou l'élimination des facteurs aggravant l'EH, comme la déshydratation, les hémorragies digestives, la constipation, l'hypokaliémie, les infections et l'administration de médicaments métabolisés par le foie, est une mesure cruciale (4,5). Le rôle essentiel de l'ammoniac dans la physiopathologie de l'EH est démontré par le fait que la majorité des traitements bénéfiques réduisent la production ou l'absorption d'ammoniac.

La modification du régime alimentaire joue un rôle capital dans le traitement de l'EH (14) car la production intestinale d'ammoniac peut être fortement réduite grâce à une restriction protéique (aliments diététiques hypoprotéiques pour le foie, par exemple) avec fractionnement des repas.

Les substances endogènes et alimentaires à l'origine d'une augmentation de l'ammoniémie peuvent être limitées par des lavements ou l'administration de disaccharides non absorbables, comme le lactulose (0,5-1,0 mL/kg PO toutes les 8 heures). Le lactulose est un laxatif qui diminue le pH du

côlon, produisant un microenvironnement défavorable aux bactéries productrices d'urée. L'acidification du côlon réduit l'absorption de l'ammoniac en piégeant les ions ammonium dans la lumière intestinale. Il est également recommandé d'administrer des antibiotiques avec un spectre incluant les bactéries uréasiques, comme la néomycine (10-20 mg/kg PO toutes les 8-12 h), l'amoxicilline (22 mg/kg PO les 8 h) ou le métronidazole (7,5-15 mg/kg PO toutes les 12 h).

Les crises convulsives associées à l'EH peuvent être traitées avec du lévétiracétam (20-40 mg/kg PO, SC, ou IV toutes les 8 h) ou du bromure de potassium (30-40 mg/kg PO toutes les 24 h). Une étude réalisée chez des chiens atteints de SPS extra-hépatique a montré qu'en administrant du lévétiracétam avant l'intervention chirurgicale, pendant au moins un jour, le risque de crises et de décès post-opératoires était diminué (15).

AVC et encéphalopathie hypertensive

Chez les animaux montrant des signes d'AVC à l'examen clinique ou à l'imagerie, il faut rechercher une hypertension et d'éventuelles affections prédisposantes (6). Lors d'AVC, l'objectif du traitement est de maintenir le débit sanguin cérébral ainsi qu'une ventilation normale pour préserver les tissus situés dans le halo périphérique ischémique (7). Il n'existe actuellement aucune preuve de l'intérêt du traitement thrombolytique lors d'AVC chez l'animal, sauf s'il est indiqué pour le traitement d'une affection prédisposante ; la majorité des chiens souffrant d'AVC s'améliorent en 2 à 4 semaines avec un traitement symptomatique.

Un traitement antihypertenseur est indiqué chez les chiens hypertendus (PA systolique > 160 mmHg ou PA diastolique > 95 mmHg) montrant des signes d'encéphalopathie.

L'énalapril (0,5 mg/kg PO toutes les 12-24 heures) ou l'amlo-dipine (0,1-0,2 mg/kg PO toutes les 24 heures) peuvent se révéler bénéfiques, administrés seuls ou conjointement (8). Les augmentations aiguës et souvent sévères (≥ 200 mmHg systolique) de la pression artérielle accompagnant l'encéphalopathie hypertensive justifient l'utilisation de médicaments anti-hypertenseurs à action rapide ; l'hydralazine (0,1-0,2 mg/kg IV ou IM toutes les 2-4 heures selon les besoins), ou l'es-molol (50-75 μ g/kg/min IV en perfusion continue) associé au furosémide (0,75-2 mg/kg IV toutes les 8-24 heures, pour ses effets à la fois anti-hypertenseurs et anti-œdémateux) peuvent être utilisés. Les chiens traités avec ces médicaments doivent être étroitement surveillés pour éviter toute hypotension. La phénoxybenzamine (0,25 mg/kg PO toutes les 8-12 heures) est le traitement de choix pour les chiens hypertendus atteints de phéochromocytome (16). Les déficits neurologiques associés à l'encéphalopathie hypertensive doivent s'améliorer dans les 24 à 72 heures suivant la normalisation de la pression artérielle (8).

■ Conclusions

Chez le chien, la présence de signes cliniques de dysfonctionnement diffus du prosencéphale, qu'ils soient associés ou non à des signes de dysfonctionnement d'organes systémiques, doit faire suspecter une EMA, et justifie la réalisation d'une numération formule, d'un bilan biochimique et d'une analyse urinaire. L'examen conjoint des commémoratifs, des signes cliniques et des anomalies de laboratoire permet généralement d'identifier la cause et, grâce à la mise en place précoce d'un traitement étiologique et de mesures symptomatiques visant à rétablir le débit sanguin cérébral, l'apport en substrat énergétique, et l'homéostasie ionique, le dysfonctionnement neurologique est souvent réversible.

Références bibliographiques

1. Skelly BJ, Franklin RJ. Recognition and diagnosis of lysosomal storage diseases in the cat and dog. *J Vet Intern Med* 2002;16:133-141.
2. Burton B. Inborn errors of metabolism in infancy: A guide to diagnosis. *Pediatrics* 1998;102:e69.
3. Brauer C, Jambroszyk M, Tipold A. Metabolic and toxic causes of canine seizure disorders: A retrospective study of 96 cases. *Vet J* 2011;187:272-275.
4. Rothuizen J. Important clinical syndromes associated with liver disease. *Vet Clin North Am* 2009;39:419-437.
5. Saldago M, Cortes Y. Hepatic encephalopathy: Etiology, pathogenesis, and clinical signs. *Comp Cont Educ Pract Vet* 2013;35:E1-E8.
6. Garosi L, McConnell JE, Platt SR, et al. Results of diagnostic investigations and long-term outcome of 33 dogs with brain infarction (2000-2004). *J Vet Intern Med* 2005;19:725-731.
7. Garosi LS, McConnell JF. Ischaemic stroke in dogs and humans: a comparative review. *J Small Anim Pract* 2005;46:521-529.
8. O'Neill J, Kent M, Glass EN, et al. Clinicopathologic and MRI characteristics of presumptive hypertensive encephalopathy in two cats and two dogs. *J Am Anim Hosp Assoc* 2013 Nov-Dec;49(6):412-20.
9. Auer RN. Hypoglycemic brain damage. *Metab Brain Dis* 2004;19:169-175.
10. Seyan AS, Hughes RD, Shawcross DL. Changing face of hepatic encephalopathy: role of inflammation and oxidative stress. *World J Gastroenterol* 2010;16:3347-3357.
11. Shawcross DL, Shabbir SS, Taylor NJ, et al. Ammonia and the neutrophil in the pathogenesis of hepatic encephalopathy in cirrhosis. *Hepatology* 2010;51:1062-1069.
12. Torisu S, Washizu M, Hasegawa D, et al. Brain magnetic resonance imaging characteristics in dogs and cats with congenital portosystemic shunts. *Vet Rad Ultra* 2005;46:447-451.
13. Fischer JR, Smith SA, Harkin KR. Glucagon constant rate infusion: A novel strategy for the management of hyperinsulinemic-hypoglycemic crisis in the dog. *J Am Anim Hosp Assoc* 2000;36:27-32.
14. Proot S, Biourge V, Teske E, et al. Soy protein isolate versus meat-based low-protein diet for dogs with congenital portosystemic shunts. *J Vet Intern Med* 2009;23:794-800.
15. Fryer KJ, Levine JM, Peycke LE, et al. Incidence of postoperative seizures with and without levetiracetam pretreatment in dogs undergoing portosystemic shunt attenuation. *J Vet Intern Med* 2011;25:1379-1384.
16. Herrera MA, Mehl ML, Kass PH, et al. Predictive factors and the effect of phenoxybenzamine on outcome of dogs undergoing adrenalectomy for pheochromocytoma. *J Vet Int Med* 2008;22:1333-1339.

Les maladies de surcharge lysosomale chez le chien



■ Sofia Cerda-Gonzalez, Dr Vétérinaire, Dipl. ACVIM (Neurologie)

Collège de Médecine Vétérinaire de l'Université Cornell, Ithaca, Etats-Unis

Le Dr Cerda-Gonzalez a été diplômée de l'Université Cornell en 2003 puis a effectué un internat pluridisciplinaire à l'Animal Medical Center de New York ainsi qu'un résidanat en Neurologie et Neurochirurgie à l'Université de l'Etat de Caroline du Nord (2004-2007). Elle a été diplômée de l'ACVIM en neurologie en 2007. Depuis, elle occupe le poste de Professeur Adjoint en Neurologie et Neurochirurgie au Collège de Médecine Vétérinaire Cornell. Ses recherches portent sur les anomalies de la jonction crano-cervicale.

■ Introduction

Les maladies dégénératives héréditaires cérébrales impressionnent souvent par la multitude de troubles qu'elles engendrent et par le fait qu'un grand nombre de races sont prédisposées à des maladies spécifiques. Mais si ces différents troubles sont classés en fonction de leurs caractéristiques spécifiques qui les différencient clairement les uns des autres, ils peuvent devenir plus abordables. Cet article traitera des caractéristiques des maladies de surcharge lysosomale, en se concentrant sur les signes en faveur de ces maladies dégénératives, et abordera les examens contribuant à leur diagnostic. Deux tableaux comparatifs sont cependant fournis (**Tableaux 1 et 2**) pour attirer l'attention sur les différentes encéphalopathies dégénératives canines pouvant entraîner des signes cliniques similaires à ceux des troubles de

surcharge lysosomale, notamment celles qui affectent les jeunes animaux et les races prédisposées aux troubles dégénératifs multiples.

■ Etiologie des anomalies de surcharge lysosomale

La majorité des encéphalopathies dégénératives, dont font partie les maladies de surcharge lysosomale, seraient dues à des anomalies congénitales du métabolisme au niveau cellulaire. Les autres causes proposées incluent une mort cellulaire anormalement programmée et une prédisposition génétique à la destruction auto-immune des neurones et/ou des cellules gliales. Comme leur nom le sous-entend, les maladies de surcharge lysosomale sont plus spécifiquement dues à l'absence ou au dysfonctionnement d'une enzyme lysosomale. En temps normal, le matériel intracellulaire, incluant les composants de la membrane cellulaire, sont dégradés dans les lysosomes selon une cascade prédéfinie par une série d'enzymes lysosomales permettant de recycler les macromolécules en nouveau matériel cellulaire. Si une étape de cette cascade ne peut s'effectuer, car l'enzyme nécessaire est déficiente ou absente, le matériel produit par l'étape précédente restera de façon anormale et s'accumulera (entraînant une « surcharge »), généralement sous la forme de sphéroïdes. Cette accumulation de substrat résiduel entraîne un gonflement et une toxicité neuronale, altérant à la fois les neurones et les cellules gliales environnantes. Dans la majorité des maladies de surcharge lysosomale, l'étape dysfonctionnelle fait intervenir une hydrolase acide, notamment une exoglycosidase ; dans le cas de la céréoïde-lipofuscinose neurole, c'est une protéinase qui est déficiente (1-5).

Les maladies de surcharge lysosomale qui affectent le système nerveux central peuvent être classées en fonction du produit résiduel qui s'accumule, comme le montre

POINTS CLES

- Les maladies de surcharge lysosomale sont habituellement diagnostiquées chez des animaux de moins de 1 an, à l'exception de certains cas de céréoïde lipofuscinose et de leucodystrophie à cellules globoïdes.
- L'examen clinique et les tests diagnostiques de base (bilan sanguin, radiographie et échographie) peuvent fournir des indices importants pour le diagnostic des animaux atteints.
- Il existe aujourd'hui des tests génétiques pour certaines maladies spécifiques de race.
- Un bilan métabolique négatif (c'est-à-dire normal) n'exclut pas la présence d'une maladie de surcharge lysosomale.

Tableau 1. Signes cliniques d'encéphalites nécrosantes héréditaires subaiguës à prédispositions raciales pouvant mimer des maladies de surcharge lysosomale.

Nom de la maladie	Age classique d'apparition	Signes cliniques	Evolution	Examens diagnostiques
Acidurie L2-hydroxyglutarique* (20)	4-5 ans (4 mois-7 ans)	Crises convulsives, modifications du comportement/de l'état de conscience, ataxie cérébelleuse, tremblements de la tête	Apparition insidieuse, évolution lente	Augmentation des taux d'acide L2-hydroxyglutarique dans le plasma/urine
Dégénérescence corticale cérébelleuse* (21)	4-6 ans (18 mois-9 ans)	Vestibulo-cérébelleux	Evolution lente	IRM, potentiels évoqués auditifs du tronc cérébral
Céroïde-lipofuscinose neuronale (dégénérescence thalamocérébelleuse de l'adulte)*(22)	2-5 ans	Ataxie vestibulo-cérébelleuse	Evolution lente	Test de la céréoïde-lipofuscinose (CLN) canine
Encéphalopathie nécrosante subaiguë du Staffordshire bull terrier (syndrome de Leigh)*(23)	6-8 semaines	Vestibulo-cérébelleux, strabisme	Evolution rapide	Augmentation du taux de lactate, anomalie du rapport lactate/pyruvate
Encéphalopathie nécrosante subaiguë du Husky (23,24)	7 mois-2,5 ans	Ataxie vestibulo-cérébelleuse, crises convulsives, déficits visuels, modifications comportementales	Apparition aiguë, puis état stationnaire ou amélioration ; récurrences fréquentes	Aucun
Encéphalopathie nécrosante subaiguë du Yorkshire Terrier (23)	4 mois-5 ans	Modifications de l'état de conscience, déficits visuels, crises convulsives, ataxie	Evolution rapide	Aucun

*Race touchée - Staffordshire Bull Terrier

Tableau 2. Troubles cérébelleux dégénératifs canins entraînant des signes cliniques similaires à ceux des maladies de surcharge lysosomale.

Trouble cérébelleux	Principale(s) race(s) touchée(s)	Autres races signalées	Age d'apparition	Signes associés
Dégénérescence/abiotrophie corticale cérébelleuse (1,2,21)	Kerry Blue Terrier, Staffordshire* et Staffordshire Bull Terrier ; Setter Gordon*, Border Collie, Colley à poil long, Epagneul Breton*, Bullmastiff et Bobtail	Terrier Ecossais*, Samoyède, Airedale Terrier, Labrador, Golden Retriever, Chien Courant Finlandais, Beagle, Cocker, Dogue Allemand, Cairn Terrier	3-12 mois	Vestibulo-cérébelleux ; évolutifs
Ataxie néonatale (1,2)	Coton de Tuléar	s/o	~2 semaines	Vestibulo-cérébelleux, « chiots nageurs » ; non évolutifs
Dystrophie neuro-axonale (1,2)	Rottweiler	Colley, Boxer, Berger Allemand, Chihuahua	1-2 ans	Vestibulo-cérébelleux ; évolutifs
Syndrome de dégénérescence hépatocellulaire (25)	Bouvier Bernois	s/o	4-6 semaines	Dégénérescence cérébelleuse & hépatocellulaire ; évolutive
Ataxie granuloprive néonatale (1,2)	Terrier Jack Russell et Terrier du Révérend Russell	s/o	1-2 mois	Ataxie cérébelleuse
Ataxie tardive (1,2)	Terrier Jack Russell et Terrier du Révérend Russell	s/o	6-9 mois	Dysfonctionnement cérébelleux ; évolutif

*Apparition à l'âge adulte, entre 2 et 8 ans

le **Tableau 3**. Un mode de transmission autosomique récessif est présumé pour la plupart des maladies de surcharge lysosomale, bien que la mutation spécifique en cause reste à identifier dans de nombreux sous-types (1-4).

■ Signes cliniques

Les chiens affectés naissent sans signes cliniques visibles mais, au fur et à mesure que les produits résiduels s'accumulent, ils développent progressivement des signes nerveux, apparaissant généralement de manière insidieuse mais s'aggravant au fil des semaines ou des mois. Les chiens montrent parfois une aggravation brutale de leurs signes cliniques, pouvant faire penser à une apparition aiguë de la maladie si les discrètes anomalies préalables sont passées inaperçues (1).

Les signes cliniques apparaissent avant l'âge d'un ou deux ans (au cours des premières semaines ou mois suivant la naissance) dans la plupart des maladies de surcharge lysosomale. Les chiens atteints de céréoïde-lipofuscinose développent eux aussi généralement des signes cliniques en début d'âge adulte (vers 1-2 ans), bien qu'ils puissent parfois rester asymptomatiques jusqu'à un âge avancé ; un cas exceptionnel d'apparition tardive des premiers signes cliniques à l'âge de 9 ans a été décrit. De même, selon la race, la leucodystrophie à cellules globulaires peut se manifester à un âge variant de 6 semaines à 4 ans (1-3,6-8), un article ayant même rapporté le cas d'un Spitz Nain déclarant la maladie à l'âge de 14 ans (6).

Sur le plan neurologique, un dysfonctionnement cérébelleux est d'abord observé, avec ou sans composante vestibulaire. Les signes cérébelleux incluent habituellement tremblements intentionnels, ataxie cérébelleuse (hypermétrique et spastique) et augmentation du polygone de sustentation. Il peut également y avoir un déficit de réponse à la menace (sans anomalie de la vision ni dysfonctionnement du nerf facial) et une anisocorie. Puis une atteinte diffuse croissante du système nerveux central est observée, aboutissant à des signes d'encéphalopathie

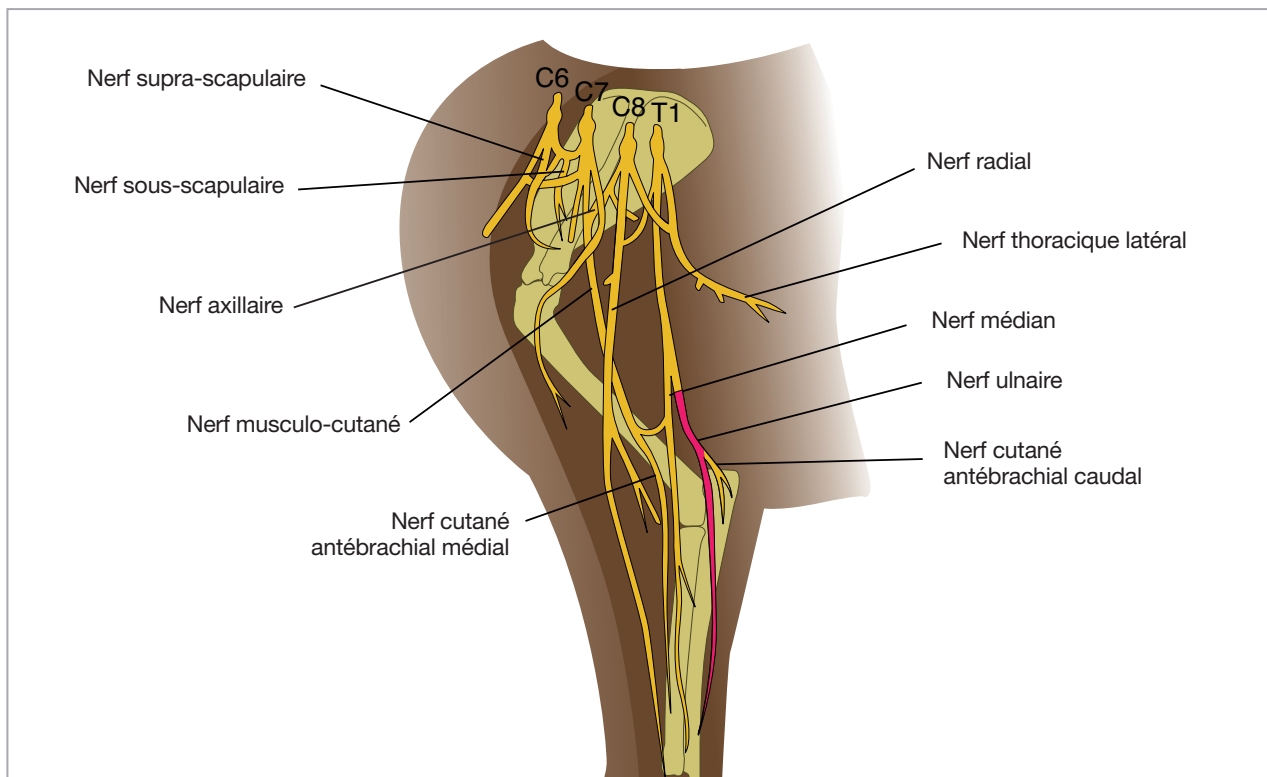
globale/multifocale. Le tableau clinique initial diffère lors de céréoïde-lipofuscinose neuronale, fucosidose et glycoprotéinose neuronale (maladie de Lafora), pouvant traduire un dysfonctionnement du prosencéphale, avec crises épileptiformes, déficits visuels et modifications du comportement et de l'état de conscience ; le dysfonctionnement cérébelleux se développe plus tardivement dans ces cas (1-4,6-10).

Des signes extracrâniens viennent souvent s'ajouter aux signes d'anomalie neurologique. Ils peuvent inclure un dysfonctionnement des nerfs périphériques lors de fucosidose, de leucodystrophie à cellules globulaires, de glycoséose et de sphingomyélinose. Une hypertrophie du nerf ulnaire est palpable chez les chiens atteints de fucosidose, signe extrêmement utile pour dépister la maladie (**Figure 1**) (1,2). Des anomalies squelettiques telles que le nanisme, les malformations cranio-faciales et la laxité et l'épanchement articulaires s'observent dans les cas de gangliosidose, de mannosidose, de mucopolysaccharidose, et de mucopolipidose de type II. Dans ces deux dernières maladies, la croissance vertébrale continue peut provoquer une compression des racines nerveuses et une saillie osseuse dans le canal médullaire, entraînant myélopathie compressive et douleur rachidienne. La gangliosidose se manifeste plutôt par une augmentation anormale des espaces intervertébraux, associée à un nanisme et des malformations faciales (11).

Les maladies de surcharge lysosomale peuvent également s'accompagner de signes systémiques plus généraux. Une hypertrophie du foie et de la rate peut notamment se développer lors de sphingomyélinose, mannosidose, glycoséose, glucocérosidose, gangliosidose, et mucopolysaccharidose. En outre, il est possible d'observer une cardiopathie (lors de glycoséose), une dégénérescence rétinienne (lors de céréoïde-lipofuscinose et de mucopolipidose de type II) et une opacification de la cornée (lors de mucopolysaccharidose de type I, VI et VII, de gangliosidose et de mannosidose) (1,9).

Tableau 3. Classification des maladies de surcharge lysosomale.

Catégorie	Exemples de maladie lysosomale
Glycoprotéinose	Fucosidose ; mannosidose ; glycoprotéinose neuronale (maladie de Lafora)
Oligosaccharidoses	Glycoséose de types IA, II, IIIA et IV
Sphingolipidoses	Gangliosidose GM1 de types I et II ; glucocérosidose ; leucodystrophie à cellules globulaires
Mucopolysaccharidoses	Mucopolipidose de type II ; mucopolysaccharidoses de types I, II, III A et B, VI, VII
Protéinose	Céreoïde-lipofuscinose



© Cornell University College of Veterinary Medicine

Figure 1. Le vétérinaire doit réaliser un examen clinique attentif des membres antérieurs ; une hypertrophie du nerf ulnaire peut s'observer chez les chiens atteints de fucosidose.

■ Diagnostic

La suspicion clinique initiale repose sur un signalement et des commémoratifs compatibles, c'est-à-dire un âge précoce, une race signalée et une évolution lente des signes cliniques, surtout lors de signes cliniques initiaux évocateurs de dysfonctionnement cérébelleux. La présence de signes extracrâniens, comme une hypertrophie du nerf ulnaire ou des malformations cranio-faciales, renforce la suspicion.

Les tests génétiques (génotypages), quand ils existent, constituent la méthode diagnostique la plus rapide et la moins invasive chez l'animal présentant un tableau clinique compatible. Dans la majorité des cas, les échantillons nécessaires (écouvillons buccaux) peuvent être prélevés et envoyés directement par les propriétaires. Malheureusement, ces tests n'existent que pour une catégorie de maladies de surcharge lysosomale et pour certaines races pour lesquelles la mutation sous-jacente a été identifiée. Parmi les glycoprotéinoses notamment, seule la fucosidose peut être dépistée par un test génétique chez le springer anglais. Parmi les sphingolipidoses, la gangliosidose GM1 (Chien d'Eau Portugais), la gangliosidose GM2 (Epagneul Japonais), et la leucodystrophie à

cellules globoïdes (Cairn et West Highland White Terrier) bénéficient d'un dépistage génétique dans certains pays. La mutation génétique responsable de la glycogénose de type IIIa (une oligosaccharidose) peut être détectée chez le Retriever à poil bouclé, alors que celle de la céréoïde-lipofuscinose neuronale peut être décelée chez le Border Collie, le Terrier Tibétain, le Teckel, le Bouledogue Américain et le Setter Anglais. Dernièrement, un test génétique a été mis sur le marché pour la mucopolysaccharidose de types IIIB (Schipperke), IV (Pinscher Nain), et VII (Berger Allemand) (3,9,11-13).

Lors de suspicion d'une maladie de surcharge lysosomale mais en l'absence de test génétique disponible pour la race concernée ou en présence d'un résultat négatif, le diagnostic définitif repose sur l'identification du produit accumulé ou la mise en évidence de l'enzyme déficiente. Dans ce contexte, les examens de routine fournissent souvent d'importants indices.

L'examen clinique peut révéler des anomalies évocatrices, comme une hypertrophie du nerf ulnaire, des malformations cranio-faciales et une laxité articulaire. La palpation et l'échographie abdominales peuvent révéler

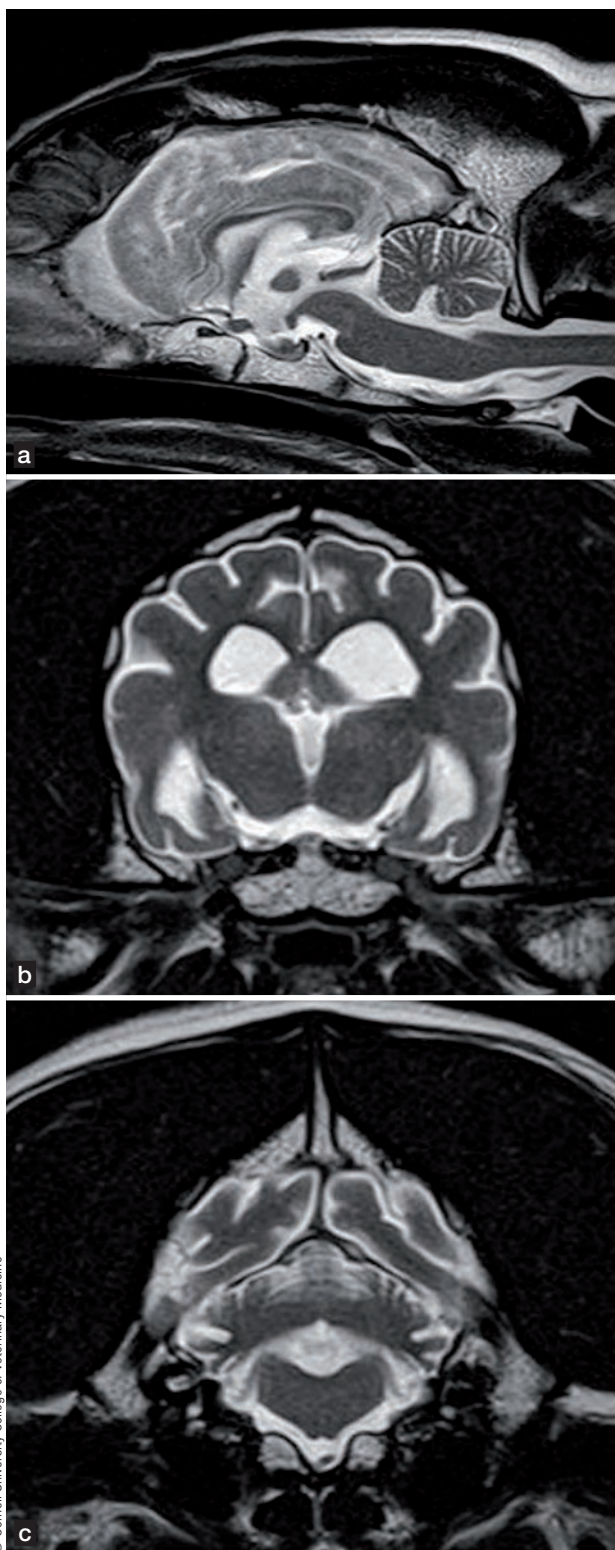


Figure 2. Coupes IRM sagittale (a) et transverse (b,c) en pondération T2 du cerveau montrant une atrophie du cortex cérébral, de l'adhérence interthalamique et du cervelet chez un chien croisé de 1 an ayant des commémoratifs de crises convulsives.

l'hypertrophie d'un organe et, lors de biopsie échoguidée de cet organe, permettre d'identifier la substance de surcharge. Dans certains cas, un simple frottis sanguin peut révéler la présence anormale de produit résiduel dans les leucocytes. Enfin, il est important de réaliser un examen ophtalmologique pour vérifier s'il existe une dégénérescence rétinienne ou des anomalies de la cornée (1,5,11-15).

Si l'examen neurologique révèle des signes de myélopathie, une radiographie du rachis sera utile pour déterminer si une prolifération osseuse vertébrale est présente (comme lors de mucopolysaccharidose et de mucopolysaccharidose de type II). Dans ce cas, la présence et le degré de compression médullaire pourront être confirmés par une IRM (imagerie par résonance magnétique). L'imagerie de l'encéphale par scanner ou IRM peut également fournir des informations utiles à l'établissement du diagnostic putatif, car certaines maladies lysosomales montrent des anomalies classiques. Par exemple, les chiens atteints de céréoïde-lipofuscinose neuronale et de mucopolysaccharidose I présentent une atrophie du cortex cérébral et une dilatation ventriculaire secondaire ; ces anomalies s'observent également lors de dysfonctionnement cognitif, mais si l'animal est trop jeune pour souffrir de ce trouble, elles renforceront la suspicion de maladie lysosomale (**Figure 2**) (1,5,14). Un épaississement méningé accompagne également l'atrophie du cortex cérébral chez les Chihuahuas atteints de céréoïde-lipofuscinose neuronale (7). En revanche, les chiens atteints de leucodystrophie à cellules globoïdes et de gangliosidose (GM1) peuvent montrer à l'IRM une atteinte symétrique diffuse de la substance blanche ; l'atrophie cérébrale se développe plus tardivement dans ces cas (1,4,10).

L'analyse du liquide cébrospinal est généralement négative ou peut mettre en évidence une augmentation discrète et non spécifique des taux de protéines, mais elle peut servir à exclure d'autres hypothèses diagnostiques comme les encéphalites infectieuses ou supposées auto-immunes. Des biopsies de la peau et du cerveau peuvent aider à identifier les produits de surcharge. Enfin, les bilans métaboliques spécifiques effectués sur des échantillons de sang et d'urine pour rechercher des anomalies congénitales du métabolisme, incluant les maladies de surcharge lysosomale, peuvent permettre d'établir un diagnostic définitif. Mais malheureusement, toutes les anomalies métaboliques ne sont pas détectables ; par exemple, parmi les maladies de surcharge lysosomale, seules la mannosidose, la mucopolysaccharidose et la gangliosidose peuvent être décelées à l'analyse urinaire. C'est la raison pour laquelle un bilan métabolique

normal n'exclut pas la présence d'une anomalie congénitale du métabolisme (1,2,12,13).

■ Traitement

En général, ces maladies sont associées à un mauvais pronostic, leurs signes cliniques s'aggravant malgré les tentatives mises en œuvre pour ralentir leur évolution. La thérapie génique (introduction d'une copie normale et fonctionnelle du gène muté) n'en est qu'à ses débuts mais ses résultats sont prometteurs, en particulier pour l'alpha-mannosidose féline. Le fait que les chiens puissent mimer plusieurs maladies de surcharge lysosomale humaines a favorisé l'avancée des traitements des maladies lysosomales canines. Par exemple, un traitement par transfert de gène via le liquide cébrospinal chez des Beagles atteints de mucopolysaccharidose IIIA et VII a donné des résultats préliminaires positifs (16,17).

L'administration intrathécale a également permis d'introduire efficacement des protéines recombinantes et de réduire la sévérité de la maladie chez des chiens atteints de mucopolysaccharidose 1.

Toutefois, la barrière hémato-méningée constitue un obstacle majeur à la distribution cérébrale des médicaments administrés par voie systémique, d'où la nécessité de méthodes thérapeutiques invasives comme l'administration intrathécale. Il reste en outre à déterminer, dans la plupart des cas, les méthodes permettant de contrôler la réponse immunitaire humorale à l'administration de protéines, la posologie et la fréquence des administrations. C'est la raison pour laquelle il n'existe actuellement, à la connaissance de l'auteur, aucun traitement enregistré chez le chien pour les maladies de surcharge lysosomale (18,19).

Références bibliographiques

1. Vite CH. Storage disorders. In: Vite CH, Braund KG. Braund's neurology in small animals: localization, diagnosis, and treatment. 1st ed. Ithaca: International Veterinary Information Service, 2003 (www.ivis.org).
2. Dewey CW. Encephalopathies: disorders of the brain. In: Dewey CW. A practical guide to canine & feline neurology. 2nd ed. Ames: Wiley-Blackwell, 2008;115-220.
3. Smith MO, Wenger DA, Hill SL, et al. Fucosidosis in a family of American-bred English springer spaniels. *J Am Vet Med Assoc* 1996;209:2088-2090.
4. Hasegawa D, Yamato O, Nakamoto Y, et al. Serial MRI features of canine GM1 gangliosidosis: A possible imaging biomarker for diagnosis and progression of disease. *Sci World J* 2012;2012:1-10.
5. Mizukami K, Kawamichi T, Koie H, et al. Neuronal ceroid lipofuscinosis in Border Collie dogs in Japan: clinical and molecular epidemiological study (2000-2011). *Sci World J* 2012;1-7.
6. Selcer E, Selcer R. Globoid cell leukodystrophy in two West Highland White terriers and one Pomeranian. *Comp Cont Educ Pract Vet* 1984;6:621-624.
7. Nakamoto Y, Yamato O, Uchida K, et al. Neuronal ceroid-lipofuscinosis in longhaired Chihuahuas: clinical, pathologic, and MRI findings. *J Am Anim Hosp Assoc* 2011;47:e64-70.
8. Kondagari GS, Ramanathan P, Taylor R. Canine fucosidosis: A neurodegenerative disorder. *Neurodegener Dis* 2011;8:240-251.
9. Mizukami K, Chang HS, Yabuki A, et al. Novel rapid genotyping assays for neuronal ceroid lipofuscinosis in Border Collie dogs and high frequency of the mutant allele in Japan. *J Vet Diag Invest* 2011;23:1131-1139.
10. Wenger DA, Victoria T, Rafi MA, et al. Globoid cell leukodystrophy in Cairn and West Highland White terriers. *J Hered* 1999;90:138-142.
11. Yamato O, Masuoka Y, Yonemura M, et al. Clinical and clinico-pathologic characteristics of Shiba dogs with a deficiency of lysosomal acid beta-galactosidase: A canine model of human GM1 gangliosidosis. *J Vet Med Sci* 2003;65:213-217.
12. University of Pennsylvania School of Veterinary Medicine Section of Medical Genetics Web site (PennGen). Available at: <http://www.vet.upenn.edu/penngen>. Accessed Dec 28, 2013.
13. University of Prince Edward Island CIDD Database. Lysosomal storage diseases. Available at: ic.upeu.ca/cidd/disorder/lysosomal-storage-diseases. Accessed Dec 28, 2013.
14. Vite CH, Nestrail I, Mlikotic A, et al. Features of brain MRI in dogs with treated and untreated mucopolysaccharidosis type I. *Comp Med* 2013;63:163-173.
15. Keller CB, Lamarre J. Inherited lysosomal storage disease in an English springer spaniel. *J Am Vet Med Assoc* 1992;200:194-195.
16. Haurigot V, Marcó S, Ribera A. Whole body correction of mucopolysaccharidosis IIIA by intracerebrospinal fluid gene therapy. *J Clin Invest* 2013. Epub ahead of print.
17. Xing EM, Knox VW, O'Donnell PA. The effect of neonatal gene therapy on skeletal manifestations in mucopolysaccharidosis VII dogs after a decade. *Mol Genet Metab* 2013;109:183-193.
18. Hemsley KM, Hopwood JJ. Delivery of recombinant proteins via the cerebrospinal fluid as a therapy option for neurodegenerative lysosomal storage diseases. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2009;47 Suppl 1:S118-123.
19. Kondagari GS, King BM, Thompson PC, et al. Treatment of canine fucosidosis by intracisternal enzyme infusion. *Exp Neurol* 2011;230:218-226.
20. Abramson CJ, Platt SR, Jakobs C, et al. L-2-hydroxyglutaric aciduria in Staffordshire Bull Terriers. *J Vet Int Med* 2003;17:551-556.
21. Kwiatkowska M, Pomianowski A, Adamiak Z, et al. Magnetic resonance imaging and brainstem auditory evoked responses in the diagnosis of cerebellar cortical degeneration in American Staffordshire terriers. *Acta Vet Hung* 2013;61:9-18.
22. Abitbol M, Thibaud JL, Olby NJ, et al. A canine Arylsulfatase G (ARSG) mutation leading to a sulfatase deficiency is associated with neuronal ceroid lipofuscinosis. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010;107:14775-14780.
23. Collins D, Angles JM, Christodoulou J, et al. Severe subacute necrotizing encephalopathy (Leigh-like syndrome) in American Staffordshire Bull terrier dogs. *J Comp Path* 2013;148:345-353.
24. Brenner O, Wakshlag JJ. Alaskan Husky encephalopathy – a canine neurodegenerative disorder resembling subacute necrotizing encephalomyelopathy (Leigh syndrome). *Acta Neuropathol* 2000;100:50-62.
25. Carmichael KP, Miller M, Rawlings CA. Clinical, hematologic, and biochemical features of a syndrome in Bernese Mountain dogs characterized by hepatocerebellar degeneration. *J Am Vet Med Assoc* 1996;208:1277-1279.

Le syndrome de dysfonctionnement cognitif chez le chat



■ Christos Karagiannis, MSc, MRCVS

Ecole des Sciences de la Vie, Université de Lincoln, Lincoln, Royaume-Uni

Le Dr Karagiannis est diplômé de la faculté vétérinaire de l'Université Aristote de Thessalonique. Il obtient un Master en Comportement Clinique Animal à l'Université de Lincoln et travaille actuellement dans la Clinique de Comportement Animal de référé à l'Université de Lincoln en tant que résident de l'ECAWBM (collège européen de protection animale et médecine comportementale) ; il est également maître de conférence invité à l'école vétérinaire de l'Université Aristote.



■ Daniel Mills, BVSc, PhD, CBiol, FSBiol, FHEA, CCAB, Dipl. ECAWBM(BM), MRCVS

Ecole des Sciences de la Vie, Université de Lincoln, Lincoln, Royaume-Uni

Daniel Mills est professeur de Médecine Comportementale Vétérinaire à l'Université de Lincoln et il est le tout premier spécialiste de cette discipline reconnu par le RCVS. Ses recherches concernent principalement la régulation cognitive et émotionnelle animale, notamment pour ses liens avec les problèmes de comportement chez l'animal et leur modification. En plus des consultations qu'il effectue à la clinique spécialisée de référé, il dirige le programme de Master en Comportement Clinique Animal à l'université.

■ Introduction

Le syndrome de dysfonctionnement cognitif (SDC) est une maladie du vieux chat, qui prend donc une importance croissante en clientèle en raison du vieillissement de la population féline. Aux Etats-Unis, le nombre de chats de plus de 10 ans a augmenté de 15 % ces 20 dernières années et il existe aujourd'hui plus de 18 millions de chats de plus de 12 ans (1), alors qu'au Royaume-Uni, le nombre

de chats seniors est estimé à 2,5 millions, ce qui représente environ 30 % de la population domestique. En Europe, ces animaux sont environ 20 millions (30 % de la population féline) (2). La profession vétérinaire doit donc s'adapter en s'intéressant davantage aux dégradations de leur qualité de vie plutôt que de se dire que certains changements sont inévitables. Malheureusement, il n'existe aucun consensus concernant l'âge auquel un chat devient physiologiquement senior, les animaux ne vieillissant pas tous à la même vitesse. Un moyen pragmatique de classer les chats âgés est de considérer les animaux de 7 à 10 ans comme matures, ceux de 11 à 14 ans comme seniors et ceux de plus de 15 ans comme gériatriques. Sur le plan de la dégénérescence cérébrale, 50 % des chats montrent des signes de démence à l'âge de 15 ans tandis que chez l'Homme, environ 50 % des individus de 85 ans présentent ce type de signes (3-5). Dans cet article, par souci de simplicité, le terme senior sera utilisé pour l'ensemble des chats âgés.

Le syndrome de dysfonctionnement cognitif (SDC) est un trouble spécifique qui touche à la fois les chiens âgés (largement utilisés comme modèles pour la maladie d'Alzheimer chez l'Homme) et les chats âgés. Le SDC est à différencier des autres anomalies liées à l'âge (pouvant entraîner des signes apparemment similaires), car ses caractéristiques neurologiques justifient des mesures spécifiques risquant d'être inutiles voire contre-indiquées pour le traitement de certaines autres affections. Bien que le comportement soit

POINTS CLES

- Le syndrome de dysfonctionnement cognitif (SDC) est une maladie du chat âgé, qui prend de plus en plus d'importance en clientèle en raison du vieillissement de la population féline.
- Le SDC est à différencier des autres anomalies liées à l'âge pouvant entraîner des signes cliniques similaires.
- Le SDC ne se guérit pas, mais son évolution peut être ralentie et ses signes cliniques améliorés par des mesures médicales et comportementales.
- Il est nécessaire que la profession vétérinaire prête davantage d'attention aux changements de qualité de vie de l'animal et ne considère pas simplement certaines modifications comme inévitables.

contrôlé par l'encéphale, il est important de comprendre que tous les troubles comportementaux liés à l'âge ne sont pas secondaires à un dysfonctionnement cérébral ; les troubles comportementaux des individus seniors peuvent traduire une dégénérescence sénile dans des tissus très variés. Par exemple, la malpropreté peut être provoquée par une douleur arthrosique empêchant l'animal d'accéder à sa litière. L'irritabilité exprimée par des comportements agressifs peut être due à un malaise général (douleur dentaire, par exemple) ou des maladies métaboliques comme l'hyperthyroïdie, et l'anxiété peut être un signe de maladie rénale chronique. Ces changements peuvent être les premiers signes visibles d'une pathologie plus étendue et sont donc importants à prendre en compte pour établir un diagnostic précoce. Considérer ces changements du chat senior comme des effets inévitables de l'âge revient à négliger les soins aux animaux. Cet article a pour objectif de fournir un tour d'horizon du vieillissement cérébral, et notamment du SDC félin, tout en apportant au vétérinaire des recommandations en termes de diagnostic et d'options thérapeutiques.

■ Vieillesse et SDC Neuropathologie et modifications cérébrales liées à l'âge

Chez le chat, le lien entre la neuropathologie et les troubles comportementaux liés à l'âge n'est pas bien défini. Toutefois, comme l'Homme et le chien, le chat subit des modifications de l'anatomie et de la physiologie de son cerveau, telles qu'une atrophie cérébrale, entraînant une augmentation de la taille des ventricules, un élargissement des sillons (**Figure 1**) et une atrophie du système cholinergique dans le *locus caeruleus*. A l'examen ultrastructural, des mitochondries anormales, des vacuoles de grande taille et une accumulation de lipofuscine ont été observées, avec une réduction du nombre de microfilaments sur les dendrites de cette région (6), pouvant expliquer les perturbations du cycle sommeil-éveil (7).

Vieillesse cérébrale et SDC ne sont pas synonymes, et le premier n'entraîne pas forcément l'apparition du deuxième : le

SDC a ses propres caractéristiques pathologiques. La formation de plaques de peptides amyloïdes bêta ($A\beta$), qui serait impliquée dans le vieillissement cérébral et la maladie d'Alzheimer chez l'Homme, a également été observée dans l'encéphale des chats (3), mais leur distribution est différente et le lien entre dépôt de peptides $A\beta$ et SDC chez le chat senior (contrairement à la maladie d'Alzheimer chez l'Homme ou le SDC chez le chien) n'a pas été confirmé. Une étude menée chez trois chats âgés à comportement anormal a mis en évidence la présence des plaques séniles dans le cerveau (8), et bien qu'un article ait indiqué que ces plaques étaient plus fréquentes chez les chats atteints de troubles comportementaux (9), une autre étude menée sur des chats à SDC bien documenté n'a pas montré de corrélation entre les modifications comportementales et les dépôts $A\beta$ (10). Des fibrilles de protéines tau hyperphosphorylées, autre caractéristique de la maladie d'Alzheimer, peuvent également être présentes chez les chats présentant des plaques séniles, mais aucun lien entre ces fibrilles et le SDC n'a encore été établi (3,9).

Modifications comportementales liées à l'âge

Au fur et à mesure que les chats vieillissent, de nombreuses modifications comportementales peuvent apparaître, qui sont souvent négligées ou considérées comme inévitables. Les propriétaires semblent rechercher une aide massive pour les changements qui altèrent leur propre qualité de vie (chien devenant malpropre ou agressif, par exemple), tandis que beaucoup d'autres changements, toutefois plus fréquents (**Tableau 1**), ne sont pas signalés par les propriétaires à moins qu'ils ne soient questionnés sur le sujet par le vétérinaire. Une enquête suggère que 75 % des propriétaires décrivent des signes de SDC quand des questions spécifiques leur sont posées, mais seulement 12 % le font spontanément (10) et de nombreux cas ne sont donc pas diagnostiqués. Une étude a montré que 14 % des animaux âgés de 8 à 19,75 ans étaient atteints de SDC mais la prévalence de ce diagnostic n'était que de 1,9 % (11). Dans une population de chats âgés de 11 à 21 ans, 36 % présentaient des signes comportementaux non attribuables à une quelconque

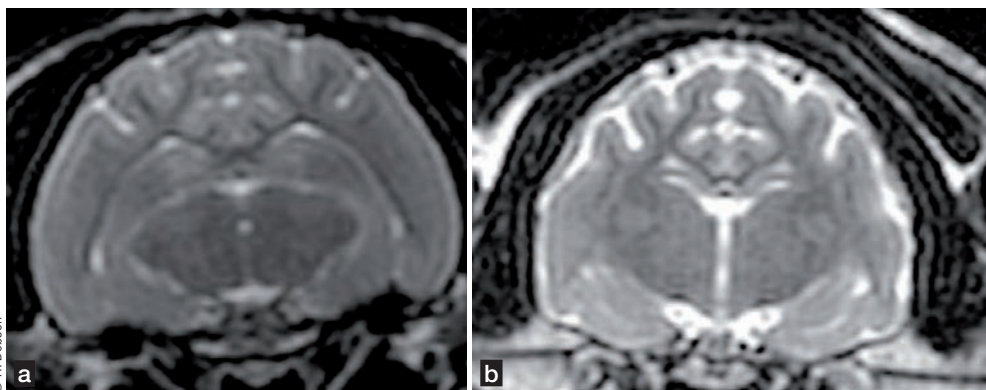


Figure 1. Coupes IRM transversales chez un chat de 1 an (a) et un autre de 13 ans (b). Le LCS apparaît en blanc. Chez le chat plus âgé, les ventricules sont dilatés, l'atrophie corticale a entraîné une augmentation de taille des sillons, qui apparaissent donc plus marqués.

Tableau 1. Tableau comparatif des troubles comportementaux signalés par les propriétaires de chats seniors dans trois centres de référé et plus généralement (VIN - Veterinary Information Network) (13).

Centres de référé en comportement (83 chats, âgés de plus de 10 ans)	Données VIN (100 chats, âgés de 12 à 22 ans)
Malpropreté (mictions/défécations et marquage) 73 %	Vocalises excessives 61 % (nocturnes 31 %)
Agressivité envers d'autres chats 10 %	Malpropreté (mictions/défécations et marquage) 27 %
Agressivité envers l'Homme 6 %	Désorientation 22 %
Vocalises excessives 6 %	Déambulations 19 %
Agitation 6 %	Agitation 18 %
Toilettage excessif 4 %	Irritabilité/agressivité 6 %
	Peur/isolement 4 %
	Surattachement 3 %

maladie sous-jacente (12) ; entre 11 et 14 ans, les modifications les plus fréquentes étaient les altérations des rapports sociaux, alors qu'après 15 ans, il s'agissait de vocalises excessives et de modification du niveau d'activité.

■ Diagnostic des troubles comportementaux

Approche générale

Le diagnostic du SDC félin est souvent un diagnostic d'exclusion, établi *ante-mortem* chez des chats âgés présentant une altération d'une catégorie de comportements associés à la fonction cognitive, non attribuable à une quelconque maladie sous-jacente. Ces signes incluent habituellement : désorientation ou confusion, altération des relations sociales (le chat colle davantage son propriétaire ou au contraire s'isole), modification du niveau d'activité, altérations du cycle sommeil-éveil, vocalises excessives, baisse des apprentissages et de la mémoire, rapport à la nourriture modifié, et diminution du toilettage (14). Quand un chat senior est présenté pour troubles comportementaux, deux grandes catégories d'hypothèses doivent être exclues : premièrement, des changements environnementaux influençant le comportement du chat, comme par exemple l'arrivée d'un bébé ou d'un nouvel animal, ou un déménagement ; et deuxièmement (et plus difficiles à exclure), d'autres affections médicales. En vieillissant, les chats risquent de développer un plus grand nombre d'affections à la fois intra- et extra-crâniennes, mais il peut être particulièrement difficile de déterminer le rôle que ces dysfonctionnements jouent, si toutefois ils en jouent un, dans le comportement du chat. Les hypothèses intracrâniennes incluent notamment les méningiomes et les accidents vasculaires du prosencéphale qui peuvent entraîner des déficits sensitifs ou moteurs. Les hypothèses extracrâniennes incluent divers troubles métaboliques, notamment ceux altérant la fonction hépatique ou rénale, des troubles endocriniens comme l'hyperthyroïdie, et différentes affections compromettant la fonction cardiorespiratoire et circulatoire. Les plus importantes sont probablement les causes de douleur comme l'arthrose et les

maladies parodontales. Les maladies parodontales pourraient toucher au moins 11 % des chats de plus de 5 ans (15) et l'arthrose 70 à 90 % des chats de plus de 10 ans (14). Cette dernière peut ne pas se manifester par une boiterie franche, mais plutôt par une malpropreté, un défaut de toilettage ou des comportements agressifs (16). Il est également important de comprendre que d'autres problèmes comportementaux, tels que l'anxiété, peuvent coexister avec le SDC, et que n'importe quel traitement administré pour une autre affection peut également influencer le comportement.

Approche du SDC félin

Selon certains auteurs, l'acronyme DISHA, utilisé pour décrire les principaux signes du SDC chez le chien, pourrait également s'appliquer au chat. DISHA correspond à :

- Désorientation
- Interactions : modification des interactions avec les propriétaires et les autres animaux
- Sommeil-éveil : modification des cycles
- « Housesoiling » : malpropreté (en anglais)
- Activité : modification du niveau d'activité (diminution ou augmentation)

D'autres signes, tels que des vocalises excessives, une altération des réponses aux stimuli, une diminution du toilettage et une modification de l'appétit peuvent toutefois être importants à considérer dans le diagnostic du SDC félin (13), mais ces anomalies sont également assez souvent décrites chez les chats seniors souffrant d'autres affections et le diagnostic repose donc sur une évaluation individuelle attentive de ces signes. On ne peut raisonnablement pas espérer exclure toutes les autres hypothèses médicales avant de penser au diagnostic de SDC.

Quand une désorientation spatiale est signalée (chat restant bloqué dans un coin ou devant un mur, par exemple), il est nécessaire d'exclure les troubles neurologiques de type déficits sensitifs, douleur et déficits moteurs. Une désorientation

a été décrite chez 22 % des chats seniors de clientèle généraliste (13), et elle est souvent interprétée comme un signe très évocateur de SDC, car peu d'affections médicales courantes entraînent ce genre de comportement, surtout en l'absence d'autres déficits neurologiques.

Des modifications des interactions sociales, comme une irritabilité ou une attitude collante avec les gens ou les autres chats, peuvent être observées, une agressivité apparaissant chez environ 6 à 10 % des chats seniors (13) ; mais avant d'associer ces signes à un SDC, il est nécessaire d'exclure les affections médicales pouvant entraîner des douleurs ou des déficits sensitifs, ainsi que certains troubles du comportement, comme une recherche d'attention ou des conflits sociaux au domicile.

Une altération du cycle sommeil-éveil (le chat se levant, vocalisant et dérangeant son propriétaire pendant la nuit) peut également être liée à une douleur, un déficit sensitif ou une hypertension, et c'est le problème le plus fréquemment signalé par les propriétaires (61 % des cas (13)). Un chat ayant des articulations arthrosiques douloureuses peut avoir du mal à rester longtemps dans la même position et ne plus arriver à passer toute la nuit à dormir. C'est une question évidente de bien-être, et la recherche d'affections médicales douloureuses (par examen radiographique ou petite cure d'analgésiques, par exemple) doit être une priorité si une altération du cycle sommeil-veille est interprétée comme un signe de SDC.

La malpropreté (mictions ou défécations en dehors de la litière) est un important motif de consultation : 27 % des chats seniors présentés pour troubles comportementaux présentent ce signe (14). Même si la malpropreté des chats seniors peut être secondaire à de nombreuses causes également rencontrées chez les jeunes chats (cystite, colite, aversion pour la litière, marquage olfactif...), la probabilité qu'une affection douloureuse empêche l'animal d'utiliser sa litière augmente avec l'âge ; par exemple, l'arthrose peut limiter la capacité du chat à monter les escaliers pour accéder à son bac à litière situé à l'étage. Il est par conséquent essentiel d'explorer les problèmes liés à la litière et les changements environnementaux avant d'attribuer la malpropreté à un SDC, et même si le SDC peut tout à fait expliquer une malpropreté, il n'exclut pas la présence de problèmes médicaux ou comportementaux concomitants.

Il est normal de s'attendre à une baisse d'activité chez les chats seniors, sujets aux douleurs musculaires et aux faiblesses musculosquelettiques, mais il est important de se rendre compte qu'un changement d'activité lié à un SDC coexiste souvent avec une baisse d'activité due à d'autres affections, et ces dernières doivent alors être identifiées et traitées en conséquence. Les chats seniors peuvent également présenter une augmentation

de leur niveau d'activité, sous forme d'activités répétitives, de déambulations sans but ou d'agitations. Ces comportements peuvent être provoqués par des affections douloureuses, métaboliques ou comportementales, comme l'anxiété, ou être spécifiquement provoqués par un SDC. Une hausse ou une baisse d'activité est observée chez 20 % des chats seniors en clientèle généraliste (13), et la baisse d'activité a généralement peu de valeur pour le diagnostic du SDC car elle peut être due à de nombreuses autres causes ; à l'opposé, la hausse d'activité a probablement une plus grande valeur diagnostique, surtout quand ses caractéristiques sont attentivement examinées, les douleurs contrôlées et l'hyperthyroïdie exclue.

Les autres comportements décrits chez le chat senior incluent des vocalises excessives, une altération des réponses aux stimuli, une diminution du toilettage et une modification de l'appétit, et ils peuvent être reliés à la fois à des anomalies extracrâniennes liées à l'âge et au SDC. Il est particulièrement important de rechercher la présence de douleurs, de déficits sensitifs et d'hypertension lors de suspicion de SDC. Les vocalises excessives font partie des principaux motifs de plainte des propriétaires, 61 % des chats âgés présentant ce signe en clientèle généraliste (13), et quand il est possible d'exclure les causes de douleur, c'est l'un des signes cliniques les plus utiles au diagnostic du SDC. Le SDC peut également entraîner des signes d'anxiété spécifiques ainsi que des modifications du caractère.

Souvent, le SDC est caractérisé par une évolution progressive, et il peut donc être utile d'évaluer tous les changements récents. Un simple questionnaire standard reprenant les différentes anomalies soulevées ci-dessus peut apporter une aide intéressante.

■ Options thérapeutiques

Le SDC ne se guérit pas, mais son évolution peut être ralentie et ses signes cliniques améliorés par des mesures médicales et comportementales. La précocité du diagnostic et du traitement est importante, non seulement pour améliorer la qualité de vie du chat, mais aussi celle du propriétaire. Les options thérapeutiques incluent mesures comportementales, pharmacothérapie et compléments alimentaires, associés à des mesures générales pouvant agir en synergie pour améliorer le bien-être du chat vieillissant. Si le SDC s'accompagne d'anxiété, des psychotropes adaptés doivent être envisagés ainsi qu'une phéromonothérapie. Cette dernière peut se révéler particulièrement utile quand il existe des contre-indications à l'utilisation de médicaments et que les signes principaux sont liés à une désorientation.

Pharmacothérapie

La sélégiline et la propentofylline ont leur AMM dans certains pays pour le SDC et les modifications liées à l'âge chez le

chien, et peuvent être utilisées chez le chat, mais leurs bénéfices potentiels (qui peuvent être très importants) doivent alors être mis en balance avec les risques. La sélégiline, un inhibiteur de la monoamine-oxydase B, améliorerait les signes de type désorientation, les vocalises excessives, la baisse de démonstration d'affection et les activités répétitives, avec une dose recommandée de 0,5 à 1 mg/kg/24 h (17). Ses principaux effets indésirables sont des signes digestifs, mais ils sont rarement marqués chez les animaux par ailleurs en bonne santé et, de l'avis de l'auteur, la sélégiline est le médicament de choix pour les chats présentant des signes clairs de SDC. La propentofylline, un dérivé de la xanthine augmentant le débit sanguin cérébral, est utilisée pour traiter les chiens âgés souffrant d'apathie et de léthargie, et a également été utilisée avec succès chez quelques chats âgés à la dose de 12,5 mg (1/4 de comprimé à 50 mg) par chat et par 24 h (18).

Les produits qui renforcent l'activité cholinergique ou augmentent la sécrétion d'acétylcholine pourraient également avoir des effets bénéfiques chez les chats atteints de SDC, mais leur efficacité, leur pharmacocinétique et leur toxicité n'ont pas encore été établies (6), et ils doivent certainement être réservés à l'usage des spécialistes. Une baisse d'activité cholinergique étant observée dans le cerveau des chats atteints de SDC, il est préférable d'éviter les anticholinergiques (atropine, scopolamine, trihexyphénidyl, propanthéline...).

Traitement nutritionnel et diététique

Peu d'études scientifiques ont évalué des options diététiques dans le traitement du SDC chez le chat, et de nombreuses décisions dérivent donc des mesures utilisées dans d'autres espèces. Un régime à base de légumes, noix, céréales complètes et vitamines E et C peut permettre de réduire le risque de déclin cognitif et de démence chez l'Homme, et la consommation de divers produits laitiers contenant des antioxydants, d'huiles de poisson et d'autres compléments alimentaires est encouragée chez les chats souffrant de problèmes liés à l'âge. Aucun article publié dans une revue à comité de lecture ne corrobore leur intérêt, mais ils pourraient apporter un soutien utile dans certaines situations. Dans une étude préliminaire conduite avec 46 chats recevant un aliment complété en tocophérols, carnitine, vitamine C, bêta-carotène, acide docosa-hexaénoïque, méthionine et cystéine, les propriétaires ont perçu une amélioration du comportement de leur chat par rapport aux animaux témoins (19), mais on ignore lesquels de ces nombreux ingrédients peuvent être réellement efficaces. Un autre complément à base de choline, phosphatidylcholine, méthionine, inositol, vitamine E, zinc, sélénium, taurine et autres vitamines B, a entraîné une amélioration de l'état de confusion et de l'appétit chez 9 des 21 chats

complémentés (20). En théorie, la complémentation en triglycérides à chaîne moyenne pourrait être bénéfique chez le chat âgé, mais elle n'a pas été évaluée dans le cadre du SDC félin (21). Nous manquons cruellement d'études d'efficacité publiées dans des revues à comité de lecture, même pour les compléments seniors du marché, leurs allégations reposant sur des bases purement théoriques et des cas isolés. Il existe des compléments à base de plantes et de nutriments spécifiques (comme ceux contenant *Ginkgo biloba*, pyridoxine, vitamine E et resvératrol) et un complément spécifique pour chats incluant phosphatidylsérine, acides gras oméga 3, vitamines E et C, L-carnitine, coenzyme Q et sélénium. Soulignons qu'il faut éviter certains produits canins contenant de l'acide alpha-lipoïque, leurs taux pouvant être toxiques chez le chat. Cependant, au moins un produit pour chats, à base de S-adénosylméthionine, a été associé à une amélioration de l'apprentissage lors d'une étude de laboratoire réalisée contre placebo (22).

Modification environnementale

L'enrichissement environnemental joue un rôle particulier dans le maintien de la fonction cognitive des chats, mais il est important que l'animal puisse garder le contrôle sur son environnement. Une stimulation psychologique excessive ira à l'encontre de l'amélioration recherchée par l'enrichissement, et il faut donc veiller à introduire tout nouveau facteur de stress potentiel, comme une modification de l'environnement, avec précaution. L'objectif doit être de maintenir le contexte environnemental global du chat, tout en introduisant de nouveaux stimuli intéressants de faible intensité. Il n'est pas recommandé de prendre un jeune chaton pour « dynamiser » un vieux chat. Certains chats à SDC ont du mal à s'adapter à des modifications de leur environnement ou à de nouvelles habitudes, et il peut donc falloir procéder avec parcimonie et modération, en ne réalisant que les changements essentiels et ce, de manière très progressive. Certains chats, surtout ceux facilement désorientés, peuvent bénéficier d'une restructuration de leur environnement visant à simplifier leur zone centrale de vie, en ramenant tout ce dont le chat a besoin (nourriture, bac à litière, couchage...) dans une seule pièce (14). Il est également important de maintenir des habitudes quotidiennes structurées pour favoriser l'orientation temporelle.

Les chats doivent disposer d'assez de voies d'échappement et d'espace pour entretenir leurs comportements naturels. Des programmes peuvent être nécessaires pour permettre au chat de jouer suffisamment, en lui proposant des jouets plutôt que des jeux de « bagarre », par exemple. Des activités alternatives de type jeux de cache-cache ou exercices de renforcement positif, et de nouvelles formes

de jouets (jouets distributeurs de nourriture, par exemple) peuvent offrir une bonne stimulation mentale, s'il n'y a pas de frustration à la clé. Pour cette raison, les jeux électroniques de type souris laser ou souris sur écran d'ordinateur ne sont pas recommandés, car il n'y a souvent aucun résultat physiquement satisfaisant pour le chat.

Adaptations générales

La fréquence des affections médicales, notamment celle des affections dégénératives douloureuses, augmente avec l'âge, et les propriétaires doivent donc réaliser les modifications nécessaires de leur environnement pour préserver le bien-être de leurs chats. Les chats seniors peuvent éprouver plus de difficulté à sortir ou à monter les escaliers, et le risque de malpropreté sera accru si le chat ne dispose pas d'un bac à litière au rez-de-chaussée dans un endroit facile d'accès. Il est recommandé de disposer des bacs à litière bas à chaque étage auquel le chat a accès, et de les placer dans des zones d'intimité préservée. Mettre une rampe d'accès à chaque chatière ou endroit de prédilection du chat peut l'aider à y accéder plus facilement (**Figure 2**). Il est également essentiel que le chat puisse avoir un accès facile à l'eau et à la nourriture, et il vaut mieux améliorer l'accès au poste d'alimentation actuel plutôt que de le déplacer. S'il faut toutefois lui trouver une nouvelle place, il vaudra mieux disposer d'abord plusieurs gamelles dans des endroits faciles d'accès pour voir lesquelles le chat préférera utiliser afin de limiter le stress lié à ce changement.



Figure 2. Les marchepieds ou autres inventions peuvent aider le chat vieillissant à continuer à accéder à ses endroits préférés, comme ceux situés en hauteur.

■ Pronostic et perspectives à long terme

La précocité du diagnostic joue un rôle extrêmement important dans le ralentissement des altérations secondaires au SDC (qui ne se guérit pas), et tous les vieux chats doivent donc faire l'objet d'une recherche systématique de signes du SDC ; le vétérinaire doit être proactif à cet égard et sensibiliser le client aux possibilités de véritablement maintenir une bonne qualité de vie pour leur chat vieillissant. Il est rarement justifié de recourir à des techniques diagnostiques onéreuses (IRM, par exemple) si une approche méthodique raisonnée, axée sur le bien-être et la gestion des risques, est utilisée pour identifier et aider les chats potentiellement atteints de SDC.

Références bibliographiques

1. US Pet Ownership & Demographics Sourcebook. American Veterinary Medical Association: Schaumburg, IL, USA 2012.
2. Gunn-Moore D. Considering older cats. *J Small Anim Pract* 47.8 (2006): 430-431.
3. Head E, Moffat K, Das P, et al. β -Amyloid deposition and tau phosphorylation in clinically characterized aged cats. *Neurobiol Aging* 2005; 26(5):749-763.
4. Landsberg G. Behavior problems of older cats. In: Schaumburg I, ed. In *Proceedings AVMA 135th annual meeting*, 1998:317-320.
5. Porter VR, Buxton WG, Fairbanks LA, et al. Frequency and characteristics of anxiety among patients with Alzheimer's disease and related dementias. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2003;15:180-186.
6. Chase MH. Sleep patterns in old cats. In: Chase MH, ed. *Sleep disorders: basic and clinical research*. New York: Spectrum Publications, 1983:445-448.
7. Zhang JH, Sampogna S, Morales FR, et al. Age-related changes in cholinergic neurons in the laterodorsal and the pedunculo-pontine tegmental nuclei of cats: A combined light and electron microscopic study. *Brain Res* 2005;1052:47-55.
8. Cummings BJ, Satou T, Head E, et al. Diffuse plaques contain C-terminal A beta 42 and not A beta 40: evidence from cats and dogs. *Neurobiol Aging* 1996;17:653-659.
9. Gunn-Moore DA, McVee J, Bradshaw, JM, et al. β -Amyloid and hyper-phosphorylated tau deposition in cat brains. *J Feline Med Surg* 2006;8:234-242.
10. US marketing research summary. Omnibus study on aging pets. Topeka (KS): Hill's Pet Nutrition, Inc; 2000.
11. Salvin HE, McGreevy PD, Sachdev PS, et al. Under-diagnosis of canine cognitive dysfunction: A cross-sectional survey of older companion dogs. *Vet J* 2010;184(3):277-281.
12. Moffat KS, Landsberg GM. An investigation of the prevalence of clinical signs of cognitive dysfunction syndrome (CDS) in cats. *J Am Anim Hosp Assoc* 2003;39:512.
13. Landsberg GM, Denenberg S, Araujo JA. Cognitive dysfunction in cats: A syndrome we used to dismiss as "old age". *J Feline Med Surg* 2010, 12(11):837-848.
14. Gunn-Moore DA. Cognitive dysfunction in cats: clinical assessment and management. *Top Companion Anim Med* 2011;26(1):17-24.
15. Clarke DE. The crystalline components of dental calculus in the domestic cat. *J Vet Dent* 1999;16:165-168.
16. Clarke SP, Bennett D. Feline osteoarthritis: A prospective study of 28 cases. *J Small Anim Pract* 2006;47(8):439-445.
17. Landsberg G. Therapeutic options for cognitive decline in senior pets. *J Am Anim Hosp Assoc* 2006;42:407-413.
18. Gunn-Moore DA, Moffat K, Christie LA, et al. Cognitive dysfunction and the neurobiology of aging in cats. *J Small Anim Pract* 2007;48:546-553.
19. Houpt K, Levine E, Landsberg G, et al. Antioxidant fortified food improves owner perceived behavior in the aging cat. In *Proceedings, ESFM Feline Conference 2007*; Prague, Czech Republic.
20. Messonier SP. Cognitive disorder (senility). In: *The natural health bible for dogs and cats*. Roseville: Prima Publishing, 2001:56-57.
21. Trevizan L, de Mello-Kessler A, Bigley KE, et al. Effects of dietary medium-chain triglycerides on plasma lipids and lipoprotein distribution and food aversion in cats. *Am J Vet Res* 2010;71(4):435-440.
22. Araujo JA, Faubert ML, Brooks ML, et al. NOVIFIT® (NoviSAmé®) tablets improve executive function in aged dogs and cats: implications for treatment of cognitive dysfunction syndrome. *Int J Appl Res Vet Med* 2012,10(1):90.

Lésions nerveuses et douleurs associées

■ **Mark Epstein**, Dr Vétérinaire, Dipl. ABVP, CVPP
TotalBond Veterinary Hospitals, Gastonia, Caroline du Nord, Etats-Unis

La douleur secondaire aux lésions directes du système nerveux central ou périphérique est bien différente des autres types de douleur. Les lésions nerveuses peuvent avoir des causes diverses et variées (**Tableau 1**) mais elles déclenchent toutes une cascade rapide et spécifique d'événements aboutissant à des modifications cellulaires, moléculaires et micro-anatomiques uniques. En bref, les lésions nerveuses induisent des signaux ectopiques provenant à la fois du site de la lésion (neurinome) et du ganglion rachidien. S'ensuivent une altération de conduction dans le ganglion rachidien et la corne dorsale de la moelle épinière (via le bourgeonnement de fibres afférentes et sympathiques post-ganglionnaires), une altération de l'excitabilité médullaire par baisse du contrôle inhibiteur et une activation de cellules extraneuronales (immunomodulatrices, gliales). Des modifications de l'expression génétique au niveau des neurones peuvent rendre cette pathologie permanente. Du fait de ces modifications, les animaux peuvent présenter une douleur dite « inadaptée », qui peut prendre plusieurs formes incluant douleur prolongée, hyperalgésie (réaction exagérée à un stimulus nociceptif), allodynie (douleur provoquée par un stimulus non nociceptif), douleur spontanée, dysesthésie (douleur associée à d'autres sensations telles que picotements ou prurit), douleur à distance du site originel de la lésion, et douleur associée à des signes sympathiques (syndrome douloureux régional complexe ou SDRC).

■ Traitement de la douleur secondaire aux lésions nerveuses

Concernant la douleur neurogène/neuropathique chez le chien et le chat, il est important de se rappeler qu'il n'existe aucune donnée publiée, en dehors de quelques cas cliniques, permettant de recommander des stratégies thérapeutiques. Le vétérinaire doit comprendre que les méthodes d'analgésie habituellement utilisées pour les problèmes inflammatoires courants ne s'appliquent pas nécessairement à la douleur secondaire à une lésion nerveuse directe (bien que l'inflammation chronique puisse et finisse par partager certaines des caractéristiques de la douleur inadaptée décrites ci-dessus). Par exemple, l'inflammation macroscopique n'étant pas la principale caractéristique de la douleur neuropathique, il y a peu de chances que les AINS se révèlent très efficaces dans cette situation, du moins s'ils sont utilisés seuls. Les principes de la neurophysiopathologie et de la neuropharmacologie amènent logiquement à penser que l'utilisation de certains types et classes de médicaments et d'une approche pharmacologique mettant l'accent sur l'augmentation des neurotransmetteurs inhibiteurs (sérotonine, noradrénaline, acide gamma-aminobutyrique), l'inhibition

Tableau 1. Classification étiologique des lésions nerveuses.

Type de lésion nerveuse	Exemples
Traumatique	Contondant, chirurgical (section/amputation)
Compressive	Discopathie intervertébrale, tumeur, constriction/ligature
Chimique	Neurotoxines, médicaments de chimiothérapie comme par exemple les alcaloïdes de la pervenche (vincristine), les sels de platine (cisplatine, carboplatine)
Irradiation	
Métabolique	Diabète sucré
Infectieuse	Herpes virus (zona chez l'Homme)
Immunitaire	Polyradiculonévrite (syndrome similaire au syndrome de Guillain-Barré chez l'Homme)

et baisse d'expression des canaux ioniques, l'atténuation de l'activité gliale, et même de stratégies neurotoxiques, pourrait donner des résultats (**Tableau 2**). Même si la médecine humaine bénéficie d'une expérience bien supérieure, rappelons que ce qui est efficace chez un patient n'a pas forcément les mêmes effets chez un autre. La neurophysiopathologie et l'expression individuelle sont tellement variables qu'il est presque impossible de prédire quelle sera la stratégie la plus efficace chez tel individu, ce qui limite fortement l'établissement de recommandations spécifiques pour les animaux – que ce soit au niveau du type de médicament, de la dose, du schéma posologique voire même de la voie d'administration. Les doses habituelles sont cependant consultables dans diverses sources.

Le traitement de la douleur neuropathique reste un domaine de recherche active chez l'Homme ; de nouvelles modalités (neurotoxines et médicaments à activité anti-gliale, par exemple) et de nouvelles stratégies sont déjà utilisées en pratique ou sont en cours de développement. De nouvelles cibles (administration intrathécale de composés agissant directement sur le traitement de la douleur dans la corne dorsale de la moelle épinière, par exemple) pour diminuer la douleur inadaptée secondaire à une lésion nerveuse sont aussi activement étudiées ; bien que leur utilisation chez l'animal soit actuellement limitée aux modèles expérimentaux, elles pourraient trouver dans le futur une application clinique.



Tableau 2. Médicaments utilisés dans le traitement de la douleur neurogène/neuropathique.

Classe médicamenteuse	Principal mécanisme de modulation de la douleur	Exemples	Commentaires
Anticonvulsivants	Baisse de l'expression des canaux calciques voltage-dépendants	Gabapentine, prégabaline	<ul style="list-style-type: none"> • Très utilisés chez l'Homme du fait de leur profil d'EI favorable.
Antidépresseurs tricycliques (ATC)	Augmentation des neurotransmetteurs inhibiteurs sérotonine et noradrénaline	Amitriptyline	<ul style="list-style-type: none"> • Médicament le plus efficace sur les neuropathies post-herpétiques chez l'Homme, mais les EI peuvent être problématiques.
Inhibiteurs sélectifs de la recapture de sérotonine – noradrénaline (ISRSN)	Augmentation des neurotransmetteurs inhibiteurs sérotonine et noradrénaline	Duloxétine, venflaxine	<ul style="list-style-type: none"> • La duloxétine a une PK défavorable après administration orale chez le chien. • La venflaxine a une biodisponibilité orale d'environ 50 %. • Les ISRS (fluoxétine, par exemple) n'ont pas montré d'effets prometteurs sur la modulation de la douleur.
Tramadol	Augmentation des neurotransmetteurs inhibiteurs sérotonine et noradrénaline ; chez le chat, produit également un métabolite opioïde	Le tapentadol (la molécule mère) a une activité opioïde ainsi que sérotoninergique et noradrénergique, mais a une très faible biodisponibilité orale chez le chien	<ul style="list-style-type: none"> • Médicament unique qui ne semble pas produire de métabolite opioïde chez le chien ni chez l'Homme. • Modulation de la douleur chez le chien et le chat en post-opératoire après administration parentérale. • PK défavorable après administration orale chez le chien (diminution des taux plasmatiques après administrations orales répétées). • La PK après administration orale est plus favorable chez le chat.
Opioides	Fermeture des canaux calciques pré-synaptiques de la corne dorsale, entraînant une baisse de la libération des neurotransmetteurs excitateurs ; ouverture des canaux potassiques post-synaptiques, entraînant une hyperpolarisation des neurones de second ordre	<p>Agonistes <i>mu</i> purs : morphine, hydromorphone, méthadone (IV/SC/IM), fentanyl (IV/ SC/IM ; solution transdermique ou patch), codéine et hydrocodone (PO).</p> <p>Agonistes <i>kappa</i> : butorphanol, nalbuphine</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Efficace chez l'Homme PO pour la douleur secondaire à une lésion nerveuse. • Son utilisation prolongée peut entraîner une accoutumance (nécessitant une augmentation des doses), une dépendance et des EI désagréables de type constipation et rétention urinaire. • Chez le chien, il existe avec les opioïdes par voie orale un effet de premier passage hépatique très important, et il n'y a pas de données démontrant un effet de modulation de la douleur, mais des études suggèrent un rôle pour la codéine et l'hydrocodone dans cette espèce. • Chez l'Homme, l'administration parentérale répétée de nabuphine lors de la douleur inadaptée est décrite avec un profil d'EI plus faible.
Antagonistes des récepteurs NMDA	Diminution de l'afflux post-synaptique de sodium et de calcium	Kétamine (perfusion IV ou crème topique), amantadine	<ul style="list-style-type: none"> • La kétamine est utilisée pour le syndrome douloureux régional complexe chez l'Homme.
Inhibiteurs des canaux sodiques	Propriétés stabilisatrices des membranes neuronales et des ganglions rachidiens	<p>Anesthésiques locaux (lidocaïne, bupivacaine, mépivacaine, par exemple)</p> <p>Mexilétine (PO)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Administration locorégionale et/ou application péri-neurale avant la section du nerf, en préventif, pour limiter les conséquences physiopathologiques de la lésion nerveuse. • La lidocaïne (perfusion IV ou patch topique) a été utilisée en clinique pour des situations neurogènes/neuropathiques actives.
AINS	Diminution de la synthèse des prostaglandines pro-inflammatoires, mais aussi effets analgésiques centraux indépendants	Carprofène, déracoixib, firocoxib, méloxicam, robénacoxib, mavacoxib	<ul style="list-style-type: none"> • Pourraient être particulièrement bénéfiques en cas de rupture discale, où la production de prostanoïdes joue un rôle physiopathologique.
Cannabinoïdes	Pourraient agir selon un mécanisme similaire à celui des opioïdes ; autres mécanismes probables incluant des effets sérotoninergiques, immunomodulateurs, et centraux	Cannabidiol, dronabinol	<ul style="list-style-type: none"> • Le risque toxicomanique avec cette classe de médicaments peut poser un problème d'approvisionnement.

Abréviations : EI = événements indésirables ; PK = pharmacocinétique ; IV = intraveineux ; PO = *per os*



SAVE THE DATE

24th 4th-6th September 2014
ECVIM-CA CONGRESS
MAINZ | GERMANY



PLATINUM SPONSOR
5-year commitment to the
ECVIM-CA congress

WWW.ECVIMCONGRESS.ORG

CONGRESS OF THE EUROPEAN COLLEGE OF VETERINARY INTERNAL MEDICINE - COMPANION ANIMALS