



HAL
open science

Étude de l'agénésie du corps calleux et de son déterminisme génétique chez les animaux

Julie Collomb

► **To cite this version:**

Julie Collomb. Étude de l'agénésie du corps calleux et de son déterminisme génétique chez les animaux. Médecine vétérinaire et santé animale. 2024. dumas-04665455

HAL Id: dumas-04665455

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04665455v1>

Submitted on 31 Jul 2024

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Copyright

Année 2024

ÉTUDE DE L'AGÉNÉSIE DU CORPS CALLEUX ET DE SON DÉTERMINISME GÉNÉTIQUE CHEZ LES ANIMAUX

THÈSE

pour obtenir le diplôme d'État de

DOCTEUR VÉTÉRAIRE

présentée et soutenue publiquement devant

la Faculté de Médecine de Créteil (UPEC)

le 31 mai 2024

par

Julie COLLOMB

sous la direction de

Lucie CHEVALLIER

JURY

Président du jury :	M. Stéphane BLOT	Professeur à l'EnvA
Directrice de thèse :	Mme Lucie CHEVALLIER	Maître de Conférences à l'EnvA
Examinatrice :	Mme Ghita BENCHEKROUN	Maître de Conférences à l'EnvA

Liste des enseignants intervenant dans l'encadrement des thèses de Doctorat vétérinaire



version Janvier 2024

Liste des Professeurs et Maîtres de conférences titulaires de l'HDR

M	Adjou	Karim	Professeur	DPASP
M	Audigié	Fabrice	Professeur	DEPEC
M	Bellier	Sylvain	Professeur	DSBP
Mme	Benckroun	Ghita	Maître de conférences HDR	DEPEC
M	Blaga	Radu	Professeur	DSBP
M	Blot	Stéphane	Professeur	DEPEC
M	Boulouis	Henri-Jean	Professeur émérite	DSBP
Mme	Chahory	Sabine	Professeur	DEPEC
Mme	Chastant	Sylvie	Professeur	DPASP
M	Chateau	Henry	Professeur	DSBP
Mme	Chetboul	Valerie	Professeur	DEPEC
Mme	Crepeaux	Guillemette	Maître de conférences HDR	DSBP
Mme	Crevier-Denoix	Nathalie	Professeur	DSBP
M	Degueurce	Christophe	Professeur	DSBP
M	Denoix	Jean-Marie	Professeur	DEPEC
M	Desquilbet	Loïc	Professeur	DSBP
Mme	Dufour	Barbara	Professeur émérite	DPASP
M	Fayolle	Pascal	Professeur émérite	DEPEC
M	Federighi	Michel	Professeur	DPASP
M	Fontbonne	Alain	Professeur	DEPEC
Mme	Gilbert	Caroline	Professeur	DSBP
M	Grandjean	Dominique	Professeur	DEPEC
Mme	Grimard-Ballif	Bénédicte	Professeur	DPASP
Mme	Haddad-Hoang Xuan	Nadia	Professeur	DPASP
M	Jouvion	Gregory	Professeur	DSBP
M	Kohlhauer	Matthias	Professeur	DSBP
Mme	Le Poder	Sophie	Professeur	DSBP
Mme	Le Roux	Delphine	Maître de conférences HDR	DSBP
M	Manassero	Mathieu	Professeur	DEPEC
Mme	Maurey-Guénec	Christelle	Professeur	DEPEC
M	Millemann	Yves	Professeur	DPASP
M	Ponter	Andrew	Professeur	DPASP
Mme	Risco-Castillo	Véronica	Maître de conférences HDR	DSBP
Mme	Rivière	Julie	Professeur	DPASP
Mme	Robert	Céline	Professeur	DSBP
M	Tiret	Laurent	Professeur	DSBP
M	Tissier	Renaud	Professeur	DSBP
M	Verwaerde	Patrick	Professeur	DEPEC
Mme	Viateau	Véronique	Professeur	DEPEC

Liste des Maîtres de conférences et Ingénieurs de recherche DMV

M	Arné	Pascal	Maître de conférences	DPASP
Mme	Barassin	Isabelle	Maître de conférences	DPASP
Mme	Barbarino	Alix	Ingénieur de recherche (DMV)	DEPEC
Mme	Bertoni	Lelia	Maître de conférences	DEPEC
Mme	Canonne-Guibert	Morgane	Maître de conférences	DEPEC
Mme	Chevallier	Lucie	Maître de conférences	DSBP
Mme	Cochet-Faivre	Noëlle	Maître de conférences	DEPEC
Mme	Cordonnier-Lefort	Nathalie	Maître de conférences	DSBP
Mme	Coudry	Virginie	Ingénieur de recherche (DMV)	DEPEC
M	Crozet	Guillaume	Maître de conférences	DPASP
Mme	De Paula Reis	Alline	Maître de conférences	DPASP
M	Delsart	Maxime	Maître de conférences	DPASP
Mme	Denis	Marine	Ingénieur de recherche (DMV)	DPASP
M	Deshuillers	Pierre	Maître de conférences	DSBP
M	Gauthier	Michel	Maître de conférences associé	DPASP
Mme	Guérin	Virginie	Maître de conférences	DSBP
Mme	Guétin-Poirier	Valentine	Maître de conférences	DPASP
Mme	Jacquet	Sandrine	Ingénieur de recherche (DMV)	DEPEC
M	Kurtz	Maxime	Ingénieur de recherche (DMV)	DEPEC
Mme	Lagrée	Anne-Claire	Maître de conférences	DSBP
Mme	Le Dudal	Marine	Ingénieur de recherche (DMV)	DSBP
Mme	Legrand	Chantal	Maître de conférences associé	DSBP
M	Mammeri	Mohamed	Maître de conférences	DSBP
Mme	Manguin	Estelle	Maître de conférences	DEPEC
Mme	Marignac	Genevieve	Maître de conférences	DSBP
Mme	Marotto	Stéphanie	Ingénieur de recherche (DMV)	DEPEC
Mme	Maurice	Emeline	Ingénieur de recherche (DMV)	DEPEC
Mme	Mespoules-Rivière	Céline	Ingénieur de recherche (DMV)	DEPEC
Mme	Mtimet	Narjès	Maître de conférences	DPASP
M	Mortier	Jérémy	Maître de conférences associé	DEPEC
M	Nudelmann	Nicolas	Maître de conférences	DEPEC
M	Pignon	Charly	Ingénieur de recherche (DMV)	DEPEC
M	Polack	Bruno	Maître de conférences	DSBP
Mme	Quéré	Émilie	Ingénieur de recherche (DMV)	DEPEC
Mme	Ravary-Plumioën	Bérandère	Ingénieur de recherche (DMV)	DPASP
M	Reyes-Gomez	Edouard	Maître de conférences	DSBP
Mme	Rose	Hélène	Maître de conférences associé	DSBP
M	Tanquerel	Ludovic	Maître de conférences	DEPEC

Remerciements

Au Président du Jury de cette thèse, M. Stéphane BLOT, Professeur à l'EnvA,
Qui m'a fait l'honneur de présider mon jury de thèse. Hommages respectueux.

Au Dr Lucie CHEVALLIER, Maître de conférences à l'EnvA,
Qui m'a fait l'honneur de diriger ma thèse, merci pour vos conseils avisés et pour votre aide précieuse.
Que vous trouviez ici l'expression de ma profonde reconnaissance et mon plus grand respect.

Au Dr Ghita BENCHEKROUN, Maître de conférences à l'EnvA,
Qui m'a fait l'honneur de participer à mon jury de thèse. Hommages respectueux.

À ma famille,

Kevin, merci pour ton soutien et ta patience durant ces 7 longues années (surtout la prépa), merci d'avoir fait autant d'allers-retours, c'est bientôt la fin de cette relation à distance et le début d'une vie à deux (au fin fond des Ardennes mais Bayonne un jour peut-être !). Je t'aime mon ange.

Maman, merci pour ton soutien sans faille, tes petits mots d'encouragements, tes colis remplis de sucreries, ta gentillesse et ton attention. On a traversé des moments difficiles, j'espère que tu es fière de moi. Je t'aime fort.

Papa, merci pour ton soutien, ton humour, ta gentillesse et ton aide durant ces études. Merci d'avoir autant pris soin de mon vieux Samy. J'espère que tu seras fier de moi quand je serai au même niveau que Loïc et Mme Tabardel ! Je t'aime fort.

Nana, merci Sister pour ton soutien, merci d'être une personne aussi attentionnée envers moi et envers tout le monde. Je suis fière de toi.

Papy, même si je suis une bolosse comme tu dis, j'ai quand même enfin fini mes études ! Merci pour ton humour, tes gâteaux et ta bonne cuisine.

Mamy, merci pour ta gentillesse et tes petits messages pour me dire de ne pas rentrer trop tard la nuit. N'oublie pas que « j'adore ton rire mamy ».

Babou, merci ma Babou pour ton soutien, tes gentils petits messages et ton attention envers moi. Maintenant c'est moi qui soignerais Joya !

Titi, Tonton Stéphane, Kikou, Tessa, Tinou, merci à vous la tribu, je vous aime fort !

La famille Bourque, merci pour votre soutien et vos encouragements durant ces 7 années ! Et vus toutes les bêtises que fait Pégase, je pense que j'aurais du boulot !

Table des matières

Liste des figures	3
Liste des tableaux	5
Liste des abréviations	7
Introduction.....	9
Première partie : Fonction et développement normal du corps calleux.....	11
1. Découvertes anatomiques du corps calleux.....	11
A. Point de vue historique.....	11
B. Point de vue phylogénétique.....	11
2. Structure anatomique et fonction du corps calleux.....	11
A. Structure du corps calleux.....	12
B. Fonction du corps calleux	12
Deuxième partie : Agénésie du corps calleux chez l'Homme et apport des modèles murins à la compréhension de la pathogénie.....	15
1. Agénésie du corps calleux chez l'Homme et principaux signes cliniques	15
A. Signes cliniques et syndromes incluant l'agénésie du corps calleux	15
B. Facteurs génétiques.....	16
C. Facteurs environnementaux	18
2. Développement embryologique du corps calleux et gènes impliqués selon l'apport des modèles murins	19
A. Guidage par des faisceaux d'axones préexistants	19
B. Guidage par la structure gliale médiane	19
a. Guidage par le coin glial.....	20
b. Guidage par la glie de la fermeture éclair médiane.....	20
c. Guidage par la glie de l'indusium griseum (IGG)	20
C. Guidage par la fronde sous-calleuse	20
D. Reconnaissance de cible dans l'hémisphère controlatéral.....	21
E. Modèles murins étudiés pour l'identification des gènes impliqués dans le développement du corps calleux	21
a. Rôle du récepteur au facteur de croissance des fibroblastes (FGFR1) dans le développement des structures gliales permettant le guidage des axones calleux	21
b. Rôles des gènes NFIA/NFIB.....	22
c. Le gène GAP43 (Growth Associated Protein 43).....	22
3. Modèles murins étudiés pour l'agénésie du corps calleux et causes génétiques connues chez l'Homme	22
A. Difficultés de modélisations rencontrées	23
B. Modèles murins lignées BALB et BTBR atteintes d'agénésie du corps calleux.....	23
C. Modèle murin lignée 129 et agénésie du corps calleux.....	26
D. Gène LIM domaine 4, facteur de transcription spécifique des neurones calleux lors de la projection 26	
Troisième partie : Agénésie du corps calleux chez les animaux, en particulier chez le chien et premiers gènes candidats.....	27
1. Principaux cas d'agénésie du corps calleux rapportés chez les animaux : chien, chat, bovin.....	27
2. Signes cliniques et lésions observées chez les animaux	28
A. Signes cliniques et lésions rapportés chez des chiens atteints d'agénésie du corps calleux	28

B. Signes cliniques et lésions rapportés chez deux chats atteints d'agénésie du corps calleux.....	30
C. Signes cliniques et lésions rapportés chez un bovin atteint d'agénésie du corps calleux.....	30
3. Diagnostic différentiel d'une agénésie du corps calleux en médecine vétérinaire.....	31
A. Rappel sur la physiopathologie de la régulation de la prise de boisson.....	31
B. Diagnostic différentiel de l'agénésie du corps calleux chez le chien et le chat	31
C. Diagnostic différentiel de l'agénésie du corps calleux chez les bovins	32
4. Examens complémentaires permettant le diagnostic : IRM, tractographie et histologie	32
A. Principes des différents outils d'imagerie diagnostique de l'agénésie du corps calleux	32
a. Principe de l'IRM.....	32
b. Principe de la tractographie	33
B. Utilisation de l'IRM dans le diagnostic de l'AGCC chez le chien	33
C. Apport de la tractographie dans l'étude de l'agénésie du corps calleux chez le chien	37
D. Images IRM d'un cas rapporté dans l'espèce féline	41
E. Images IRM d'un cas rapporté dans l'espèce bovine	42
F. Apports de l'autopsie et de l'histologie dans le diagnostic d'agénésie du corps calleux.....	44
5. Traitements proposés et pronostic de la maladie.....	47
6. Déterminisme génétique d'agénésie du corps calleux chez les animaux domestiques	49
Conclusion	61
Liste des références bibliographiques	63

Liste des figures

Figure 1 : Coupe sagittale du corps calleux (Hetts <i>et al.</i> , 2006)	12
Figure 2 : Vue sagittale d'encéphales de souris de souches BALB (témoin) et BTBR à 8 semaines (Kusek <i>et al.</i> , 2007), (CC= Corps Calleux).....	23
Figure 3 : Répartition des tailles de corps calleux des différents croisements de souches murines (Kusek <i>et al.</i> , 2007).....	24
Figure 4 : Etude de liaison réalisée entre des marqueurs du chromosome X et la taille du CC chez les souris de 2ème génération (Kusek <i>et al.</i> , 2007).....	25
Figure 5 : Image IRM pondérée en T2 d'un corps calleux normal (coupe sagittale) (Goncalves <i>et al.</i> , 2014).	34
Figure 6 : Images IRM pondérées en T2 d'encéphales de différents chiens atteints d'hypogénésie du corps calleux (Goncalves <i>et al.</i> , 2014).....	35
Figure 7 : Comparaison à travers des images IRM pondérées en T2 et sous différentes coupes d'un encéphale de chien sain et d'un encéphale de chien atteint d'agénésie du corps calleux (Johnson <i>et al.</i> , 2019).....	37
Figure 8 : Images IRM pondérées en T1 : comparaison du gyrus cingulaire, du corps calleux et des faisceaux neuronaux longitudinaux chez un chien sain et un chien malade (Johnson <i>et al.</i> , 2019).....	38
Figure 9 : Images par tractographie IRM : comparaison du trajet des axones de la substance blanche chez un chien sain et un chien malade (Johnson <i>et al.</i> , 2019).....	39
Figure 10 : Images IRM pondérées en T2 d'un encéphale de chat atteint d'hypogénésie du corps calleux (Akashi <i>et al.</i> , 2022).....	41
Figure 11 : Images IRM pondérées en T1 : Comparaison d'un encéphale de bovin sain et d'un encéphale de bovin atteint d'hypogénésie du corps calleux (Nessler <i>et al.</i> , 2022)....	42
Figure 12 : Encéphale de bovin atteint d'hypogénésie du corps calleux après autopsie et comparaison schématique avec un encéphale de bovin sain (Nessler <i>et al.</i> , 2022).....	44
Figure 13 : Coupe histologique d'un encéphale de bovin atteint d'hypogénésie du corps calleux (Nessler <i>et al.</i> , 2022).	45
Figure 14 : Encéphale de chiot atteint d'hypogénésie du corps calleux (Volkan <i>et al.</i> , 2020).	46
Figure 15 : Evolution au cours du temps de la natrémie, de la créatininémie et de la prise de boisson après administration de desmopressine (25 mg po q12h) à partir du jour 95 de	

l'étude chez un chat atteint d'hypogénésie du corps calleux associée à un diabète insipide d'origine centrale (Akashi et al., 2022).	48
Figure 16 : Pedigree d'une lignée de Bergers Belges Malinois affectés par une mutation perte de fonction du gène <i>SLC12A6</i> (Van Poucke et al., 2019).	50
Figure 17 : Description de la mutation du gène <i>SLC12A6</i> et conséquence sur la structure de la protéine codée (Van Poucke et al., 2019).....	51

Liste des tableaux

Tableau 1 : Comparaison du nombre de tractus et répartition de ces tractus chez un chien sain et un chien atteint d'une malformation du corps calleux (Johnson *et al.*, 2019). 40

Tableau 2 : Bilan des gènes candidats à l'agénésie du corps calleux chez les animaux domestiques. 53

Liste des abréviations

CC= corps calleux

AGCC= agénésie du corps calleux

QTL= *quantitative trait loci* (locus de caractères quantitatifs)

HC= commissure de l'hippocampe

LRS= *Likelihood ratio statistic* (statistique du rapport de vraisemblance)

Mb= mégabase

cM= centimorgan

IRM= imagerie par résonance magnétique

IR= intervalle de référence

DP= densité de protons

FLAIR= *Fluid Attenuated Inversion Recovery*

LCR= liquide céphalo rachidien

TI= temps d'inversion

TE= temps d'écho

ADH= hormone anti diurétique

HES= Hémalun Eosine Safran

XLAG= *X-linked acrogigantism*

ARH= *Aristaless related homeobox*

L1CAM= *L1 cell adhesion molecule*

FGFR1= *fibroblast growth factor receptor 1*

SLC12A6= *Solute Carrier Family 12 Member 6*

ZFHX1B= *zinc finger homeobox 1 b*

SIP1= *SMAD interactin protein 1*

NSD1= *nuclear receptor binding SET domain protein 1*

SLIT2= *Slit guidance ligand 2*

IGG= glie de l'indisium gliseum

GFAP= *glial fibrillar acid protein*

NFI = Nuclear Factor I

GAP43= Growth Associated Protein 43

Dcx= doublecortine

SIP1= *SMAD Protein Interactin 1*

PO= per os

q12h= toutes les 12 heures

Introduction

L'agénésie du corps calleux est une affection peu fréquente dans l'espèce humaine, on considère qu'elle touche 0,3 à 0,7% de la population mondiale. Elle se diagnostique généralement par des examens d'imagerie (échographie *in utero*, IRM...) et se traduit principalement par des troubles psychotiques, des retards mentaux et des crises épileptiques (Bedeschi *et al.*, 2006). Les causes génétiques de ce trouble développemental sont encore peu connues mais des expériences génétiques sur des modèles murins ont contribué à faire avancer les découvertes dans ce domaine (Demyanenko *et al.*, 1999 ; Kitamura *et al.*, 2002 ; Boettger *et al.*, 2003 ; Steele-Perkins *et al.*, 2005 ; Clapcote et Roder, 2006 ; Karayiorgou et Gogos, 2006 ; Smith *et al.*, 2006 ; Tole *et al.*, 2006a ; Kusek *et al.*, 2007 ; Leroy *et al.*, 2017).

Durant cette dernière décennie, quelques cas d'agénésie du corps calleux ont été décrits en médecine vétérinaire, principalement chez des chiens mais le cas de deux chats et d'un bovin ont également été rapportés (Gonçalves *et al.*, 2014; Akashi *et al.*, 2022; Cridge *et al.*, 2022; Nessler *et al.*, 2022). Les recherches scientifiques en médecine vétérinaire à ce sujet sont encore au stade d'ébauche, mais l'étude bibliographique de cette thèse nous permettra de souligner les principales caractéristiques de cette maladie : les prédispositions raciales et/ ou de sexe, les signes cliniques et leur comparaison avec les signes cliniques humains, les causes génétiques et leur comparaison avec les causes génétiques humaines, le diagnostic en médecine vétérinaire, les traitements proposés ainsi que le pronostic. Nous étudierons dans un premier temps la fonction et le développement normal du corps calleux, puis l'agénésie du corps calleux ainsi que les gènes impliqués chez l'humain et les apports scientifiques de modèles murins, enfin nous nous intéresserons à l'agénésie du corps calleux chez les animaux domestiques et les premières pistes génétiques identifiées en médecine vétérinaire.

Première partie : Fonction et développement normal du corps calleux

L'anatomie du corps calleux a suscité depuis l'Antiquité la curiosité des médecins et en particulier des anatomistes. Suivant les pays et les époques, cette pièce anatomique fut dénommée successivement de « comissura cerebri », « mésolobe », « corps calleux ». Ce sont les latins qui lui donnèrent le nom de « corpus callosum ».

1. Découvertes anatomiques du corps calleux

A. Point de vue historique

A l'époque d'Hippocrate, les anatomistes n'avaient aucune idée de l'existence de ce corpus callosum. Ils savaient seulement qu'une mince membrane séparait l'un de l'autre les deux hémisphères du cerveau (Bouchet et Boucher, 1975). On peut citer des travaux aussi anciens que ceux de Galien (177) pour trouver une des premières références à la région calleuse telle que nous la connaissons aujourd'hui. Il faudra ensuite attendre le XVIème siècle pour retrouver trace du corps calleux dans la littérature scientifique et le XVIIème siècle pour que soient avancées les premières hypothèses autres que mécaniques quant au rôle du corps calleux (maintien en place des deux hémisphères). C'est en 1749 par le médecin allemand Johan Gottfried Zinn que le rôle de communication du corps calleux sera évoqué. Lorsque Mott et Schaefer en 1890 montrent qu'une stimulation électrique à la surface du corps calleux entraîne un mouvement bilatéral, le rôle de liaison entre les régions motrices droites et gauches joué par le corps calleux semble démontré (Fagard, 2001).

B. Point de vue phylogénétique

Chez l'animal, la taille du corps calleux est parallèle au développement phylogénique. Chez les chiroptères, le corps calleux reste très rudimentaire et n'est représenté que par quelques fibres joignant les lobes frontaux. Chez les carnivores, il y a une morphologie à peu près semblable à celle des primates. Et c'est chez ces derniers, chez les singes et chez l'homme, que le corps calleux a été particulièrement étudié (Bouchet et Boucher, 1975).

2. Structure anatomique et fonction du corps calleux

Le corps calleux (CC) est un grand paquet de fibres qui font communiquer les aires corticales homologues des deux hémisphères cérébraux, permettant un dialogue entre cerveau droit et cerveau gauche (Alby-Averseng, 2015).

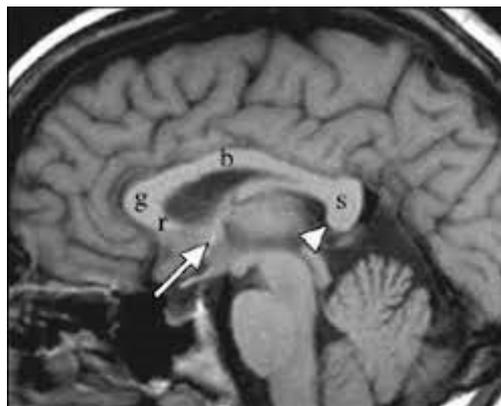
A. Structure du corps calleux

Le corps calleux est constitué d'environ 200 millions d'axones et est nommé ainsi en raison de sa consistance compacte. On distingue quatre segments anatomiques dans le sens antéro-postérieur : le rostrum, le genou, l'isthme (=corps) et le splénium (Figure 1). Il existe de subtiles différences en fonction du sexe. Le corps calleux est constitué principalement de fibres cortico-corticales. Le rostrum, le genou et l'isthme constituent le corps calleux antérieur qui reçoit les fibres frontales. Le splénium reçoit quant à lui les fibres pariétales, occipitales et temporales médiales.

L'isthme correspond à un rétrécissement et se trouve à l'endroit où le fornix rejoint le corps calleux. Sous le splénium se trouve la commissure de l'hippocampe.

Il contient à la fois des connexions homotopiques et hétérotopiques entre les deux hémisphères. Malgré des débats sur la nature de ces connexions, il s'avère que la majorité serait excitatrice (intégration d'information à travers les hémisphères) et qu'une minorité serait inhibitrice (permettant aux hémisphères de s'inhiber l'un et l'autre afin de maximiser la fonction indépendante) (Alby-Averseng, 2015).

Figure 1 : Coupe sagittale du corps calleux (Hetts et al., 2006)



IRM cérébrale-T1-coupe sagittale montrant les commissures cérébrales dont le corps calleux avec son rostrum (r), genou (g), corps (b=body) et son splénium (s). La flèche montre la commissure antérieure et la tête de flèche montre la commissure hippocampique (Hetts et al., 2006).

B. Fonction du corps calleux

Le corps calleux permet une synchronisation des informations sensorielles et motrices des hémisphères droit et gauche, permettant une intégration des fonctions exécutives, sociales et de langage. Cette fonction a été mise en évidence grâce à des expériences faites sur des chats au cerveau divisé/ chiasma divisé appelés « *split-brain* » par Myers et Sperry en 1958. Leur expérience consistait à limiter les afférences visuelles aux seules voies ipsilatérales en sectionnant le chiasma optique. Après que l'animal eut appris à discriminer un *pattern* visuel avec un œil, les auteurs ont testé sa capacité à détecter ce même *pattern* avec l'autre œil et ont observé qu'il y avait un transfert complet d'apprentissage. La section du corps calleux faisant disparaître cet apprentissage, le chat n'arrivant plus à distinguer le *pattern* avec

l'autre œil, les auteurs ont pu conclure au rôle intégratif du corps calleux (Olavarria et Van Sluyters, 1995).

Sa fonction a également pu être étudiée chez des patients ayant eu une ablation chirurgicale du corps calleux, indiquée comme traitement ultime à l'épilepsie réfractaire. Il apparaît alors chez ces personnes un « syndrome de déconnexion » : celui-ci a peu d'impact sur les fonctions cognitives quotidiennes mais induit des problèmes de représentation. Par exemple, lorsqu'un objet est projeté uniquement dans le champ visuel gauche d'une de ces personnes, la personne sera incapable de nommer ce qu'elle a vu, pourtant sa main gauche pourra dessiner cet objet sans comprendre pourquoi, comme si la communication entre les deux cerveaux passait par cette feuille de papier (Fagard, 2001).

Grâce à ces observations, on a pu comprendre le rôle intégrateur d'informations du corps calleux.

Deuxième partie : Agénésie du corps calleux chez l'Homme et apport des modèles murins à la compréhension de la pathogénie

1. Agénésie du corps calleux chez l'Homme et principaux signes cliniques

A. Signes cliniques et syndromes incluant l'agénésie du corps calleux

L'agénésie du corps calleux (AGCC) est une des malformations cérébrales les plus fréquentes chez l'Humain, elle serait observée chez 0,3% à 0,7% de la population qu'elle qu'en soit la cause. La formation du corps calleux commence généralement au 3^{ème} mois de grossesse et se termine au 5^{ème} mois. Elle peut être détectée avant la naissance par échographie à partir du 6^{ème} mois de grossesse. Cependant, elle peut aussi être diagnostiquée en post-partum par une échographie transfontanellaire, un scanner ou une IRM. L'agénésie du corps calleux se manifeste différemment selon les personnes touchées : chez les nourrissons on peut observer un manque de tonus musculaire, chez les enfants on observera davantage des difficultés d'apprentissage, des troubles du comportement et des crises convulsives tandis que chez les adultes, on observera principalement des troubles du comportement. A l'heure actuelle, il n'existe aucun traitement permettant de guérir cette maladie, la prise en charge consiste uniquement en l'administration d'anticonvulsifs en cas de crises convulsives (ORPHANET, 2007).

L'agénésie du corps calleux peut être isolée mais dans la plupart des cas elle est associée à d'autres signes cliniques et fait partie intégrante de syndromes. On ne citera ici que les syndromes dont les gènes en cause ont été identifiés :

- Le syndrome d'Andermann qui associe une agénésie du corps calleux, une démence et une neuropathie progressive centrale et périphérique (Howard *et al.*, 2003).
- Le syndrome XLAG lié à l'X qui associe une agénésie du corps calleux avec une lissencéphalie, des crises convulsives prononcées, un dysfonctionnement hypothalamique entraînant des troubles de thermorégulation et une cryptorchidie (Guerrini et Moro, 2004).
- Le syndrome CRASH/MASA associant une agénésie du corps calleux avec un retard mental, une hydrocéphalie, une paraplégie spastique et une abduction des pouces (Stumpel et Vos, 2020).
- Le syndrome Mowat-Wilson associant une agénésie du corps calleux avec la maladie d'Hirschsprung (anomalie de l'innervation de l'intestin distal aboutissant à une occlusion fonctionnelle totale ou partielle), des malformations cardiaques et

génitales, une microcéphalie, de l'épilepsie et une grave déficience cognitive (Mowat *et al.*, 2003).

- Le syndrome d'Aicardi associant une agénésie du corps calleux avec des spasmes infantiles et des lacunes chorio-rétiniennes (Sutton, 2019).
- Le syndrome de Sotos associant une agénésie ou une hypogénésie du corps calleux, une macrocéphalie, une déformation faciale typique et un retard mental (Schaefer *et al.*, 1997).
- AGCC avec acidose lactique fatale associant AGCC et malformations cérébrales (ORPHANET, 2007).
- De nombreux sujets atteints de schizophrénie et/ ou d'autisme se sont révélés être également atteints d'agénésie du corps calleux (Sherr, 2003).

Nous allons détailler ci-dessous les facteurs génétiques identifiés à travers ces différents syndromes et qui pourraient jouer un rôle dans l'agénésie du corps calleux.

B. Facteurs génétiques

Les études menées jusqu'ici rapportent qu'une combinaison de mécanismes génétiques, y compris des mutations uniques mendéliennes, des mutations sporadiques monogéniques et des remaniements génétiques plus complexes (mélange de mutations héréditaires et sporadiques) pourrait jouer un rôle dans l'étiologie de l'agénésie du corps calleux. Des études rétrospectives et des études transversales de cohortes indiquent que 30 à 45% des cas humains ayant un défaut de développement du corps calleux ont des causes identifiables. Parmi ces cas, 10% seraient dus à des anomalies chromosomiques et 20 à 35% seraient dus à des syndromes génétiques connus tels que cités ci-dessus. Cependant, si on s'intéresse uniquement à ceux ayant une agénésie complète, 75% de ces derniers n'ont pas de cause identifiée (Bedeschi *et al.*, 2006).

- *Transmission mendélienne*

Un exemple d'agénésie du corps calleux associé à une mutation mendélienne est le syndrome **XLAG** lié à l'X causé par une mutation dans le **gène ARX** (*Aristaless related homeobox*). Ce syndrome lié à l'X est décrit chez les hommes et chez certaines femmes porteuses de la mutation en raison du phénomène d'inactivation de l'X. Les IRM de ces patients sont soit normaux soit anormaux avec une agénésie du corps calleux et des anomalies de faisceaux de neurones (Bonneau *et al.*, 2002 ; Sherr, 2003). Lorsque des souris sont *knock-out* pour ce gène elles développent également une agénésie du corps calleux et une diminution significative des interneurons corticaux (Kitamura *et al.*, 2002).

Un autre exemple d'agénésie du corps calleux causée par une mutation de type mendélienne est le syndrome **CRASH/ MASA**. Il est causé par des mutations dans le **gène L1CAM** codant pour une protéine d'adhésion cellulaire transmembranaire très largement exprimée dans le SNC. Les souris *knock-out* pour ce gène montrent une agénésie partielle ou totale du corps calleux ainsi que d'autres anomalies telles que des

tractus corticaux réduits et des anomalies dans le développement de dendrites apicales à partir des neurones pyramidaux corticaux (Demyanenko *et al.*, 1999).

Cependant des études récentes ont démontré que le défaut de développement du corps calleux ne se fait pas seulement par inhibition des protéines codées par **L1CAM** mais que cela nécessite également la perturbation d'autres protéines telles que des intégrines (Itoh *et al.*, 2004).

Une mutation dans le gène **FGFR1** présent sur le bras court du chromosome 8 a également été rencontrée chez un fœtus atteint d'agénésie complète du corps calleux par défaut de commissuration. La mutation identifiée dans ce cas-là était une duplication (Leroy *et al.*, 2017).

L'examen neuropathologique a confirmé l'AGCC et constaté la présence de bandelettes de Probst et de fibres calleuses aberrantes concluant à un défaut de décussation de la ligne médiane.

Le segment dupliqué comprend 16 gènes dont le gène **FGFR1** qui code un récepteur transmembranaire jouant un rôle dans la neurulation. Ce gène est connu pour intervenir dans la formation du corps calleux. En effet, des souris *knock-out* pour **FGFR1** présentent un défaut de décussation des axones calleux avec présence de bandelettes de Probst. De plus, la surexpression de **FGFR1** dans le cortex moteur de rats avec une lésion des faisceaux cortico-spinaux controlatéraux ne permet pas la régénérescence et la diffusion de fibres intactes à travers la ligne médiane (Leroy *et al.*, 2017).

- *Transmission non mendélienne*

L'agénésie du corps calleux peut aussi être causée par des mutations non mendéliennes. C'est le cas lors du syndrome **d'Andermann**, maladie autosomique récessive liée à un défaut du cotransporteur KCl, dû à une mutation du gène **SLC12A6** codant pour la protéine **KCC3** (Dupré *et al.*, 2003). Mais on observe que certains patients avec cette mutation du gène **SLC12A6** ont un corps calleux parfaitement développé et il y a une variabilité phénotypique au sein des familles atteintes. Cela suggère que d'autres gènes interviennent dans ce syndrome et donc dans l'AGCC, ou bien qu'il y ait une pénétrance incomplète de ce gène.

- *Différences phénotypiques chez l'Homme et la souris*

Des souris *knock-out* pour le gène produisant la protéine **KCC3** présentent une alopecie ainsi qu'une neuropathie progressive mais pas d'agénésie du corps calleux (Boettger *et al.*, 2003). Le contraire est aussi observable par exemple lors de mutation du gène codant la protéine **MKS3** dans le syndrome de **Meckel-Gruber** : celui-ci cause une AGCC chez les souris ainsi qu'une hydrocéphalie et des kystes rénaux tandis que chez l'Homme cela cause un encéphalocèle, une polydactylie et des kystes rénaux mais pas d'agénésie du corps calleux (Smith *et al.*, 2006).

- *Mutation sporadique de novo*

La plupart des cas humains d'AGCC est d'origine indéterminée et ne peut pas être relié à un syndrome connu, cela suggère que des mutations sporadiques apparaissent. C'est le cas lors du syndrome de Mowat-Wilson qui est dû à une mutation ou délétion *de novo* du gène **ZFHX1B** (*zinc finger homeobox 1b*) situé dans le chromosome 2q22, qui code pour la protéine SIP1 (*SMAD interactin protein 1*) jouant un rôle dans la régulation du développement et de la croissance cellulaire (Mowat *et al.*, 2003). Mais l'AGCC n'est pas observée chez tous les patients atteints de ce syndrome ce qui suggère que la protéine SIP1 interagit probablement avec d'autres gènes pour altérer le développement du corps calleux (Zweier *et al.*, 2005).

Un autre exemple est le syndrome d'Aicardi qui génère notamment une AGCC dû à des mutations sporadiques dans des gènes du chromosome X.

- *Hypothèse de gènes modificateurs*

Il existe de nombreux cas d'AGCC rapportés associés à des syndromes tels que décrits plus hauts ainsi qu'à d'autres syndromes dont les mécanismes sous-jacents n'ont pas été identifiés. Cela met en évidence la complexité de l'étiologie de l'agénésie du corps calleux et on peut penser à la présence de gènes modificateurs qui pourraient participer au développement de cette maladie. Le syndrome de Sotos par exemple serait à priori dû à l'haploinsuffisance du gène **NSD1** qui code pour une protéine co-régulatrice de transcription. L'haploinsuffisance désigne la situation dans laquelle la protéine synthétisée par le gène, bien qu'active, est produite en quantité insuffisante pour assurer le fonctionnement normal de la cellule. Dans une étude réalisée sur 36 patients atteints du syndrome de Sotos (Schaefer *et al.*, 1997), un seul avait une agénésie complète tandis que les 35 autres avaient soit une hypogénésie ou bien seulement un amincissement postérieur du corps calleux. Cela suggère l'implication de gènes modificateurs qui participent à la formation du corps calleux.

C. Facteurs environnementaux

D'autres facteurs ont également été identifiés comme pouvant causer des troubles du développement du corps calleux.

Parmi eux, la consommation d'alcool durant la grossesse. Des preuves cliniques ont montré que l'exposition à l'alcool *in utero* diminue la gliogénèse ainsi que les interactions entre la glie et les neurones, interactions importantes dans le développement du corps calleux (Rubert *et al.*, 2006). De plus, des nombreuses études montrent que l'éthanol perturbe la transcription et la fonction biochimique du gène **L1CAM** (gène impliqué dans le syndrome CRASH induisant une AGCC à la fois chez l'Homme et chez la souris) (Miñana *et al.*, 2000). Une interaction entre la génétique et l'environnement dans l'agénésie du corps calleux est fortement suspectée.

D'autres facteurs environnementaux peuvent influencer le développement prénatal ou post-natal du corps calleux, notamment l'hypothyroïdie. En effet, l'hormone thyroïdienne est indispensable dans la maturation cérébrale, la régulation de la différenciation neuronale, la

migration neuronale, la myélinisation et la synaptogénèse. De plus, des mutations du gène **L1CAM** sont connues pour générer de graves malformations neurologiques (telles que l'AGCC). Des chercheurs ont étudié les effets de privation et d'administration d'hormones thyroïdiennes sur l'expression de la protéine produite par **L1CAM** et il s'est avéré que les concentrations de ces protéines variaient notamment dans le corps calleux en fonction de l'absence ou de la présence de ces hormones thyroïdiennes (Alvarez-Dolado *et al.*, 2000). D'autres chercheurs ont également mis en évidence le rôle des hormones thyroïdiennes dans la maturation des connexions interhémisphériques du cerveau de souris. On peut donc suggérer qu'un lien existe entre l'hypothyroïdie et l'agénésie du corps calleux (Berbel *et al.*, 1994).

2. Développement embryologique du corps calleux et gènes impliqués selon l'apport des modèles murins

La formation du corps calleux implique plusieurs étapes : la structuration correcte de la ligne médiane, la formation des hémisphères du télencéphale, la naissance et la spécification des neurones de la commissure interhémisphérique et le guidage des neurones et axones à travers la ligne médiane pour leur cible finale dans l'hémisphère controlatéral (Alby-Averseng, 2015).

A. Guidage par des faisceaux d'axones préexistants

Les premiers axones traversant la ligne médiane proviennent de neurones localisés dans le cortex cingulaire. Chez la souris, ces axones dits « pionniers » traversent la ligne médiane à partir du 15^{ème} jour de vie embryonnaire, ils fournissent un chemin pré-tracé qui permettra aux axones issus du cortex de former des faisceaux : c'est la fasciculation. Dans les régions plus caudales du corps calleux, la commissure de l'hippocampe qui, chez les souris, est formée un jour plus tôt que le corps calleux, peut fournir un substrat de croissance (Alby-Averseng, 2015).

Chez l'Homme, les axones pionniers expriment le récepteur de guidage appelé « neuropiline 1 », ce récepteur peut guider les axones eux-mêmes ou bien les neurones calleux arrivant plus tard depuis le cortex. C'est une protéine transmembranaire localisée sur le chromosome 10. Les neurones du cortex cingulaire projettent également des axones dans le cortex rostral, probablement pour guider les axones néocorticaux vers la ligne médiane (Alby-Averseng, 2015).

B. Guidage par la structure gliale médiane

La glie est l'ensemble des cellules constituant les cellules de soutien, d'alimentation, de défense et d'entretien des neurones. Plusieurs structures gliales sont présentes sur la ligne médiane et sont probablement nécessaires à la formation du corps calleux : il s'agit du coin glial, de la glie de la "fermeture éclair" médiane et d'une fine lame de glie appelée glie de l'indusium griséum (IGG) (Shu et Richards, 2001).

a. Guidage par le coin glial

Le coin glial est une structure symétrique composée de cellules gliales radiales qui réside ventralement au corps calleux, au niveau de la limite corticoseptale. Son rôle est d'empêcher les axones calleux de rentrer dans le septum ventral et une fois que ces axones ont traversé la ligne médiane, il les repousse loin de cette ligne, dans l'hémisphère controlatéral. Cette guidance par le coin glial est permise par les voies de signalisation SLIT-ROBO et WNT-RYK. Le SLIT-ROBO est un complexe protéique de signalisation cellulaire avec de nombreuses fonctions y compris l'angiogenèse et le guidage axonal. WNT est une famille de glycoprotéines intervenant dans l'embryogénèse, en se fixant sur des récepteurs tyrosine-kinase (RYK). Cela constitue une voie de signalisation cellulaire (Shu et Richards, 2001).

b. Guidage par la glie de la fermeture éclair médiane

La fusion de cette glie avec la ligne médiane semble être une étape nécessaire afin que les axones calleux qui se forment ultérieurement puissent grandir à partir de cette ligne (Silver et Ogawa, 1983).

c. Guidage par la glie de l'indusium griseum (IGG)

Cette glie est localisée dorsalement au corps calleux en développement, elle exprime le SLIT2 (faisant partie du complexe protéique SLIT-ROBO) ce qui peut aider à guider les axones commissuraux vers leur site de franchissement de la ligne médiane. SLIT2 est une protéine qui joue un rôle dans le guidage axonal, la migration neuronale et d'autres processus de migration cellulaire (Shu et Richards, 2001).

C. Guidage par la fronde sous-calleuse

La fronde sous-calleuse est une structure anatomique dorsale par rapport au coin glial et ventrale au corps calleux en développement. Quand la fronde est sectionnée expérimentalement, le corps calleux ne se forme pas. Cela évoque un rôle important de cette structure dans le développement callosal bien que les premiers axones calleux se croisent avant la formation de cette fronde (Silver et Ogawa, 1983). Chez la souris, la majorité des cellules qui compose la fronde avant la naissance sont des neurones (Shu *et al.*, 2003), mais chez l'Homme, dont la fronde sous-calleuse contient un grand nombre de glies, les origines cellulaires de cette structure sont plus complexes (Ren *et al.*, 2006).

Enfin, des neurones supplémentaires qui ont été identifiés dans le *corpus callosum* pourraient jouer un rôle dans le guidage axonal. Il s'agit d'interneurones et de cellules pyramidales. Ces neurones sont très nombreux à la naissance (environ 570) puis ils diminuent en nombre jusqu'à l'âge adulte (200). Leur répartition au sein du CC change également au cours du développement : initialement répartis de manière hétérogène, ils se

rassemblent dans le rostre près du *septum pellucidum* ou *l'indusium griseum* à l'âge adulte. Suite à ces observations (évolution du nombre et de la répartition des neurones au cours du développement), une fonction de guidage des axones au début de la période post-natale ne peut être exclue (Riederer *et al.*, 2004).

D. Reconnaissance de cible dans l'hémisphère controlatéral

Après avoir traversé la ligne médiane, les axones calleux se développent dans l'hémisphère controlatéral en direction de leur région cible, qui est généralement homotopique à leur région d'origine, puis innervent cette région. De tels processus impliquent à la fois la reconnaissance moléculaire de la cible appropriée, des mécanismes dépendant de la région et des mécanismes dépendant de l'activité qui régulent et corrigent cette reconnaissance de cible si nécessaire (Innocenti et Price, 2005).

Chez le chat et le furet, la correction des projections visuelles calleuses se fait par élagage sélectif des axones après l'ouverture des yeux. Cette correction de projection des axones calleux exige en effet une fonctionnalité des voies de la vision (Olavarria et Van Sluyters, 1995). Un élagage des projections calleuses exubérantes s'effectue aussi dans le cortex somatosensoriel (Elberger, 1993 ; Innocenti *et al.*, 2002 ; Innocenti et Price, 2005).

Cependant, on ne sait pas encore si un défaut de projection des axones calleux dans l'hémisphère controlatéral ou bien un défaut de correction de ces projections erronées peut affecter la taille du corps calleux ou bien peut contribuer à son agénésie (Innocenti *et al.*, 2002).

E. Modèles murins étudiés pour l'identification des gènes impliqués dans le développement du corps calleux

a. Rôle du récepteur au facteur de croissance des fibroblastes (*FGFR1*) dans le développement des structures gliales permettant le guidage des axones calleux

Des travaux ont montré l'importance de ces cellules gliales dans la formation du corps calleux. Tout d'abord, il faut comprendre qu'une protéine est contenue dans les cellules gliales, elle est appelée "protéine acide fibrillaire gliale" (GFAP). C'est un filament intermédiaire qui participe au maintien de l'effort cellulaire et à sa forme. Cette protéine se lie à des récepteurs de facteurs de croissance des fibroblastes (*FGFR1*) qui ont un rôle dans l'embryogénèse. Lorsque *FGFR1* est sélectivement éliminé de la glie mais pas des neurones, le corps calleux ne se forme pas. Ces études ont également montré que *FGFR1* était nécessaire pour la migration de la glie de *l'indusium griseum* ainsi que pour le développement de la glie de la fermeture éclair médiane.

Cependant, lorsque l'on invalide le gène *FGFR1* plus tôt dans le développement de l'embryon de souris, l'ensemble des structures gliales médianes de la frontière corticoseptale ne se développe pas ce qui suggère que *FGFR1* a un rôle de signalisation à plusieurs stades du développement du corps calleux (Tole *et al.*, 2006a). Un cas de mutation du gène *FGFR1* a d'ailleurs été rapporté chez un fœtus humain atteint d'AGCC (Leroy *et al.*, 2017).

b. Rôles des gènes NFIA/NFIB

Le complexe de gènes **NFI (NFIA, NFIB, NFIC, NFIX)** code pour des protéines du même nom. Les gènes **NFIA** et **NFIB** codent pour des protéines qui servent de facteurs de transcription. Ces gènes sont essentiels au développement embryonnaire et travaillent avec leur complexe de gènes pour initier la différenciation tissulaire chez le fœtus. Les gènes A et B sont localisés sur le chromosome 4 chez la souris et respectivement sur les chromosomes 1 et 9 chez l'Homme. Chez les souris inactivées pour les gènes **NFIA** et **NFIB**, notées *Nfia*^{-/-} et *Nfib*^{-/-}, l'IGG et le coin glial sont absents ou de taille très réduite et le corps calleux ne se forme pas (Shu *et al.*, 2003 ; Steele-Perkins *et al.*, 2005). Un cas d'AGCC associé à un variant pathogénique du gène **NFIB** a été recensé chez l'Homme (Rao et Goel, 2020).

c. Le gène GAP43 (Growth Associated Protein 43)

La protéine codée par ce gène a été appelée protéine de croissance ou de plasticité car elle est exprimée à des niveaux élevés dans les cônes de croissance neuronaux au cours du développement et de la régénération axonale. Il est localisé sur le chromosome 3 chez l'Homme et le chromosome 16 chez la souris. Lorsque des souris hétérozygotes **FGFR1** +/- sont inactivées par *knock-out* pour ce gène **GAP43**, on observe que les structures gliales citées précédemment se forment correctement et expriment SLIT2 mais les axones calleux échouent à traverser la ligne médiane. Cela suggère que de multiples mécanismes régulent le développement du corps calleux (Shen *et al.*, 2002 ; Tole *et al.*, 2006a).

3. Modèles murins étudiés pour l'agénésie du corps calleux et causes génétiques connues chez l'Homme

Les lignées murines 129, BALB et BTBR ont été utilisées pour étudier le développement du corps calleux (Kusek *et al.*, 2007). La souche BTBR se caractérise elle par des troubles de la communication, des interactions sociales atypiques et des comportements répétitifs. Cette lignée a été utilisée pour cartographier des locus de caractères quantitatifs (QTLs) qui affectent la taille du corps calleux.

La lignée BTBR montre une absence totale de développement du corps calleux et une commissure de l'hippocampe très réduite tandis que les lignées murines BALB et 129 montrent des degrés variables d'agénésie du corps calleux chez certains individus (Kusek *et al.*, 2007).

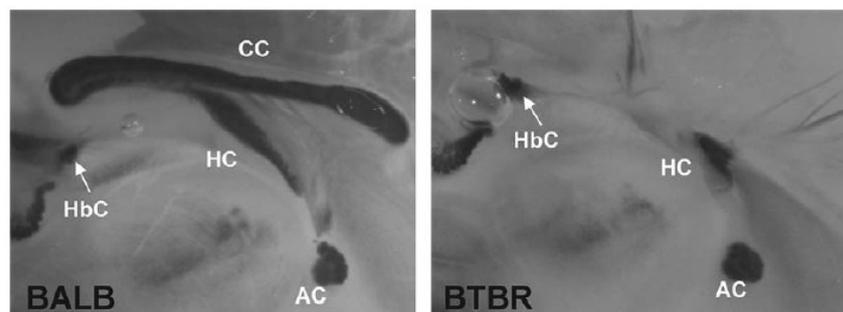
A. Difficultés de modélisations rencontrées

Les souris atteintes d'agénésie du corps calleux peuvent en effet constituer une base pour identifier les gènes pouvant être impliqués dans ce trouble chez l'Homme. Une des difficultés majeures rencontrées lors de ces recherches expérimentales est que l'inactivation de gènes déclenchant l'agénésie du corps calleux chez la souris déclenche souvent aussi des déficiences neurologiques dans d'autres localisations. Cela crée notamment des déficits dans la capsule interne qui est une épaisse lame de matière blanche située entre le thalamus et le noyau caudé d'une part et le noyau lenticulaire d'autre part. Les axones du faisceau pyramidal (axones moteurs cortico-spinaux) passent dans cette capsule interne. Par conséquent, cette inactivation de gènes conduit à la mort des sujets à la naissance dans de nombreux cas. Ces phénotypes correspondent essentiellement à des délétions de gènes qui sont peut-être trop graves pour modéliser l'agénésie du corps calleux humaine et pourraient probablement entraîner une mort embryonnaire ou périnatale chez l'Homme (Edwards *et al.*, 2014). Il existe cependant quelques lignées murines dans lesquelles l'AGCC est entièrement ou partiellement présente et pour lesquelles la durée de vie est normale. Ces lignées sont très intéressantes pour l'étude de l'AGCC. De plus, la souris est un excellent modèle pour étudier les facteurs génétiques influençant la formation du corps calleux car le développement de cette commissure est similaire chez l'homme et chez la souris (Ren *et al.*, 2006).

B. Modèles murins lignées BALB et BTBR atteintes d'agénésie du corps calleux

L'analyse génétique de Kusek *et al.*, datant de 2007 étudie un croisement entre la lignée BTBR, atteinte d'agénésie du CC et la lignée BALB, considérée comme indemne de ce trouble du développement. Parmi toutes les souris BTBR examinées (17 femelles (F), 17 mâles (M)), aucune n'avait de corps calleux (Figure 2).

Figure 2 : Vue sagittale d'encéphales de souris de souches BALB (témoin) et BTBR à 8 semaines (Kusek et al., 2007), (CC= Corps Calleux).



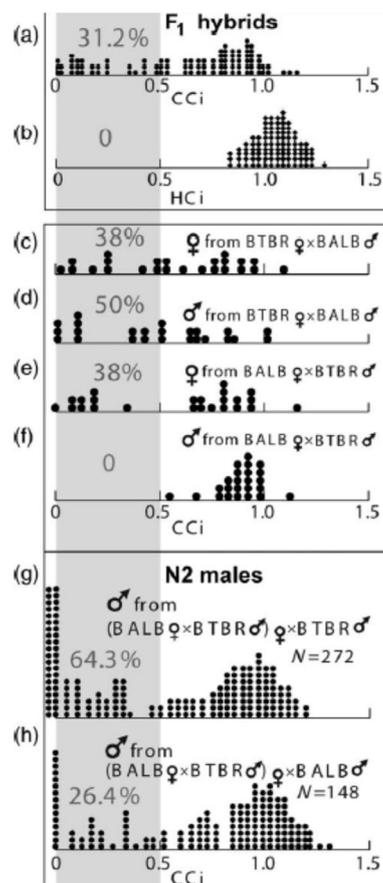
Des croisements réciproques entre des souris BTBR et BALB ont été réalisés pour déterminer si des gènes présents sur le chromosome X influençaient la taille du corps calleux. Les résultats de ces croisements montrent que la taille du corps calleux varie dans la population F1 (première génération de croisement) : 31% présentent des anomalies du

corps calleux (CC). La taille de la commissure de l'hippocampe (HC) quant à elle était normale dans 100% de la population F1.

Les descendants mâles F1 possédant un chromosome X BALB (Figure 3f) (n=24) avaient un CC normal, tandis que 38 à 50% des descendants F1 héritant d'un chromosome X BTBR présentait des anomalies du CC (Figure 3c-e) (n= 24 pour chaque groupe). Plus précisément, l'étude montre une différence significative ($P < 0,0001$) de la taille du corps calleux entre les deux groupes mâles de croisement réciproques en première génération (Figure 3d-f) mais pas de la taille du corps calleux entre les deux groupes femelles de croisement réciproques (Figure 3c-e). Cela suggère que des facteurs génétiques liés à l'X agissent sur la taille du corps calleux.

Des rétrocroisements ont ensuite été réalisés : les souris femelles F1 BALB/BTBR ont été croisées avec des mâles des deux souches parentales (mâle BALB ou mâle BTBR) pour générer une N2 (deuxième génération). Chez les souris mâles N2 (n= 420), la taille des CC variait de normale à absente. Parmi eux, les N2 mâles issus d'un croisement avec un mâle parental BTBR avaient une fréquence beaucoup plus élevée de corps calleux anormaux que ceux issus d'un croisement avec un mâle parental BALB.

Figure 3 : Répartition des tailles de corps calleux des différents croisements de souches murines (Kusek et al., 2007)

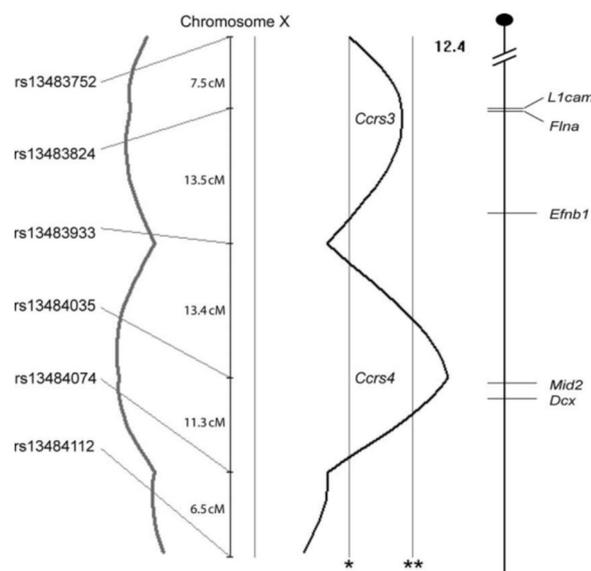


Ces croisements mettent en évidence une influence de l’X sur le développement du corps calleux. A partir de ces croisements, une analyse génétique de type étude de liaison a été réalisée, démontrant une liaison hautement significative sur la partie distale du chromosome X.

Il se trouve que deux gènes candidats dans l’agénésie du corps calleux sont présents dans ces régions : le gène **Dcx** (doublecortine) et **L1CAM** (molécule d’adhésion des cellules neurales L1) (Figure 4). Ces gènes ont précédemment été associés à des anomalies du corps calleux chez l’Homme (Gleeson *et al.*, 1998 ; Kenwick *et al.*, 2000).

Cette étude a permis d’identifier deux gènes communs entre la souris et l’Homme qui semblent impliqués dans l’agénésie du corps calleux et a permis de montrer une influence du chromosome X sur la taille du corps calleux.

Figure 4 : Etude de liaison réalisée entre des marqueurs du chromosome X et la taille du CC chez les souris de 2ème génération (Kusek *et al.*, 2007).



C. Modèle murin lignée 129 et agénésie du corps calleux

Des études ont montré qu'un des gènes connus pour être impliqué dans la schizophrénie (***Disc1***) est inactivé de manière homozygote chez toutes les souris de la lignée 129, or certaines de ces souris présentent une AGCC. Cette mutation génétique pourrait être liée de manière causale à l'AGCC chez ces animaux (Clapcote et Roder, 2006 ; Innocenti *et al.*, 2003).

D. Gène *LIM* domaine 4, facteur de transcription spécifique des neurones calleux lors de la projection

Enfin, d'autres études ont utilisé de nouveaux outils servant à étiqueter et isoler des sous ensemble fonctionnels de neurones afin d'identifier des marqueurs spécifiques de la projection des neurones calleux. Ces études ont identifié le gène ***LIM***, en particulier le domaine 4 (*Lmo4*) en tant que facteur de transcription spécifique des neurones calleux lors de la projection (Arlotta *et al.*, 2005).

Troisième partie : Agénésie du corps calleux chez les animaux, en particulier chez le chien et premiers gènes candidats

1. Principaux cas d'agénésie du corps calleux rapportés chez les animaux : chien, chat, bovin

L'agénésie du corps calleux a été décrite sporadiquement chez quelques animaux parmi lesquels des **chiens, deux chats et un bovin**. Elle a d'abord été décrite chez le Labrador Retriever, c'est une des lésions de l'axonopathie du Labrador Retriever. Elle se traduit par une ataxie et une tétraparésie. C'est une maladie rare et héréditaire due à la destruction de cellules nerveuses dans la moelle épinière et dans le cerveau. L'agénésie du corps calleux peut être présente dans certains cas (Summers *et al.*, 1995).

D'autres cas ont ensuite été décrits chez différentes races de chiens : 5 cas chez des **Staffordshire Bull Terriers** (Gonçalves *et al.*, 2014), 3 cas chez des **Schnauzers Miniatures** (Gonçalves *et al.*, 2014 ; Shimokawa Miyama *et al.*, 2009), 1 chez un Golden Retriever (Volkan *et al.*, 2020), 1 chez un chiot croisé (Cridge *et al.*, 2022), 1 chez un Bluetick Coohound (Johnson *et al.*, 2019), 1 chez un Carlin (Gonçalves *et al.*, 2014), 1 chez un Affenpinscher (Gonçalves *et al.*, 2014), 1 chez un Rottweiler (Gonçalves *et al.*, 2014), 1 chez un Border Collie (Gonçalves *et al.*, 2014), 1 chez un Terrier Tibétain (Gonçalves *et al.*, 2014) , 1 chez un Spitz Nain (Mateo, 2012) et 1 chez un Cairn Terrier (Gonçalves *et al.*, 2014). Dans l'étude de Gonçalves en 2014 portant sur différentes races, la **moyenne d'âge d'apparition des signes cliniques était de 19 mois** avec des chiens âgés de 3 à 81 mois dans l'étude et une médiane de 11 mois. Neuf des chiens étudiés ont présenté des signes cliniques associés à une agénésie du corps calleux au sein de leur première année de vie. **9 chiens étaient des femelles, 6 étaient des mâles** (Gonçalves *et al.*, 2014).

Chez le chat, seuls 2 cas ont été décrits à ce jour, en 2018 sur un **chat européen** castré de 4 ans et en 2022 sur une chatte européenne stérilisée de 2 ans (Akashi *et al.*, 2022 ; Boccanera *et al.*, 2018).

Enfin, un cas a également été rapporté chez un bovin en 2022, concernant un **broutard de 9 mois et demi de race Belted Galloway**, présenté à l'Université de médecine vétérinaire d'Hanovre (Nessler *et al.*, 2022).

2. Signes cliniques et lésions observées chez les animaux

A. Signes cliniques et lésions rapportés chez des chiens atteints d'agénésie du corps calleux

L'étude de Gonçalves (2014) est une étude rétrospective sur une cohorte de 15 chiens de races différentes diagnostiqués comme ayant une malformation intracrâniale affectant le corps calleux à l'IRM. Les cas dans lesquels l'hypogénésie du corps calleux était associée à une hydrocéphalie, une porencéphalie ou une hydranencéphalie ont été exclus afin de ne se concentrer que sur la malformation du corps calleux (Gonçalves *et al.*, 2014).

Dans cette étude portant sur une cohorte de 15 chiens de races différentes atteints d'hypogénésie du corps calleux, le symptôme prédominant était l'**hypodipsie** associée à une **hypernatrémie** (*médiane : 186 mmol/L, fourchette : 169-205 mmol/L, valeurs de référence : 143-168 mmol/L*) chez 12 chiens sur 15. Des **signes cliniques dermatologiques** ont été rapportés chez 5 chiens sur 15 (1 Rottweiler et 4 Staffordshire Bull Terrier) : une **ichtyose** et une **hyperkératose** affectant les espaces interdigités et le museau. Un **comportement anormal** a été décrit chez 4 chiens sur 15 et une marche en cercle a été rapportée sur 3 chiens sur 15 (Gonçalves *et al.*, 2014).

Lors de l'examen neurologique, 6 chiens sur 15 ne présentaient aucune anomalie, les 9 autres présentaient les anomalies suivantes : des **crises convulsives** (6/9), des **tremblements** (5/9), des **déficits proprioceptifs** (4/9), une **ataxie** (4/9), une **réponse à la menace réduite bilatéralement** (3/9), une **atténuation de la sensibilité** (4/9), une **marche en cercle des deux côtés** (2/9), un **nystagmus pathologique** (1/9) et une **tête penchée** (1/9). Des **retards dans l'apprentissage** et l'éducation ont été rapportés par plusieurs propriétaires des chiens de l'étude. L'anomalie majoritaire à l'IRM était une **agénésie totale** de la **partie rostrale du corps calleux** et une **hypogénésie de la partie caudale** chez 10 chiens sur 15. Quatre autres chiens avaient une hypoplasie et une dysplasie diffuse du corps calleux tandis qu'un seul chien avait une hypoplasie diffuse du corps calleux.

D'autres anomalies ont été rapportées à l'IRM : Le septum pellucidum et le fornix n'ont pu être identifiés que chez 2 chiens. Un **développement cortical anormal avec fusion des lobes frontaux ventraux, du gyrus cingulaire** et d'une partie du diencephale dans 14 cas ; ceci était associé à la perte des structures normales dans la région rostrale du troisième ventricule. Chez 7 chiens, une **dilatation de la cavité pinéale** ou un **diverticule arachnoïdien** ont été suspectés. Enfin, des malformations de type **Chiari** (cervelet qui s'engage dans le trou occipital) ont été vues chez 3 chiens (Gonçalves *et al.*, 2014).

En comparaison avec cette étude, on peut citer plusieurs cas isolés :

- Le cas d'un Golden Retriever mâle de 40 jours chez qui aucun symptôme n'avait été rapporté avant la mort (possiblement dû à un défaut d'observation) et chez qui la malformation du corps calleux concernait majoritairement la partie caudale (agénésie totale) même si une hypogénésie du genou et du corps étaient notés. Le cortex de ce chiot était aplati et fusionné au corps calleux et une lissencéphalie était rapportée. Une analyse histologique a été effectuée sur des coupes d'encéphale et aucune trace d'inflammation n'a été mise en évidence (Volkan *et al.*, 2020).
- Un Loulou de Poméranie mâle de 10 mois chez qui une démarche hypermétrique, une absence bilatérale de réponse à la menace sans déficience visuelle et une atténuation de la sensibilité ont été observés à l'examen neurologique. La malformation du corps calleux dans ce cas était une agénésie du splénium du corps calleux (partie caudale) associée à un diverticule du 3^{ème} ventricule et à une non-adhésion interthalamique (Mateo, 2012).
- Un Bluetick Coonhound mâle de 9 mois présentant une hypernatrémie grave, une déshydratation, une léthargie, une hyperkératose du nez, un jetage nasal, un nystagmus, des tremblements de la tête, une marche en cercle lors des phases d'excitation, un retard de croissance et un retard d'apprentissage. La lésion majeure du corps calleux était rostrale avec une agénésie du rostrum, du genou et du corps sans autre anomalie associée (Johnson *et al.*, 2019).
- Une femelle Schnauzer nain de 6 mois présentant un retard de croissance, une léthargie, une dysorexie, une hypodipsie, des épisodes de diarrhée et vomissements ainsi qu'une hypernatrémie. Aucun symptôme nerveux ni comportemental n'a été rapporté. L'IRM rapporte une agénésie du genou et du corps dans le corps calleux associée à d'autres anomalies telles qu'une non adhésion interthalamique et un diverticule du 3^{ème} ventricule (Shimokawa Miyama *et al.*, 2009).
- Un chiot femelle entière croisée de 3 mois présentant une ataxie depuis 1 jour, des troubles gastro-intestinaux évoluant depuis 1 semaine. Lors de l'examen neurologique, elle présente une ventroflexion cervicale, un bruxisme, une poussée au mur et des tremblements lors de phases ambulatoires. Une hypernatrémie est révélée à 202 mmol/L (IR : 139-151 mmol/L). Lors de l'examen IRM, une agénésie de la portion rostrale et une hypogénésie de la portion caudale du corps calleux sont décrits. Associés à cela, on note l'absence du septum pellucidum, une malformation du gyrus cingulaire et une fusion de la portion ventrale des lobes frontaux. Une analyse du liquide cérébro-spinal révèle une augmentation des protéines et une légère pléiocytose lymphocytaire et macrophagique (Cridge *et al.*, 2022).

B. Signes cliniques et lésions rapportés chez deux chats atteints d'agénésie du corps calleux

Deux cas d'hypogénésie du corps calleux chez le chat ont été rapportés dans la littérature :

Une chatte européenne stérilisée de 2 ans présentée pour une perte de poids, une déshydratation, des épisodes de syncope/ crises convulsives, une adipsie et une hypernatrémie (217 mmol/L, IR = [155-165 mmol/L]). A l'IRM, une agénésie de la partie rostrale du corps calleux est observée, associée à une agénésie du fornix et du septum pellucidum ainsi qu'à la présence d'un seul ventricule latéral fusionné (Akashi *et al.*, 2022).

Un chat européen mâle castré de 4 ans présenté pour des crises tonico-cloniques évoluant depuis 48h, aucun autre symptôme n'est rapporté. A l'IRM, on observe une agénésie diffuse du corps calleux associée à une hydrocéphalie et un diverticule d'un ventricule (Boccanera *et al.*, 2018).

C. Signes cliniques et lésions rapportés chez un bovin atteint d'agénésie du corps calleux

Un seul cas d'agénésie du corps calleux a été rapporté chez les bovins :

Un broutard de race Belted Galloway âgé de 9 mois et demi présenté pour une cachexie, une adipsie et une déshydratation modérée de 5 à 8%. A l'examen neurologique, une marche compulsive, un déficit de proprioception et une ataxie surtout sur les membres pelviens et une réponse à la menace diminuée bilatéralement ont été notés. Une hypernatrémie prononcée est mise en évidence à 183 mmol/L (IR= 135-145 mmol/L). A l'examen IRM, une hypogénésie diffuse du corps calleux, associée à une absence du septum pellucidum, un ventricule latéral élargi et un noyau caudé de taille diminuée ont été décelés (Nessler *et al.*, 2022).

Les signes cliniques observés chez les animaux domestiques atteints d'hypogénésie du corps calleux sont assez différents de ceux observés en médecine humaine. Cinq cas d'agénésie du corps calleux associés à une adipsie hypernatrémique ont été rapportés chez l'Homme (Komatsu *et al.*, 2001).

3. Diagnostic différentiel d'une agénésie du corps calleux en médecine vétérinaire

Le symptôme majeur lors d'hypogénésie du corps calleux semble être, à la fois chez les chiens, les chats et les bovins, l'adipsie entraînant une hypernatrémie prononcée. De ce fait, le diagnostic différentiel de l'hypogénésie du corps calleux comprend toutes les maladies entraînant une hypernatrémie et des troubles de la prise de boisson.

A. Rappel sur la physiopathologie de la régulation de la prise de boisson

La nécessité de boire dépend de deux types de signaux : l'hypovolémie (baisse du volume sanguin) et l'hypertonie (augmentation de la concentration des solutés dans le sang).

En effet, si l'organisme ne contient pas assez d'eau, la concentration en sodium et l'osmolalité augmentent. La diminution du volume sanguin entraîne une diminution de la pression sanguine, une hypovolémie et une hypotension s'installent. Des barorécepteurs dans les reins détectent alors cette hypotension et produisent en réponse une première hormone : la rénine. La rénine convertit l'angiotensine I en angiotensine II qui a pour effet une vasoconstriction et une tachycardie ce qui permet de faire remonter la pression artérielle (Bellier, 2021).

Dans un cerveau physiologique, les osmorécepteurs présents dans le diencephale vont détecter cette augmentation de sodium et d'angiotensine II dans le sang. Ces osmorécepteurs sont localisés dans la lamina terminale en dehors de la barrière hémato-encéphalique. La détection de l'angiotensine II par les osmorécepteurs provoque alors l'activation des neurones de l'organe subfornical. C'est eux qui vont activer le thalamus qui produit l'ADH (hormone anti diurétique) et qui stimule les centres de la soif dans le cerveau. L'ADH va elle avoir pour effet une réabsorption de l'urine par les reins ce qui va générer une diminution du volume d'urine produite, une augmentation de la densité urinaire et une dilution du plasma sanguin. Le gyrus cingulaire au-dessus du corps calleux serait impliqué dans les centres de la soif (Leib *et al.*, 2016).

B. Diagnostic différentiel de l'agénésie du corps calleux chez le chien et le chat

- Diabète insipide :

Cette affection est rare, elle est due à un trouble de la régulation du métabolisme de l'eau. Le diabète insipide peut être central (=hypophysaire) ou bien rénal. Dans le premier cas il s'agit d'un déficit partiel ou total de la sécrétion d'ADH, dans le second cas il s'agit d'une perte de sensibilité partielle ou totale du rein vis-à-vis de l'ADH. Cela conduit à une hypernatrémie malgré une polyurie-polydipsie, une déshydratation, des troubles neurologiques et une nocturie (Hébert et Bulliot, 2019).

- Insuffisance rénale

- Pertes de fluides par vomissements, diarrhées

- Intoxication au sel

- Perfusion avec un hypertonique salé
- Hyperaldostéronisme
- Forte fièvre
- Privation en eau

C. Diagnostic différentiel de l'agénésie du corps calleux chez les bovins

La particularité des ruminants dans la régulation de la volémie et la natrémie est la présence de jonctions serrées dans le rumen ainsi que des canaux transporteurs actifs qui régulent le passage dans le sang d'eau et de sodium et qui permettent un gradient osmotique élevé entre le rumen et le sang. Le rumen peut alors contenir jusqu'à 49% du volume de fluide total de l'organisme cela permet de compenser le déficit en eau à court terme. De plus, des mécanismes indépendants de l'ADH permettent de produire une salive en quantité diminuée mais plus concentrée en sodium afin de rétablir une natrémie. De ce fait, l'hypernatrémie est rare chez les bovins. On citera quand même quelques exemples, lorsque ce mécanisme ne réussit pas à contrebalancer l'hypernatrémie (Ravary-Plumioen *et al.*, 2016) :

- Intoxication au sel
- Perfusion avec un hypertonique salé
- Insuffisance rénale
- Diabète insipide central ou néphrogénique
- Privation en eau

4. Examens complémentaires permettant le diagnostic : IRM, tractographie et histologie

A. Principes des différents outils d'imagerie diagnostique de l'agénésie du corps calleux

a. Principe de l'IRM

L'IRM est une technique d'imagerie sectionnelle tridimensionnelle multiplan et multi contraste qui utilise un champ magnétique intense : c'est une technique d'imagerie non irradiante. On l'appelle multicontraste car le tissu change d'aspect en fonction des coupes et des images que l'on acquiert. C'est la seule imagerie qui est multicontraste.

On utilise un champ magnétique créé par un aimant. L'IRM utilise les mouvements des molécules au sein des tissus suite à une excitation. Les protons sont présents en grande quantité dans l'eau et les tissus gras. On en trouve peu dans les os, l'os va donc apparaître en noir.

Il existe 3 types de contrastes usuels : T1, T2 et la densité de protons.

En T1, le signal des liquides est faible : ils vont être sombres, gris moyen-foncé à noir. T1 est nommé contraste anatomique. En T1 on identifie très bien les lésions osseuses.

En T2, le signal des liquides est élevé : ils apparaissent blancs. T2 est nommé contraste pathologique car les affections nerveuses impliquent majoritairement une augmentation du contenu liquidien. En T2, on identifie bien les anomalies de type inflammation, œdème, nécrose et tumeur.

La densité de protons (DP) est un contraste intermédiaire entre T1 et T2, il est peu utilisé.

Un autre paramètre de l'IRM peut varier, il s'agit de la séquence : chaque séquence est une subtile combinaison d'ondes de radiofréquence et de gradients. Les objectifs à atteindre pour une séquence, quelle qu'elle soit, sont de favoriser le signal de tel ou tel tissu (contraste), le plus rapidement possible (vitesse), tout en limitant les artéfacts et sans altérer le rapport signal / bruit.

Une des séquences fréquemment utilisées en imagerie cérébrale est la séquence FLAIR (« Fluid Attenuated Inversion Recovery »). Cette séquence est basée sur la technique d'inversion-récupération (TI=1900-2000ms). Le signal provenant du liquide céphalo-rachidien (LCR) est supprimé et un long temps d'écho (TE) est utilisé afin de donner à cette séquence une forte pondération T2. Cette séquence améliore la détection des lésions du parenchyme cérébral, particulièrement celles qui sont localisées à l'interface parenchyme cérébral-LCS (Audigié, 2021).

b. Principe de la tractographie

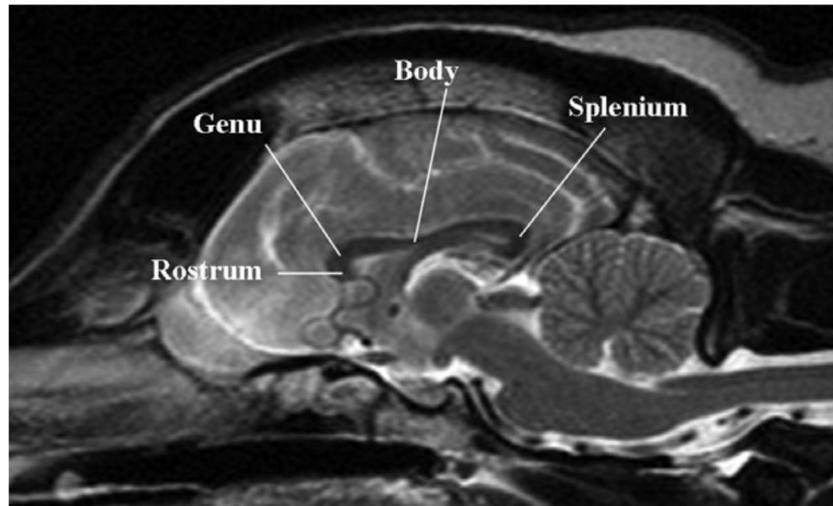
L'imagerie en tenseur de diffusion est une technique d'IRM qui permet la cartographie *in vivo* de la microstructure et de l'organisation des tissus. Elle offre la possibilité de détecter et de quantifier des anomalies de la substance blanche non visibles en imagerie conventionnelle dans des maladies cérébrales variées. Il y a un code coloré qui correspond aux déplacements des fibres sur les axes de l'image en 3 dimensions: ce qui est en rouge correspond à l'axe X (soit les déplacements latéraux), en vert il s'agit de l'axe Y (déplacements en profondeur: d'avant en arrière) et le bleu correspond à l'axe Z (déplacements sur la hauteur) (Clarisse, 2008).

B. Utilisation de l'IRM dans le diagnostic de l'AGCC chez le chien

L'étude rétrospective de Goncalves (2014) se base sur une cohorte de 15 chiens atteints d'une malformation du corps calleux diagnostiquée par IRM. Les cas dans lesquels l'agénésie ou l'hypogénésie du corps calleux était associée à une hydrocéphalie, une porencéphalie ou à l'hydranencéphalie ont été exclus. Les examens d'imagerie par résonance magnétique comprenaient les séquences suivantes : images pondérées en T2 (Figures 5 et 6), séquence FLAIR, images pondérées en T1 et images pré et post injection de produit de contraste (injection intraveineuse de 0,1 mmol/kg de gadopentétate diméglumine). Toutes les images sont présentées dans les plans transversaux, sagittaux et dorsaux. Elles ont toutes été analysées dans le but de déterminer le degré d'anomalie du

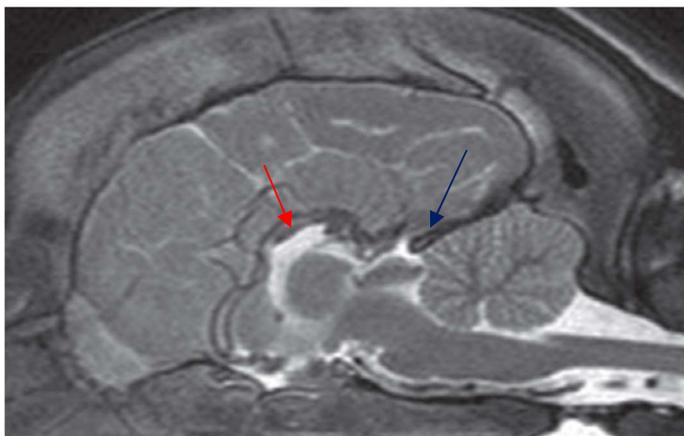
corps calleux (agénésie, hypoplasie, dysplasie ou les trois) et la présence ou le type de troubles associés à ces malformations.

Figure 5 : Image IRM pondérée en T2 d'un corps calleux normal (coupe sagittale) (Goncalves *et al.*, 2014).



Sur la cohorte de 15 chiens, l'IRM a révélé que 10 chiens avaient une agénésie de la partie rostrale du corps calleux et une hypoplasie de la partie caudale, 4 chiens présentaient une hypoplasie et une dysplasie diffuse du corps calleux et 1 chien avait une hypoplasie diffuse sans dysplasie du corps calleux. Le septum pellucidum et le fornix n'ont pu être identifiés que chez deux chiens. Dans 14 cas, il y avait une anomalie du développement cortical associée : on observe une fusion des lobes frontaux ventraux, du gyrus cingulaire et d'une partie du diencephale, associé à la perte des structures normales dans la région rostrale du 3^{ème} ventricule. Une hyper intensité focale circulaire de type T2 a été détectée chez 7 chiens sur 15, située dorsalement au mésencéphale. Cela est compatible avec une dilatation de la glande pinéale ou un diverticule arachnoïdien. Une malformation de Chiari (hernie dans le foramen magnum de plus de 5 mm) a été rapportée chez 3 chiens de la cohorte (Gonçalves *et al.*, 2014).

Figure 6 : Images IRM pondérées en T2 d'encéphales de différents chiens atteints d'hypogénésie du corps calleux (Goncalves et al., 2014).



Coupe médio-sagittale, image IRM pondérée en T2 :

Chiot Rottweiler de 3 mois avec une agénésie de la partie rostrale du corps calleux (flèche rouge) et une hypoplasie de la partie caudale (flèche bleue).



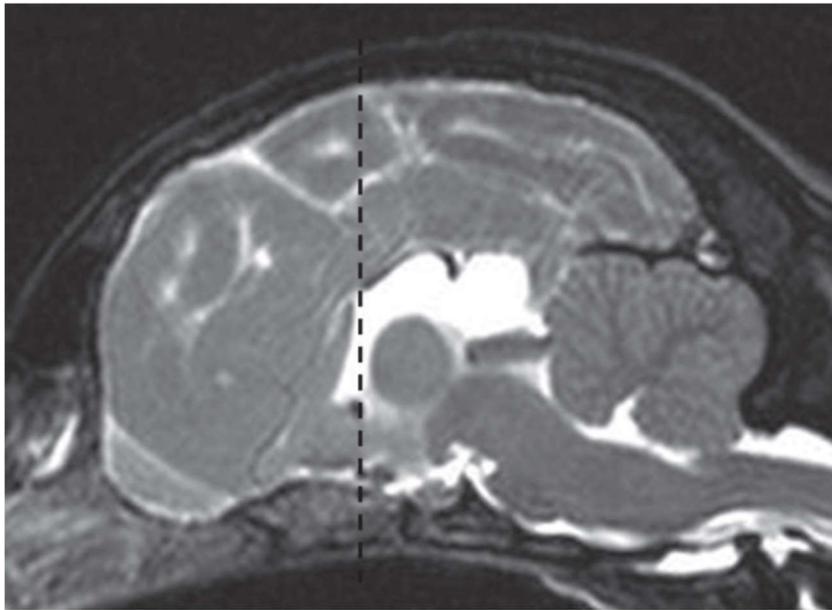
Coupe médio-sagittale, image IRM pondérée en T2 :

Chien Carlin de 18 mois avec une hypoplasie et une dysplasie diffuse du corps calleux (cercle vert).



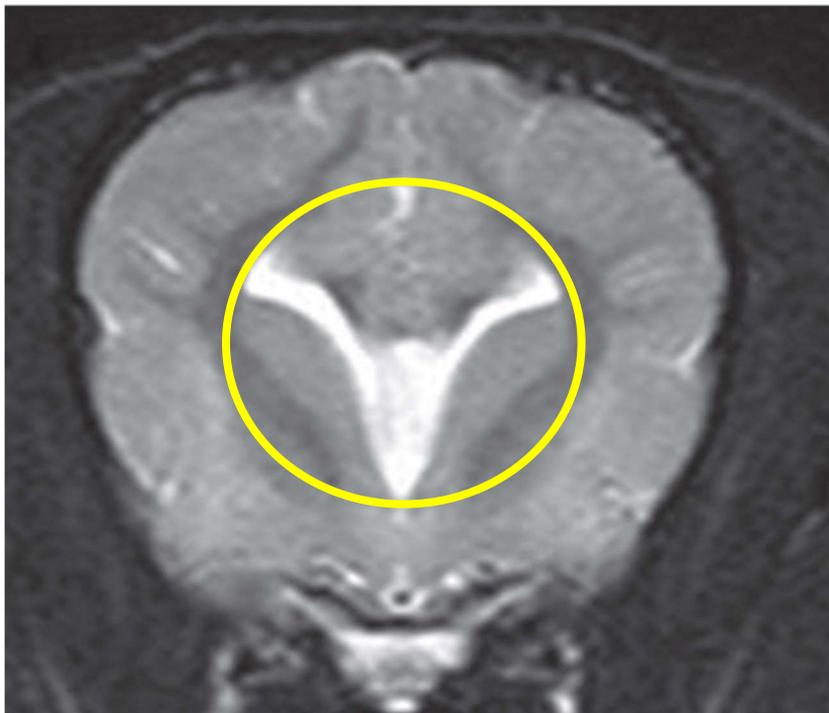
Coupe médio-sagittale, image IRM pondérée en T2 :

Chien Border Collie de 3 ans et demi avec une hypoplasie diffuse du corps calleux (cercle orange).



Coupes médo-sagittale et transverse, image IRM pondérée en T2 :

Chiot Schnauzer croisé de 7 mois atteint d'une hypoplasie diffuse du corps calleux associé à d'autres malformations corticales : fusion du gyrus cingulaire avec les ventricules latéraux et les lobes ventraux frontaux.



Sur la coupe transverse, les ventricules latéraux apparaissent en « ailes de chauve-souris » ce qui est typique lors d'hypogénésie diffuse ou focale du corps calleux (cercle jaune).



Coupe médo-sagittale, image IRM pondérée en T2 :

Chiot Schnauzer de 3 mois atteint d'une agénésie du corps calleux accompagné d'une maladie de Chiari (hernie cérébelleuse de plus de 5 mm dans le foramen magnum) (flèche violette).

C. Apport de la tractographie dans l'étude de l'agénésie du corps calleux chez le chien

L'étude de Johnson *et al.* (2019) a permis de comprendre la pathophysiologie embryologique de l'agénésie du corps calleux chez le chien. En effet, la tractographie permet de localiser l'emplacement exact des différentes voies neuronales de la substance blanche. Cela permet aussi d'identifier avec précision les altérations du corps calleux et la relation de cette malformation avec les différentes structures de substance blanche autour.

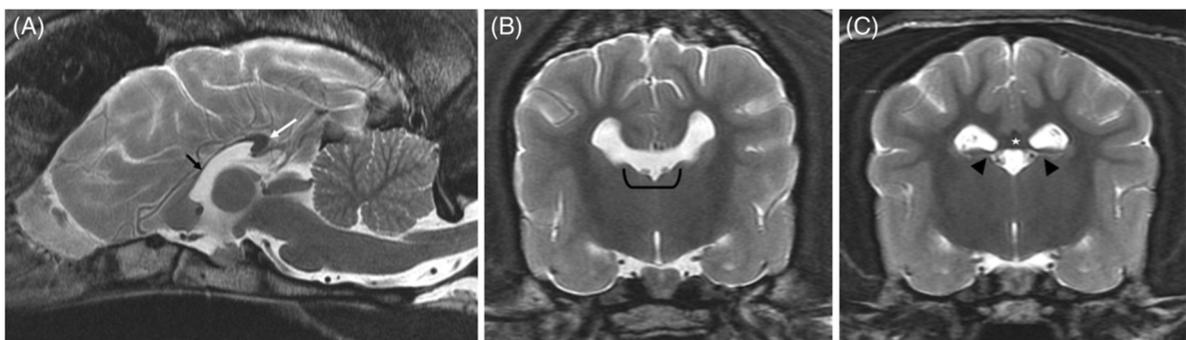
En médecine humaine, il existe deux types de physiopathologies embryologiques décrites lors d'agénésie du corps calleux :

- Les axones sont formés mais ne parviennent pas à passer d'un hémisphère cérébral à l'autre en raison de l'absence de la plaque commissurale, ces axones s'étendent alors en direction rostro-caudale et forment les faisceaux de Probst.
- Les axones ne sont pas formés, les faisceaux de Probst ne sont pas visualisés.

Dans les précédentes études concernant l'agénésie du corps calleux chez les chiens (Gonçalves *et al.*, 2014), les faisceaux de Probst n'ont jamais été décrits.

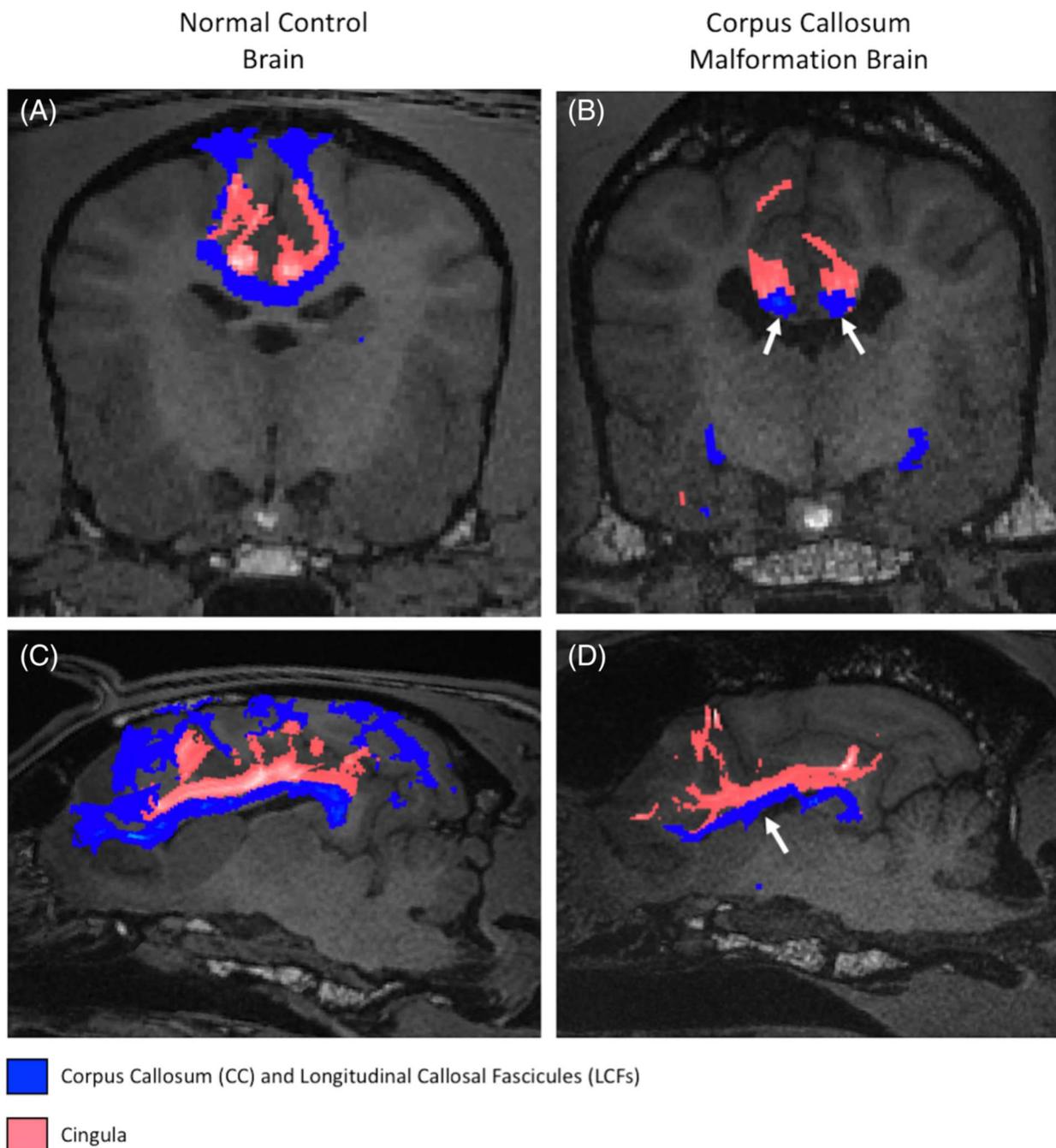
L'étude de Johnson *et al.* (2019) compare les images en IRM simple (Figures 7 et 8) et en tractographie (Figure 9) d'un chien *Bluetick Coonhound* de 9 mois diagnostiqué avec une agénésie du corps calleux (malade) et d'une chienne Beagle de 4 ans sans malformation du corps calleux (sain) :

Figure 7 : Comparaison à travers des images IRM pondérées en T2 et sous différentes coupes d'un encéphale de chien sain et d'un encéphale de chien atteint d'agénésie du corps calleux (Johnson *et al.*, 2019).



- (A) Coupe médio-sagittale, image IRM pondérée en T2 du chien malade : on observe une seule portion du corps calleux encore présent, le splénium (flèche blanche). Le fornix (flèche noire) est hypoplasique.
- (B) Coupe transverse, image IRM pondérée en T2 du chien malade : on observe une connexion entre le 3^{ème} ventricule et les ventricules latéraux (crochet noir)
- (C) Coupe transverse, image IRM pondérée en T2 du chien sain : on observe le corps calleux (astérisque blanche) et la séparation des différents ventricules (têtes de flèches noires)

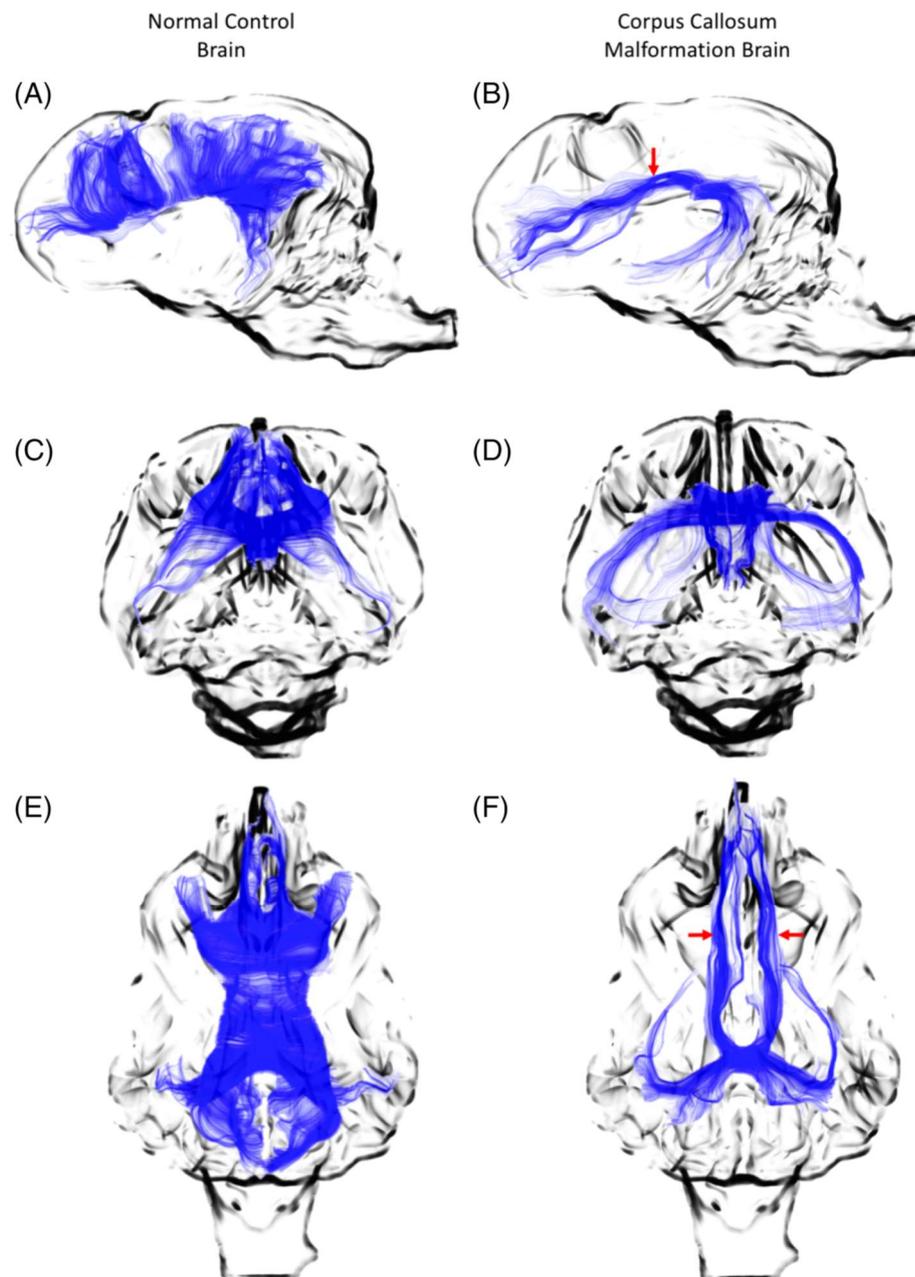
Figure 8 : Images IRM pondérées en T1 : comparaison du gyrus cingulaire, du corps calleux et des faisceaux neuronaux longitudinaux chez un chien sain et un chien malade (Johnson *et al.*, 2019).



Coupes transverses (A et B) et para-sagittales (C et D), images IRM 3D pondérées en T1, haute résolution.

- (A) et (C) : Chien sain, morphologie normale du corps calleux en relation avec le gyrus cingulaire (cingula).
- (B) et (D) : Chien malade, gyrus cingulaire plus étendu, malformation du corps calleux avec des faisceaux neuronaux longitudinaux (flèche blanche) correspondant aux faisceaux de Probst.

Figure 9 : Images par tractographie IRM : comparaison du trajet des axones de la substance blanche chez un chien sain et un chien malade (Johnson et al., 2019).



Images tridimensionnelles du corps calleux (bleu) obtenues par tractographie IRM en coupes sagittales (A et B), transverses (C et D) et dorsales (E et F).

(A), (C), (E) : Corps calleux du chien sain.

(B), (D), (F) : Corps calleux du chien malade. Les axones de la substance blanche ne se croisent qu'au niveau du splénium, ils forment davantage des faisceaux longitudinaux orientés rostro-caudalement. Cela coïncide avec la présence de faisceaux de Probst (flèches rouges).

On observe qu'une malformation du corps calleux s'accompagne également d'autres anomalies de répartition des fibres neuronales dans les territoires cérébraux. D'après la figure 8, on observe que la région du gyrus cingulaire est plus élargie chez le chien malade, cela s'accompagne d'une augmentation du nombre de tractus neuronaux dans cette région (7394 dans le gyrus cingulaire droit du chien malade contre 2525 dans celui du chien sain). A l'inverse, le fornix était beaucoup plus petit chez le chien atteint que chez le chien sain, cela s'accompagne d'une forte diminution des tractus neuronaux dans cette région (119 pour le chien malade contre 3565 pour le chien sain). Enfin, le nombre de tractus neuronaux (Tableau 1) dans le corps calleux du chien atteint est significativement inférieur à celui du chien sain (4184 pour le chien atteint contre 18770 pour le chien sain). Les autres parcelles cérébrales sont comparables (Johnson *et al.*, 2019).

Tableau 1 : Comparaison du nombre de tractus et répartition de ces tractus chez un chien sain et un chien atteint d'une malformation du corps calleux (Johnson *et al.*, 2019).

	Corpus callosum malformation		Control	
	Tract number	Ratio to whole brain	Tract number	Ratio to whole brain
Whole brain	24514	NA	27014	NA
R Cingulum	7394	0.302	2525	0.093
L Cingulum	6564	0.268	2628	0.097
R LF	481	0.020	520	0.019
L LF	323	0.013	406	0.015
R FOF	1787	0.073	2027	0.075
L FOF	4201	0.171	1799	0.067
R CR	8375	0.342	6205	0.230
L CR	8649	0.353	5234	0.194
Fornix	119	0.005	3565	0.132
CC	4184	0.171	18770	0.695

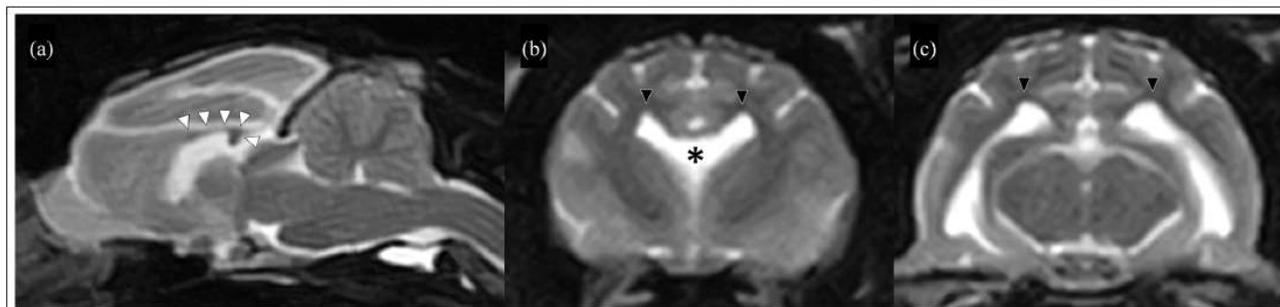
L'ensemble de cette étude apporte de nouvelles connaissances sur la pathophysiologie embryologique de la malformation du corps calleux chez le chien : les axones sont présents mais ne peuvent pas rejoindre les deux hémisphères cérébraux en raison de l'absence de la plaque commissurale. De ce fait, les axones s'étendent rostro- caudalement et forment les faisceaux de Probst. La tractographie permet aussi d'identifier d'autres anomalies de la substance blanche autour du corps calleux incluant notamment le gyrus cingulaire et le fornix ce qui suggère que l'adipsie observée dans les cas d'agénésie du corps calleux chez le chien est davantage en lien avec une modification des voies neuronales de la soif au niveau du 3^{ème} ventricule ou du cortex cingulaire qu'au niveau de l'hypothalamus comme cela est suggéré dans la littérature en médecine humaine (Komatsu, 2002).

De plus, il est rapporté en médecine humaine que lors d'une sensation de soif, le gyrus cingulaire est activé (Leib *et al.*, 2016). L'adipsie observée lors d'agénésie du corps calleux chez le chien pourrait donc être en lien avec l'anomalie du gyrus cingulaire observée dans plusieurs cas.

D. Images IRM d'un cas rapporté dans l'espèce féline

Deux cas d'hypogénésie du corps calleux ont été rapportés dans l'espèce féline. Une IRM a été pratiquée (Figure 10) sur l'un des deux chats, les résultats sont les suivants (Akashi *et al.*, 2022) :

Figure 10 : Images IRM pondérées en T2 d'un encéphale de chat atteint d'hypogénésie du corps calleux (Akashi *et al.*, 2022).



Coupes sagittale(a) et transverses (b, c), images IRM pondérées en T2 chez une chatte européenne de 2 ans : Les flèches blanches soulignent la partie dorsale et caudale du corps calleux, l'astérisque souligne la fusion des ventricules latéraux.

Les images IRM révèlent une absence de la partie rostrale du corps calleux (corps et genou), le fornix et le septum pellucidum sont aussi absents ce qui engendre une fusion des ventricules latéraux. Dans ce cas, l'hypogénésie du corps calleux s'accompagne d'autres malformations : les bulbes olfactifs sont hypoplasiques, les parties rostroventrales du néocortex frontal sont aussi fusionnées mais les gyri cingulaires sont bien séparés, ceci met en évidence une holoprosencéphalie accompagnant l'agénésie du corps calleux.

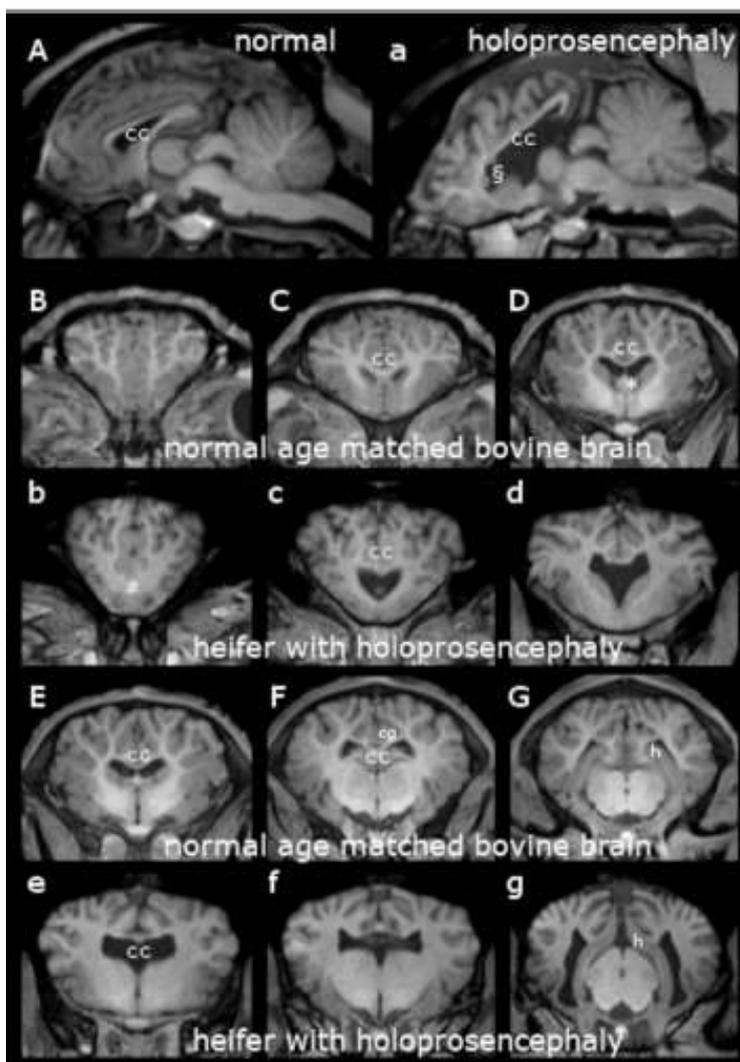
Il y a des éléments communs entre les images IRM du chat malade de l'étude et des images IRM des chiens malades issues des autres études : dans les deux cas on observe une

hypogénésie de la partie rostrale du corps calleux et ceci s'accompagne d'autres malformations telles que la fusion des ventricules latéraux décrite dans les deux espèces.

E. Images IRM d'un cas rapporté dans l'espèce bovine

Un cas décrit chez un bovin mâle de 9 mois et demi, de race Galloway d'adipsie associée à une agénésie du corps calleux et à une holoprosencéphalie a été décrit en 2022 (Nessler *et al.*, 2022). Des images IRM ont pu être obtenues post-mortem (Figure 11), elles ont pu être comparées avec des images IRM d'un cerveau de bovin sain :

Figure 11 : Images IRM pondérées en T1 : Comparaison d'un encéphale de bovin sain et d'un encéphale de bovin atteint d'hypogénésie du corps calleux (Nessler *et al.*, 2022).



Coupes sagittales (A, a) et transverses (B, b, C, c, D, d, E, e, F, f, G, g, H, h) d'images IRM pondérées en T1.

Les images a, b, c, d, e, f, g sont obtenues chez le bovin mâle de race Galloway, âgé de 9 mois et demi. Les images A, B, C, D, E, F, G sont celles obtenues chez un bovin sain de même âge.

Chez l'animal malade, on observe une séparation incomplète des deux hémisphères cérébraux au niveau des lobes frontaux (b, #), la diminution de gyrification du cortex cérébral engendrant une absence de gyrus cingulaire (« cg », F), l'absence de septum pellucidum (« * », D) ainsi qu'un corps calleux déformé et de plus petite épaisseur (cc, E). La coupe transverse C passe par le genou du corps calleux, on observe que cette partie est fortement diminuée chez le bovin malade.

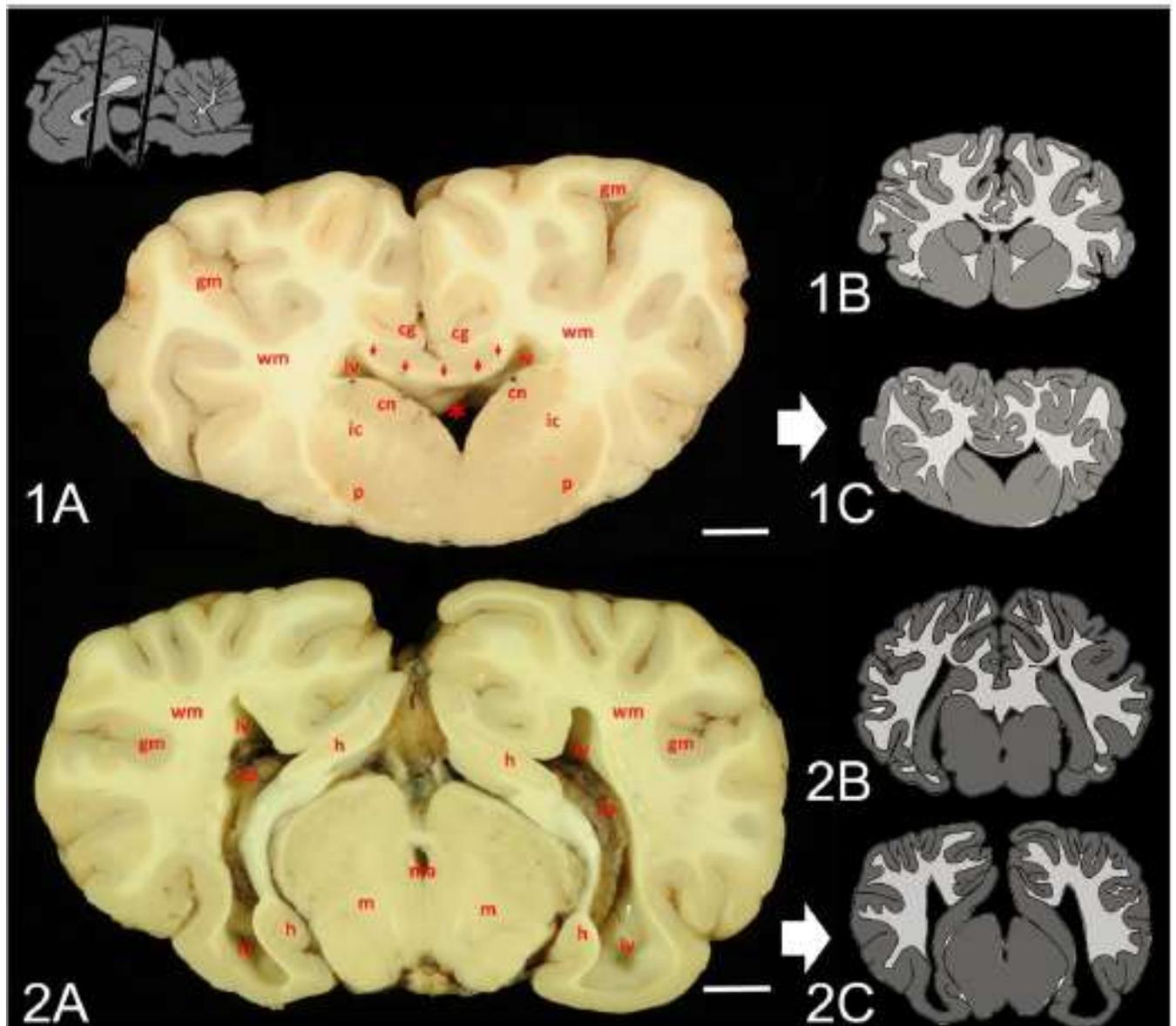
De plus chez ce bovin malade, la queue de l'hippocampe semble déviée dorsalement dans le sulcus du corps calleux (h, g) et les ventricules latéraux ainsi que le 3^{ème} ventricule sont élargis (Nessler *et al.*, 2022).

Comme chez le chien ou le chat, c'est la partie rostrale du corps calleux qui semble touchée en majorité, l'hypoplasie de celui-ci s'accompagne aussi de malformations au niveau des ventricules latéraux et du 3^{ème} ventricule ainsi qu'un défaut de gyrification atteignant notamment le gyrus cingulaire comme chez le chien. Cependant d'autres malformations s'ajoutent chez ce bovin, notamment au niveau de l'hippocampe. L'hypogénésie du corps calleux s'accompagne d'une holoprosencéphalie comme dans le cas décrit chez le chat.

F. Apports de l'autopsie et de l'histologie dans le diagnostic d'agénésie du corps calleux

Une autopsie (Figure 12) a pu être réalisée dans l'étude du bovin atteint d'agénésie du corps calleux (Nessler *et al.* 2022) :

Figure 12 : Encéphale de bovin atteint d'hypogénésie du corps calleux après autopsie et comparaison schématique avec un encéphale de bovin sain (Nessler *et al.*, 2022).



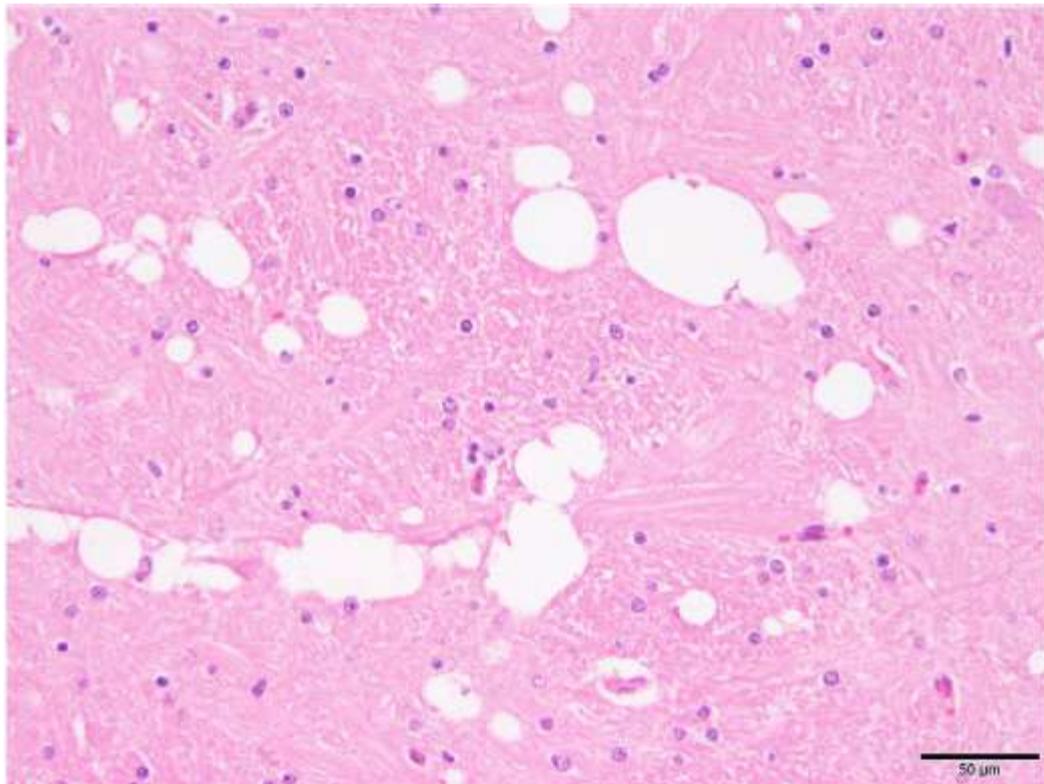
Sur la section 1A (passant par le pallidum), en comparant avec l'image schématique d'un encéphale sain (1B) on observe sur les coupes nécropsiques une diminution de taille du

corps calleux (flèches rouges), une diminution de taille des corps nucléés (cn) et une absence du septum pellucidum (astérisque). Sur la section 2A (passant par le corps latéral géniculé, on observe une dilatation anormale des ventricules latéraux (lv).

Ces images nécropsiques concordent avec les images obtenues en IRM et permettent notamment d'apprécier les lésions anatomiques du corps calleux.

Un examen histologique (Figure 13) a été réalisé sur une des coupes :

Figure 13 : Coupe histologique d'un encéphale de bovin atteint d'hypogénésie du corps calleux (Nessler *et al.*, 2022).



Coupe histologique avec coloration au HES d'une des coupes réalisées chez le bovin atteint d'hypogénésie du corps calleux (x 400)

On observe une vacuolisation du neuroparenchyme sans autre anomalie rapportée.

Une autre étude rapporte des images nécropsiques (Figure 14) d'un cas d'agénésie du corps calleux chez le chien (Volkan *et al.*, 2020). Cette étude rapporte le cas d'un chiot Golden Retriever de 40 jours mort subitement après une détérioration très rapide de l'état général.

La nécropsie rapporte entre autres une séparation totale des hémisphères cérébraux avec dans l'hémisphère gauche une absence du splénium du corps calleux et une hypoplasie du corps, du genou et du rostrum du corps calleux alors qu'il est normalement formé dans l'hémisphère droit. De l'œdème est présent au-dessus du corps calleux de l'hémisphère gauche. D'autres malformations cérébrales sont relevées telles qu'une complète séparation

entre le vermis du cervelet et le reste du cervelet. Les seules jonctions entre les deux hémisphères cérébraux se trouvent au niveau du pont.

Figure 14 : Encéphale de chiot atteint d'hypogénésie du corps calleux (Volkan *et al.*, 2020).

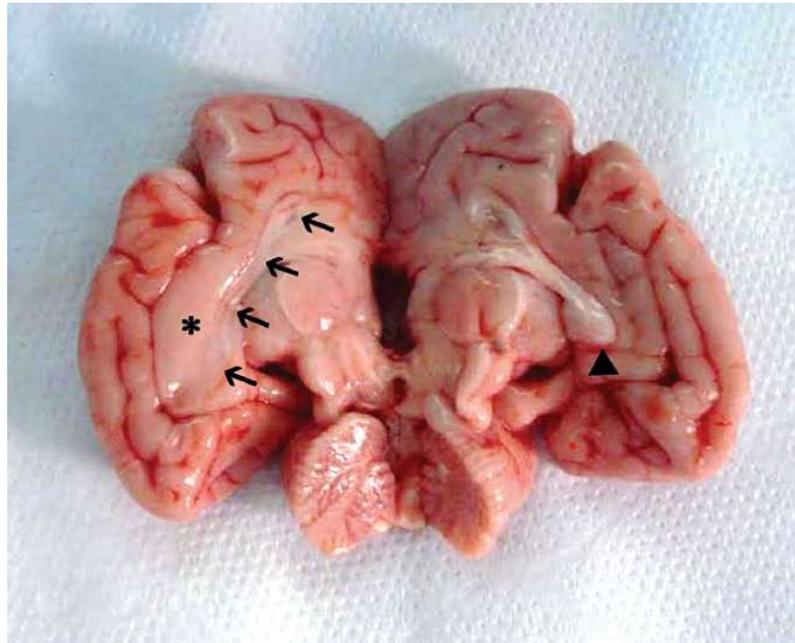


Image macroscopique de l'encéphale du chiot Golden Retriever de 40 jours atteint d'hypogénésie du corps calleux

Les flèches représentent les différentes régions du corps calleux de l'hémisphère gauche hypoplasée, la tête de flèche représente le splénium (totalement absent dans l'hémisphère gauche mais présent tout comme le reste des régions dans l'hémisphère droit). L'astérisque représente une zone d'œdème cérébral.

Un examen histologique a été réalisé sur l'encéphale du chiot : aucune inflammation n'a été mise en évidence, le corps calleux ne montre aucune lésion microscopique.

Cette étude a permis d'exclure un processus inflammatoire à l'origine de l'hypogénésie du corps calleux.

Chacune des deux études rapporte une absence de lésion microscopique visible au niveau de ce dernier.

5. Traitements proposés et pronostic de la maladie

Dans l'étude rétrospective de Goncalves (Goncalves et al. 2014), sur 15 chiens atteints d'hypogénésie du corps calleux, les signes cliniques prépondérants s'avéraient être l'**adipsie** associée à une **hypernatrémie chronique** (12 cas sur 15), des **convulsions** (6 cas sur 15), de l'**hyperkératose associée à de l'ichthyose** (5 cas sur 15) et des **troubles du comportement** (4 cas sur 15).

De ce fait, le traitement proposé consistait en une alimentation enrichie en eau à long terme et de la fluidothérapie lors de périodes d'hypernatrémie. Un chien de l'étude a bénéficié d'une sonde nasogastrique à vie afin de directement contrôler sa prise de boisson quotidienne. Les crises convulsives ont nécessité la mise en place d'un traitement à base de phénobarbital chez un chien. Les troubles comportementaux ont été traités avec de la fluvoxamine chez un autre chien (Gonçalves *et al.*, 2014).

Sur ces 15 chiens, 4 chiens ont été perdus de vue 1 à 6 ans après le diagnostic de la maladie, 4 chiens ont dû être euthanasiés. Sur ces 4 chiens euthanasiés, 3 l'ont été en raison des troubles neurologiques associés à la maladie : un a été euthanasié durant une période d'hypernatrémie persistante 6 mois après le diagnostic, un a été euthanasié lors de crises convulsives ayant abouti à un état de mal 1 an après le diagnostic et un a été euthanasié lors d'une période d'hypernatrémie ayant résulté en une tétraparésie non ambulatoire et un état de stupeur 7 ans après le diagnostic. Un chien a été euthanasié 15 mois après le diagnostic en raison de la gravité des lésions dermatologiques associées à la maladie considérée par les propriétaires comme une baisse de qualité de vie significative du chien.

Les 7 autres **chiens** de l'étude ont présenté une **médiane de survie de 20 mois** (10-77 mois après le diagnostic) (Gonçalves *et al.*, 2014).

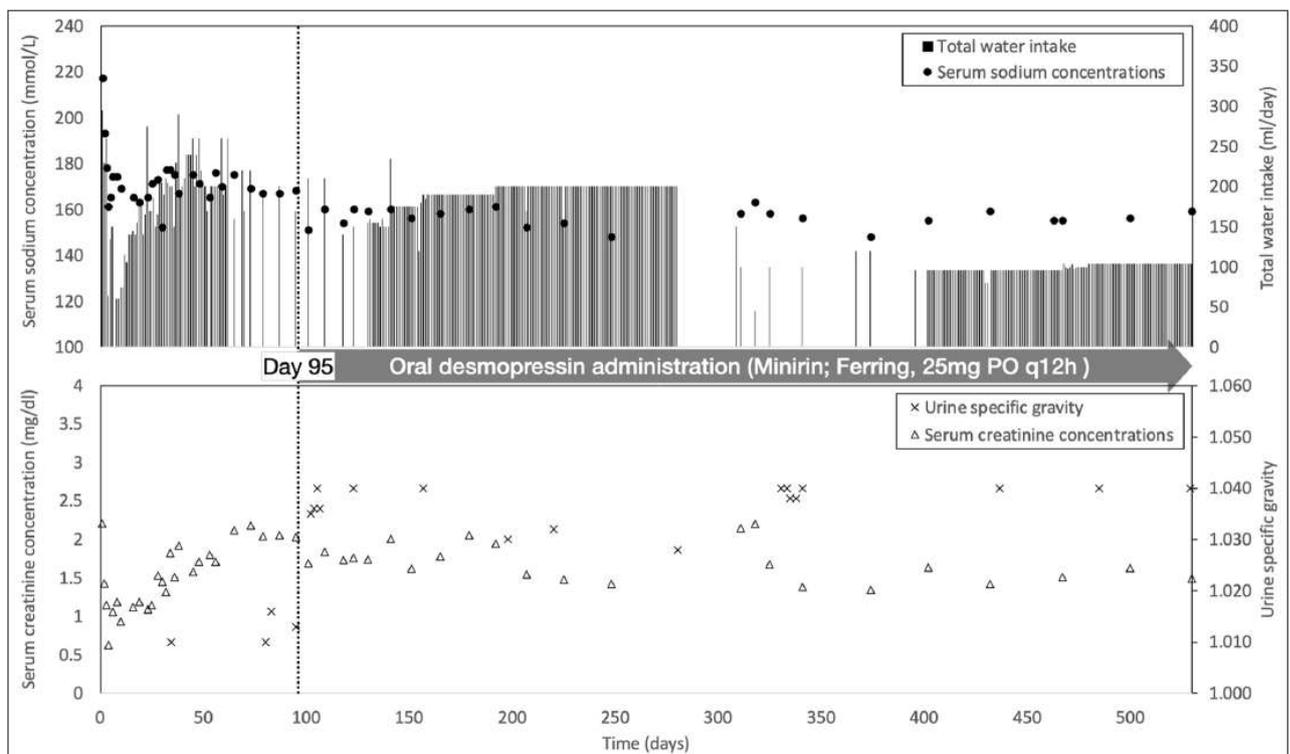
Dans le cas rapporté du chat atteint d'hypogénésie du corps calleux associé à une holoprosencéphalie, l'**adipsie** associée à une **hypernatrémie chronique** était également le symptôme majeur. Contrairement à l'étude précédente (Goncalves *et al.*, 2014), la vasopressine a été mesurée dans ce cas, elle était en déficit (2,3 pg/mL). Il s'agit donc d'un cas d'hypogénésie du corps calleux et d'holoprosencéphalie associés à un diabète insipide d'origine central (Akashi *et al.*, 2022).

Les structures régulant la soif sont présentes dans le neuroparenchyme rostral au corps calleux, lors d'hypogénésie du corps calleux, il s'agit souvent de la portion rostrale qui est atteinte ce qui peut expliquer l'adipsie/hypernatrémie observée chez les animaux. Les osmorecepteurs qui régulent la sécrétion d'ADH et ceux qui régulent la soif étant proches anatomiquement, d'autres cas de diabète insipide central associé à une hypogénésie du corps calleux doivent exister chez les animaux. Chez les humains, il s'agit souvent de la partie caudale du corps calleux qui est atteinte ce qui peut expliquer la rareté du symptôme d'adipsie/hypernatrémie dans les cas d'agénésie du corps calleux humaine. Cependant, des cas simultanés de diabète insipide et d'hypernatrémie/adipsie ont été rapportés à différentes causes en humaine : anomalies vasculaires, néoplasies, traumatismes, lésions iatrogènes lors de chirurgie, hydrocéphalie ou malformations congénitales.

Chez les chats, un diabète insipide associé une adipsie/hypernatrémie n'a été rencontré que dans des cas secondaires à une hypogénésie du corps calleux engendrant une holoprosencéphalie et dans les cas d'un lymphome de type B intrâcranial (Simpson *et al.*, 2011).

Le chat de l'étude a donc été traité avec de la desmopressine (MINIRIN ND) 25 mg per os toutes les 12h en plus d'un régime enrichi en eau. Ceci a permis de progressivement diminuer la natrémie ainsi que la supplémentation en eau des repas (Figure 15) (Akashi *et al.*, 2022).

Figure 15 : Evolution au cours du temps de la natrémie, de la créatininémie et de la prise de boisson après administration de desmopressine (25 mg po q12h) à partir du jour 95 de l'étude chez un chat atteint d'hypogénésie du corps calleux associée à un diabète insipide d'origine centrale (Akashi *et al.*, 2022).



Il est donc important lors d'hypogénésie du corps calleux générant des troubles de prise de boisson d'effectuer un dosage d'ADH chez les animaux.

Concernant le cas du bovin, le traitement a été le suivant : réhydratation avec une CRI d'isotonique à 6 mL/kg/jour en intraveineuse et prise de boisson forcée par voie orale (50 mL/kg). En raison de la non-réponse au traitement symptomatique et de la dégradation de l'animal, une euthanasie a été décidée par les propriétaires (Nessler *et al.*, 2022).

6. Déterminisme génétique d'agénésie du corps calleux chez les animaux domestiques

A ce jour, les causes génétiques de l'hypogénésie du corps calleux chez les animaux sont encore majoritairement incomprises. Les recherches actuelles s'orientent vers une comparaison entre les phénotypes induits par les gènes impliqués dans l'hypogénésie du corps calleux chez les humains et les phénotypes induits chez les chiens lors de telles mutations. Aujourd'hui la seule mutation génétique à avoir été étudiée chez les chiens est celle impliquée dans le syndrome d'Andermann chez les humains, syndrome impliquant notamment une agénésie du corps calleux. Ce syndrome est causé chez les humains par une mutation autosomique récessive du gène **SLC12A6** codant pour la protéine KCC3, un canal cotransporteur KCl. C'est une protéine qui s'exprime dans l'encéphale, la colonne vertébrale et le système nerveux périphérique. Elle est impliquée dans la régulation du volume homéostatique des cellules ainsi que dans le contrôle de l'activité des neurones (Dupré *et al.*, 2003 ; Howard *et al.*, 2003).

Une étude (Van Poucke *et al.*, 2019) a ainsi permis de mettre en évidence qu'une mutation du gène **SLC12A6** impliquée dans le syndrome d'Andermann existait chez les chiens mais n'engendrait pas le même phénotype. Cette mutation est présente chez la race des Bergers Belges Malinois. Le gène **SLC12A6** est présent sur le chromosome 30, il comporte 25 exons qui codent pour une protéine de 1151 acides aminés.

Les mutations impliquées dans ce cas sont une insertion de 12 acides aminés (CATCTCACTCAT) et une délétion de 4 acides aminés (ATGA) (Figure 17). Le variant est localisé dans l'exon 1a et cause un décalage de lecture au codon 60 ainsi que l'apparition d'un codon STOP prématuré conduisant donc en une protéine mutée. Elle génère chez les chiens une ataxie sans malformation du corps calleux (vérifiée post-mortem en autopsie). Il s'agit bien d'une mutation autosomique récessive comme le met en évidence l'arbre généalogique ci-dessous (Figure 16). Ce variant n'existe chez aucune autre race (recherchée chez 444 chiens de races différentes de celle des Malinois ou souffrant d'ataxie).

Figure 16 : Pedigree d'une lignée de Bergers Belges Malinois affectés par une mutation perte de fonction du gène *SLC12A6* (Van Poucke et al., 2019).

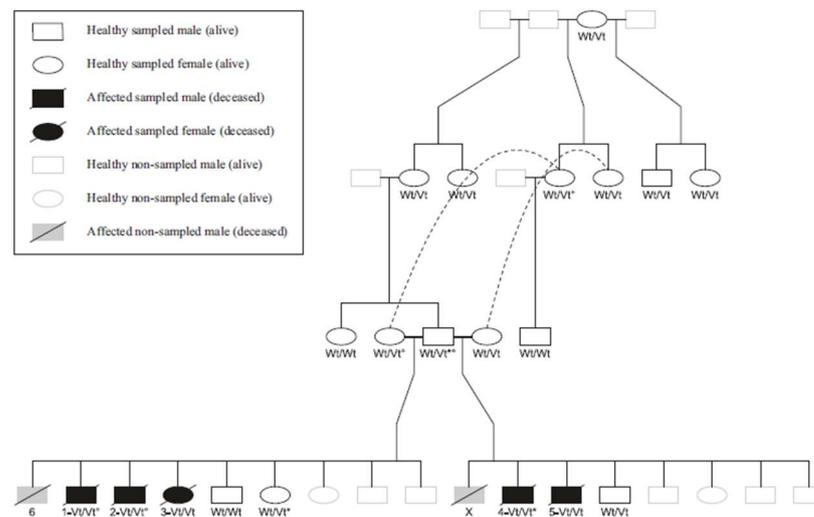


Fig. 1 Pedigree of the affected Malinois family (drawn with the kinship2 package in RStudio [35]). Numbers correspond to the investigated dogs described in Supplementary Information File 2. Dog X was killed because of the same symptoms but no video footage nor blood sample was available to confirm the diagnosis. Whole-exome

sequencing was performed on dogs marked with a degree sign. The *SLC12A6* NC_006612.3(XM_014109414.2):c.178_181delinsCATCTCACTCAT genotype is shown as Wt/Wt, Wt/Vt, or Vt/Vt. Dogs with an asterisk carry 1 allele of the NC_006620.3:g.22141027_22141028insC variant [13]

Figure 17 : Description de la mutation du gène *SLC12A6* et conséquence sur la structure de la protéine codée (Van Poucke et al., 2019).

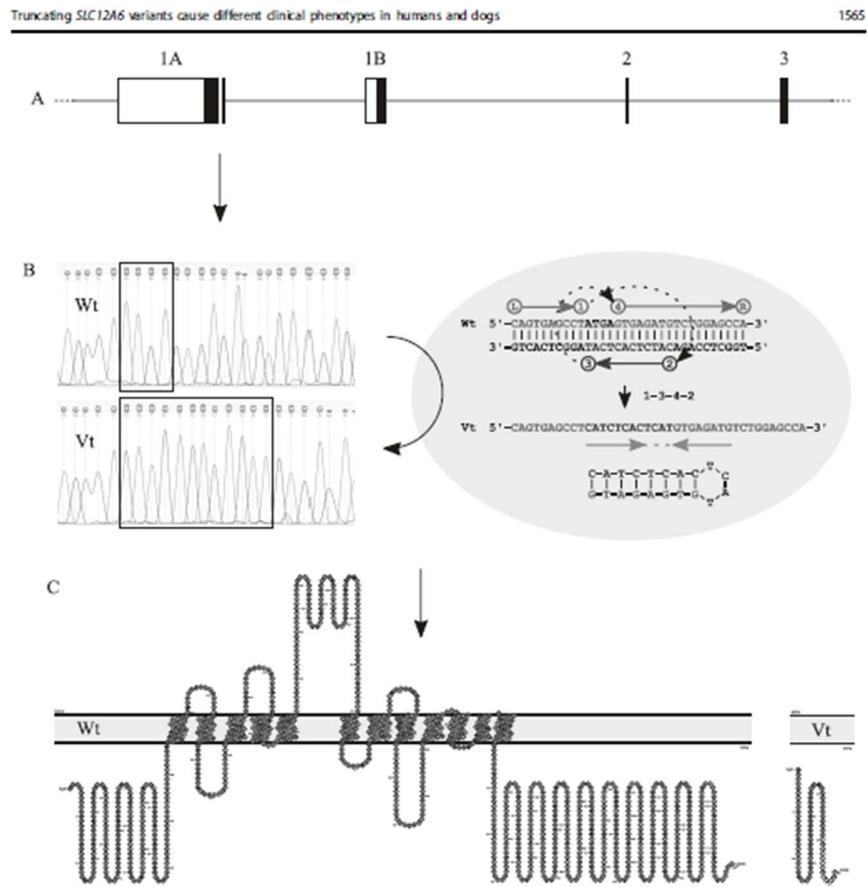


Fig. 2 Description, origin, location, and influence on protein structure of the *SLC12A6* NC_006612.3(XM_014109414.2);c.178_181delinsCATCTCACTCAT(p.Met60His*14) variant. **a** shows a schematic representation of the genomic structure of the first exons of *SLC12A6* (exons are numbered like in Garneau et al. [14]). White boxes represent exonic untranslated regions, black boxes represent exonic coding regions, and the white vertical bar represents the position of the *SLC12A6* variant. **b** shows the chromatograms of the wild type (Wt) and the variant type (Vt), and the proposed origin of the INDEL by a template-switch process (1-3-4-2) with inverted repeat (arrows) and inverted spacer (dotted line) as described by Löytynoja and Goldman [36]. **c** shows the predicted structure of the canonical *SLC12A6* protein (Wt) and the truncated variant translated from the INDEL-containing transcript (Vt), drawn with Proster [37]

La mutation perte de fonction du gène ***SLC12A6*** ne semble donc pas à l'origine d'hypogénésie du corps calleux chez le chien. Les prochaines étapes seraient de rechercher chez le chien, l'existence et les éventuelles mutations dans les autres gènes suspectés être impliqués dans l'agénésie du corps calleux chez les humains tels que : le gène ***ARX***, le gène ***L1CAM***, le gène ***ZFHX1B*** ou le gène ***NSD1***. Les gènes ***DCX***, ***TMEM67*** et ***FGFR1*** ont aussi été identifiés comme suspectés dans l'agénésie du corps calleux dans les modèles murins, ils pourraient également être recherchés chez le chien, animal domestique chez qui une majorité de cas d'AGCC ont été identifiés (Tableau 2).

Tableau 2 : Bilan des gènes candidats à l'agénésie du corps calleux chez les animaux domestiques.

Gène candidat	Rôle et localisation	Références chez l'Homme / la souris	Références chez les animaux domestiques
<i>SLC12A6</i>	<ul style="list-style-type: none"> - Gène de la famille des co-transporteurs KCl, produisant la protéine KCC3. - S'exprime dans l'encéphale, la colonne vertébrale et le système nerveux périphérique. - Impliqué dans la régulation du volume homéostatique des cellules et dans le contrôle de l'activité des neurones (Howard <i>et al.</i>, 2003). 	<ul style="list-style-type: none"> - Chez l'Homme, une mutation autosomique récessive de <i>SLC12A6</i> est à l'origine du syndrome d'Andermann impliquant une agénésie du corps calleux (Howard <i>et al.</i>, 2003). - Des souris knock-out pour le gène produisant KCC3 présentent une alopecie ainsi qu'une neuropathie progressive mais pas d'agénésie du corps calleux (Boettger <i>et al.</i>, 2003). 	<ul style="list-style-type: none"> - Une mutation (localisée sur le chromosome 30) existe chez des Bergers Belges Malinois mais est à l'origine d'une ataxie sans malformation du corps calleux (Van Poucke <i>et al.</i>, 2019). - Une mutation de nature inconnue du gène <i>SLC12A6</i> provoquerait aussi une ataxie héréditaire chez des chiens de race Boykin Spaniels (Moore, 2024).
<i>ARX</i>	<ul style="list-style-type: none"> - Localisé sur le bras court du chromosome X - Code pour un facteur de transcription qui s'exprime très tôt au cours du développement cérébral (Bienvenu, 2002). 	<ul style="list-style-type: none"> - Chez l'Homme, il provoque des anomalies génitales et neurologiques : on rapporte notamment une lissencéphalie, épaissement du cortex, de l'épilepsie et une AGCC (Sherr, 2003). 	<ul style="list-style-type: none"> - Le gène <i>ARX</i> a été testé chez 4 races de chiens (Braque Hongrois à poils courts, Beagle, <i>English Springer Spaniels</i> et Grand Bouvier Suisse) comme étant un gène candidat pour l'épilepsie idiopathique : <i>ARX</i> n'était pas significativement associé à

		- Des souris <i>knock-out</i> pour ce gène développent également une agénésie du corps calleux et une diminution significative des interneurons corticaux (Kitamura <i>et al.</i> , 2002)	l'épilepsie idiopathique chez ces chiens (Ekenstedt <i>et al.</i> , 2011). On sait donc que le gène <i>ARX</i> est bien référencé chez le chien, mais que son implication dans l'épilepsie idiopathique chez l'Homme n'est à priori pas relatée chez le chien. Il serait intéressant de tester son implication dans l'AGCC chez le chien.
<i>TMEM67</i>	- Code la protéine MKS3, c'est un récepteur transmembranaire de fonction inconnue. Elle s'exprime chez le fœtus dans l'encéphale, le foie et les reins (Smith <i>et al.</i> , 2006).	- Une mutation de ce gène cause une AGCC chez les souris ainsi qu'une hydrocéphalie et des kystes rénaux tandis que chez l'Homme cela cause le syndrome de Meckel-Gruber à l'origine d'un encéphalocèle, une polydactylie et des kystes rénaux mais pas d'agénésie du corps calleux (Smith <i>et al.</i> , 2006).	Pas de données chez les animaux domestiques.
<i>L1CAM</i>	- Code pour une protéine d'adhésion cellulaire transmembranaire très largement exprimée dans le SNC. Fortement exprimé	- Mutation de ce gène impliqué dans le syndrome CRASH/MASA chez l'Homme	Pas de données chez les animaux domestiques.

	<p>dans les tumeurs malignes (Demyanenko <i>et al.</i>, 1999).</p>	<p>incluant une agénésie du corps calleux.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Les souris <i>knock-out</i> pour ce gène montrent une agénésie partielle ou totale du corps calleux ainsi que d'autres anomalies telles que des tractus corticaux réduits et des anomalies dans le développement de dendrites apicales à partir des neurones pyramidaux corticaux (Demyanenko <i>et al.</i>, 1999) - Le gène <i>L1CAM</i> semble avoir une influence sur la taille du corps calleux chez les souris (Kusek <i>et al.</i>, 2007) 	
<i>ZFHX1B</i>	<p>- Situé sur le chromosome 2q22, code pour la protéine SIP1 jouant un rôle dans la régulation du développement et de la croissance cellulaire (Mowat <i>et al.</i>, 2003).</p>	<p>- Syndrome de Mowat-Wilson qui est dû à une mutation ou délétion de Novo du gène <i>ZFHX1B</i> (<i>zinc finger homeobox 1b</i>), provoquant chez l'Homme entre autres une agénésie du corps calleux.</p>	<p>Pas de données chez les animaux domestiques.</p>

<i>NSD1</i>	<ul style="list-style-type: none"> - Code pour une protéine corégulatrice de transcription 	<ul style="list-style-type: none"> - Chez l'Homme, le syndrome de Sotos serait à priori dû à l'haplo insuffisance du gène <i>NSD1</i>. Il inclut de nombreux signes cliniques tel que l'AGCC (Schaefer <i>et al.</i>, 1997). 	<ul style="list-style-type: none"> - Pas de données chez les animaux domestiques.
DCX	<ul style="list-style-type: none"> - Code pour la protéine Doublecortine impliquée dans les mouvements de neurones vers leurs localisations au cours du développement du cerveau (Gleeson <i>et al.</i>, 1998). - Présent sur le chromosome X (Kusek <i>et al.</i>, 2007) 	<ul style="list-style-type: none"> - Chez l'Homme, une mutation de ce gène entraîne une lissencéphalie liée à l'X ainsi qu'une agénésie du corps calleux dans certains cas (Gleeson <i>et al.</i>, 1998). - Chez la souris, il s'agit d'un gène ayant été identifié comme ayant une influence sur la taille du corps calleux (Kusek <i>et al.</i>, 2007). 	<ul style="list-style-type: none"> - Pas de données chez les animaux domestiques.
<i>FGFR1</i>	<ul style="list-style-type: none"> - Code pour une protéine appelée <i>fibroblast growth factor receptor 1 (FGFR1 protein)</i> impliqué dans des processus importants tels que la division cellulaire (Leroy <i>et al.</i>, 2017). 	<ul style="list-style-type: none"> - Chez les souris, lorsque la protéine FGFR1 est sélectivement éliminée de la glie mais pas des neurones, le corps calleux ne se forme pas, ce qui suggère que <i>FGFR1</i> à un rôle de signalisation à plusieurs stades du 	<ul style="list-style-type: none"> - Chez les chiens, une étude montre l'implication de ce gène dans les sarcomes en comparaison avec des sarcomes humains (Schweiger <i>et al.</i>, 2015). - Chez les bovins, une étude montre l'implication de ce gène dans la

		<p>développement du corps calleux (Tole <i>et al.</i>, 2006a).</p> <p>- Un cas de mutation du gène <i>FGFR1</i> a d'ailleurs été rapporté chez un fœtus humain atteint d'AGCC (Leroy <i>et al.</i>, 2017).</p>	<p>prolifération des myoblastes (Cheng <i>et al.</i>, 2020).</p> <p>- Chez les moutons, une étude montre le polymorphisme du gène <i>FGFR1</i> (Bai <i>et al.</i>, 2016).</p> <p>Ce gène semble bien étudié chez les animaux domestiques, il serait intéressant de rechercher son implication dans l'AGCC chez les animaux.</p>
<i>NFIA</i> , <i>NFIB</i>	<p>- Codent pour des protéines qui servent de facteurs de transcription. Ils sont essentiels au développement embryonnaire (Steele-Perkins <i>et al.</i>, 2005).</p>	<p>- Chez les souris inactivées pour les gènes <i>NFIA</i> et <i>NFIB</i>, le corps calleux ne se forme pas (Shu <i>et al.</i>, 2003 ; Steele-Perkins <i>et al.</i>, 2005).</p> <p>- Un cas d'AGCC associé à une mutation du gène <i>NFIB</i> a été recensé chez l'Homme (Rao et Goel, 2020).</p>	<p>Pas de données chez les animaux domestiques.</p>
<i>GAP43</i>	<p>La protéine codée par ce gène a été appelée protéine de croissance ou de plasticité car elle est exprimée à des niveaux élevés dans les cônes de</p>	<p>- Chez la souris, ce gène semble impliqué dans des mécanismes régulant le développement du corps</p>	<p>Pas de données chez les animaux domestiques.</p>

	croissance neuronale au cours du développement et de la régénération axonale (Tole <i>et al.</i> , 2006b).	calleux (Shen <i>et al.</i> , 2002 ; Tole <i>et al.</i> , 2006b).	
<i>Disc1</i>	- Gène produisant une protéine impliquée dans la schizophrénie chez l'Homme, gène muté chez la souche murine 129 dont certains sujets présentent une AGCC (Clapcote et Roder, 2006 ; Karayiorgou et Gogos, 2006).	- Chez la souris , des études récentes ont montré que le gène perturbé dans la schizophrénie (Disc1) est inactivé de manière homozygote chez toutes les souris de la souche 129 (montrant des degrés variables d'agénésie du corps calleux), cette mutation génétique pourrait être liée de manière causale à l'AGCC chez ces animaux (Clapcote et Roder, 2006 ; Innocenti <i>et al.</i> , 2003). - Chez l' Homme des cas de schizophrénie associée à une AGCC ont été rapportés (Chinnasamy <i>et al.</i> , 2006 ; Karayiorgou et Gogos, 2006)	Pas de données chez les animaux domestiques.

<i>LIM</i>	Facteur de transcription spécifique des neurones calleux lors de la projection (Arlotta <i>et al.</i> , 2005).	- Chez la souris , des études ont identifié le gène LIM , en particulier le domaine 4 (Lmo4) en tant que facteur de transcription spécifique des neurones calleux lors de la projection (Arlotta <i>et al.</i> , 2005).	Pas de données chez les animaux domestiques.
------------	--	---	--

Conclusion

L'agénésie du corps calleux chez l'Homme et chez les animaux domestiques présente donc des similitudes mais aussi beaucoup de différences quant à sa fréquence ses prédispositions, son expression, ses causes et son pronostic. Une vingtaine de cas a été rapportée depuis 2009 dans l'espèce canine, deux cas dans l'espèce féline et un cas dans l'espèce bovine. Il s'agit d'une maladie sans prédisposition de sexe ni d'âge dans l'espèce humaine et qui s'exprime essentiellement par des troubles neurologiques (crises convulsives), des troubles comportementaux (schizophrénie), des retards de langage et de développement psychique.

Chez les animaux domestiques, on remarque une légère prédisposition sexuelle avec 9 femelles atteintes contre 5 mâles atteints dans l'étude rétrospective de Goncalves et al, (2014) ainsi qu'une prédisposition raciale avec sur 20 cas canins rapportés, 5 Staffordshire Bullterriers et 3 Schnauzers Nains. Le symptôme majeur chez les animaux domestiques et **l'adipsie prononcée associée à l'hypernatrémie**, non rapportée dans l'espèce humaine. En revanche, on rapporte également des troubles neurologiques (crises convulsives) et des troubles comportementaux qui pourraient se rapprocher de l'expression symptomatique chez l'Homme. La différence de signes cliniques observée pourrait être due aux lésions anatomiques : chez l'Homme il s'agit souvent de la partie caudale du corps calleux qui est atteinte tandis que chez les animaux domestiques il s'agit systématiquement de la partie rostrale. Or, la région rostrale du corps calleux est proche du gyrus cingulaire, région impliquée dans la régulation de la soif et souvent lésée lors d'agénésie du corps calleux. En médecine vétérinaire l'agénésie du corps calleux est rarement une maladie à part entière et fait souvent partie d'un syndrome tandis qu'en médecine humaine, 30% des cas seraient expliqués par des syndromes génétiques variés et une majorité serait des cas d'agénésie du corps calleux isolés.

Le pronostic est difficile à établir en médecine humaine car les syndromes impliquant une malformation du corps calleux sont nombreux, cependant aucun d'entre eux ne rapporte une adipsie prononcée, cause de mort naturelle ou d'euthanasie chez les animaux domestiques. Grâce à des travaux de *knock-out* murins et des croisements génétiques murins, les gènes impliqués dans le développement embryologique du corps calleux ainsi que dans l'agénésie du corps calleux ont été mis en évidence.

Il semblerait qu'il y ait une influence liée à l'X sur la taille du corps calleux chez la souris ainsi qu'un gène impliqué à la fois chez les souris et chez l'Homme dans cette malformation : les gènes **L1CAM** et **Dcx**. Or le gène **L1CAM** est connu comme une des causes du syndrome CRASH/MASA (incluant une agénésie du corps calleux chez l'Homme) et le chromosome X est impliqué dans le syndrome XLAG (incluant une agénésie du corps calleux chez l'Homme) (Demyanenko *et al.*, 1999 ; Bonneau *et al.*, 2002 ; Kitamura *et al.*, 2002). En revanche, on sait seulement en médecine vétérinaire qu'une mutation du gène **SLC12A6** (gène impliqué dans le syndrome d'Andermann, incluant une agénésie du corps calleux chez l'Homme) n'est pas à l'origine d'une agénésie du corps calleux chez le chien

mais d'un syndrome ataxique (Van Poucke *et al.*, 2019). Il serait intéressant d'effectuer une analyse génétique chez des animaux domestiques atteints d'agénésie du corps calleux afin d'identifier une ou plusieurs mutations en cause. Il s'agirait de rechercher en priorité des mutations décrites chez les humains et/ou les modèles murins : mutations du gène **ARX** lié à l'X (Homme et souris), mutations du gène **L1CAM** (Homme et souris), mutation du gène **FGFR1** (Homme et souris) mutation du gène **TMEM67** (souris), mutation du gène **Dcx** (homme et souris), mutation du gène **ZFHX1B** (Homme) et mutation du gène **NSD1** (Homme).

Liste des références bibliographiques

- AKASHI, Y., PARK, Y.T., OETELAAR, G.S., *et al.* (2022) Successful treatment of hypodipsic/adipsic hypernatremia in a cat with lobar holoprosencephaly using oral desmopressin. *Journal of Feline Medicine and Surgery Open Reports* vol. 8, n° 1. [https://doi.org/10.1177/20551169221082542]
- ALBY-AVERSENG, C. (2015) Etude clinique et génétique des anomalies du corps calleux chez le fœtus. Thèse de doctorat Sciences de la Vie et de la Santé. Paris, BioSorbonnes Paris Descartes.
- ALVAREZ-DOLADO, M., CUADRADO, A., NAVARRO-YUBERO, C., *et al.* (2000) Regulation of the L1 cell adhesion molecule by thyroid hormone in the developing brain. *Molecular and Cellular Neurosciences* vol. 16, n° 4, p. 499-514. [https://doi.org/10.1006/mcne.2000.0879]
- ARLOTTA, P., MOLYNEAUX, B.J., CHEN, J., *et al.* (2005) Neuronal subtype-specific genes that control corticospinal motor neuron development in vivo. *Neuron* vol. 45, n° 2, p. 207-221. [https://doi.org/10.1016/j.neuron.2004.12.036]
- AUDIGIÉ, F. (2021) Propédeutique en imagerie médicale Scanner et Imagerie par Résonance Magnétique et notions de base. Maisons-Alfort, École Vétérinaire d'Alfort, Unité Clinique Equine.
- BAI, J.Y., JIA, X.P., YANG, Y.B., *et al.* (2016) Study on the polymorphism of fibroblast growth factor receptor (FGFR1) in sheep. *Indian Journal of Animal Research* vol. 51, n° 5, p. 856-859. [https://doi.org/10.18805/ijar.v0iOF.4551]
- BEDESCHI, M.F., BONAGLIA, M.C., GRASSO, R., *et al.* (2006) Agenesis of the corpus callosum: clinical and genetic study in 63 young patients. *Pediatric Neurology* vol. 34, n° 3, p. 186-193. [https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2005.08.008]
- BELLIER, S. (2021) Exploration biochimique du rein. Maisons-Alfort, École Vétérinaire d'Alfort, Unité Biochimie.
- BERBEL, P., GUADAÑO-FERRAZ, A., ANGULO, A., *et al.* (1994) Role of thyroid hormones in the maturation of interhemispheric connections in rats. *Behavioural Brain Research* vol. 64, n° 1-2, p. 9-14. [https://doi.org/10.1016/0166-4328(94)90114-7]
- BIENVENU, T. (2002) ARX, a novel Prd-class-homeobox gene highly expressed in the telencephalon, is mutated in X-linked mental retardation. *Human Molecular Genetics* vol. 11, n° 8, p. 981-991. [https://doi.org/10.1093/hmg/11.8.981]
- BOCCANERA, C., STABILE, F., CORVI, R., *et al.* (2018) Hydrocephalus, supratentorial diverticulum and agenesis of the interthalamic adhesion and corpus callosum in a cat: MRI findings, treatment and follow-up. *Veterinary Record Case Reports* vol. 6, n° 1, p. e000416. [https://doi.org/10.1136/vetreccr-2016-000416]
- BOETTGER, T., RUST, M.B., MAIER, H., *et al.* (2003) Loss of K-Cl co-transporter KCC3 causes deafness, neurodegeneration and reduced seizure threshold. *The EMBO Journal* vol. 22, n° 20, p. 5422-5434. [https://doi.org/10.1093/emboj/cdg519]
- BONNEAU, D., TOUTAIN, A., LAQUERRIÈRE, A., *et al.* (2002) X-linked lissencephaly with absent corpus callosum and ambiguous genitalia (XLAG): clinical, magnetic resonance imaging, and neuropathological findings. *Annals of Neurology* vol. 51, n° 3, p. 340-349. [https://doi.org/10.1002/ana.10119]
- BOUCHET, A., BOUCHER, M. (1975) Histoire anatomique du corps calleux. *Histoire des sciences médicales* vol.9, n°3-4 p. 231-244. [https://www.biusante.parisdescartes.fr/sfhm/hsm/HSMx1975_6x009x003_4/HSMx1975_6x009x003_4x0231.pdf]

- CHENG, J., CAO, X., PENG, S., *et al.* (2020) Transcriptional regulation of the bovine *FGFR1* gene facilitates myoblast proliferation under hypomethylation of the promoter. *Journal of Cellular Physiology* vol. 235, n° 11, p. 8667-8678. [https://doi.org/10.1002/jcp.29711]
- CHINNASAMY, D., RUDD, R., VELAKOULIS, D. (2006) A case of schizophrenia with complete agenesis of the corpus callosum. *Australasian Psychiatry: Bulletin of Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists* vol. 14, n° 3, p. 327-330. [https://doi.org/10.1080/j.1440-1665.2006.02299.x]
- CLAPCOTE, S.J., RODER, J.C. (2006) Deletion polymorphism of *Disc1* is common to all 129 mouse substrains: implications for gene-targeting studies of brain function. *Genetics* vol. 173, n° 4, p. 2407-2410. [https://doi.org/10.1534/genetics.106.060749]
- CLARISSE, P. (2008) Tractographie cérébrale par IRM de tenseur de diffusion: influence des paramètres d'acquisition et de la méthode de tractographie. Thèse de doctorat en radiophysiques et imagerie médicale. Toulouse III - Paul Sabatier.
- CRIDGE, H., ZOTO, A., MILNE, M.E., *et al.* (2022) Corpus callosum abnormality in a puppy with hypernatraemia. *Veterinary Record Case Reports* vol. 10, n° 2, p. 307. [https://doi.org/10.1002/vrc2.307]
- DEMYANENKO, G.P., TSAI, A.Y., MANESS, P.F. (1999) Abnormalities in neuronal process extension, hippocampal development, and the ventricular system of L1 knockout mice. *The Journal of Neuroscience* vol. 19, n° 12, p. 4907-4920. [https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.19-12-04907.1999]
- DUPRÉ, N., HOWARD, H.C., MATHIEU, J., *et al.* (2003) Hereditary motor and sensory neuropathy with agenesis of the corpus callosum. *Annals of Neurology* vol. 54, n° 1, p. 9-18. [https://doi.org/10.1002/ana.77777]
- EDWARDS, T.J., SHERR, E.H., BARKOVICH, A.J., *et al.* (2014) Clinical, genetic and imaging findings identify new causes for corpus callosum development syndromes. *Brain* vol. 137, n° 6, p. 1579-1613. [https://doi.org/10.1093/brain/awt358]
- EKENSTEDT, K.J., PATTERSON, E.E., MINOR, K.M., *et al.* (2011) Candidate genes for idiopathic epilepsy in four dog breeds. *BMC Genetics* vol. 12, n° 1, p. 38. [https://doi.org/10.1186/1471-2156-12-38]
- ELBERGER, A.J. (1993) Distribution of transitory corpus callosum axons projecting to developing cat visual cortex revealed by Dil. *The Journal of Comparative Neurology* vol. 333, n° 3, p. 326-342. [https://doi.org/10.1002/cne.903330303]
- FAGARD, J. (2001) Le développement des habiletés de l'enfant: coordination bimanuelle et latéralité. Paris, CNRS Éditions. [https://doi.org/10.4000/books.editions-cnrs.4855]
- GLEESON, J.G., ALLEN, K.M., FOX, J.W., *et al.* (1998) Doublecortin, a brain-specific gene mutated in human X-linked lissencephaly and double cortex syndrome, encodes a putative signaling protein. *Cell* vol. 92, n° 1, p. 63-72. [https://doi.org/10.1016/s0092-8674(00)80899-5]
- GONÇALVES, R., VOLK, H., SMITH, P. m., *et al.* (2014) Corpus Callosal Abnormalities in Dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine* vol. 28, n° 4, p. 1275-1279. [https://doi.org/10.1111/jvim.12371]
- GUERRINI, R., MORO, F. (2004) XLAG syndrome. *In Orphanet*. [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=FR&data_id=4057&Disease_Disease_Search_diseaseType=ORPHA&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=452&Disease(s)/group%20of%20diseases=XLAG-syndrome&title=XLAG-syndrome&search=Disease_Search_Simple] (consulté le 06/02/2024).

- HÉBERT, F., BULLIOT, C. (2019) Guide pratique de médecine interne chien, chat et NAC. 5ème édition. Paris, Éditions Med'Com.
- HETTS, S.W., SHERR, E.H., CHAO, S., *et al.* (2006) Anomalies of the corpus callosum: an MR analysis of the phenotypic spectrum of associated malformations. *American Journal of Roentgenology* vol. 187, n° 5, p. 1343-1348. [<https://doi.org/10.2214/AJR.05.0146>]
- HOWARD, H.C., DUPRÉ, N., MATHIEU, J., *et al.* (2003) La neuropathie sensitivo-motrice héréditaire avec agénésie du corps calleux. *Médecine/Sciences* vol. 19, n° 4, p. 414-416. [<https://doi.org/10.1051/medsci/2003194414>]
- INNOCENTI, G.M., ANSERMET, F., PARNAS, J. (2003) Schizophrenia, neurodevelopment and corpus callosum. *Molecular Psychiatry* vol. 8, n° 3, p. 261-274. [<https://doi.org/10.1038/sj.mp.4001205>]
- INNOCENTI, G.M., MANGER, P.R., MASIELLO, I., *et al.* (2002) Architecture and callosal connections of visual areas 17, 18, 19 and 21 in the ferret (*Mustela putorius*). *Cerebral Cortex* vol. 12, n° 4, p. 411-422. [<https://doi.org/10.1093/cercor/12.4.411>]
- INNOCENTI, G.M., PRICE, D.J. (2005) Exuberance in the development of cortical networks. *Nature Reviews. Neuroscience* vol. 6, n° 12, p. 955-965. [<https://doi.org/10.1038/nrn1790>]
- ITOH, K., CHENG, L., KAMEI, Y., *et al.* (2004) Brain development in mice lacking L1–L1 homophilic adhesion. *The Journal of Cell Biology* vol. 165, n° 1, p. 145-154. [<https://doi.org/10.1083/jcb.200312107>]
- JOHNSON, P.J., BARRY, E.F., LUH, W.-M., *et al.* (2019) The use of diffusion tractography to characterize a corpus callosum malformation in a dog. *Journal of Veterinary Internal Medicine* vol. 33, n° 2, p. 743-750. [<https://doi.org/10.1111/jvim.15392>]
- KARAYIORGOU, M., GOGOS, J.A. (2006) Schizophrenia genetics: uncovering positional candidate genes. *European Journal of Human Genetics* vol. 14, n° 5, p. 512-519. [<https://doi.org/10.1038/sj.ejhg.5201587>]
- KENWRICK, S., WATKINS, A., DE ANGELIS, E. (2000) Neural cell recognition molecule L1: relating biological complexity to human disease mutations. *Human Molecular Genetics* vol. 9, n° 6, p. 879-886. [<https://doi.org/10.1093/hmg/9.6.879>]
- KITAMURA, K., YANAZAWA, M., SUGIYAMA, N., *et al.* (2002) Mutation of ARX causes abnormal development of forebrain and testes in mice and X-linked lissencephaly with abnormal genitalia in humans. *Nature Genetics* vol. 32, n° 3, p. 359-369. [<https://doi.org/10.1038/ng1009>]
- KOMATSU, H., MIYAKE, H., KAKITA, S., *et al.* (2001) Hypoplasia of the corpus callosum associated with adipic hypernatremia and hypothalamic hypogonadotropinism: A case report and review of the literature. *Pediatrics International* vol. 43, n° 6, p. 683-687. [<https://doi.org/10.1046/j.1442-200X.2001.01453.x>]
- KUSEK, G.K., WAHLSTEN, D., HERRON, B.J., *et al.* (2007) Localization of two new X-linked quantitative trait loci controlling corpus callosum size in the mouse. *Genes, Brain, and Behavior* vol. 6, n° 4, p. 359-363. [<https://doi.org/10.1111/j.1601-183X.2006.00264.x>]
- LEIB, D.E., ZIMMERMAN, C.A., KNIGHT, Z.A. (2016) Thirst. *Current Biology* vol. 26, n° 24, p. R1260-R1265. [<https://doi.org/10.1016/j.cub.2016.11.019>]
- LEROY, C., ENCHA-RAZAVI, F., MAURIN, M.-L., *et al.* (2017) Duplication 8p11,23p11.21 impliquant le gène FGFR1 chez un fœtus présentant une agénésie complète du corps calleux par défaut de commissuration. *Morphologie* vol. 101, n° 335, p. 250. [<https://doi.org/10.1016/j.morpho.2017.07.027>]
- MATEO, I. (2012) Diverticulum of the third ventricle and absence of the interthalamic adhesion in a dog. *The Canadian Veterinary Journal* vol. 53, n° 5, p. 539-542.

- MIÑANA, R., CLIMENT, E., BARETTINO, D., *et al.* (2000) Alcohol exposure alters the expression pattern of neural cell adhesion molecules during brain development. *Journal of Neurochemistry* vol. 75, n° 3, p. 954-964. [<https://doi.org/10.1046/j.1471-4159.2000.0750954.x>]
- MOORE, W. (2024) Genetic Results Interpretations, NC State College of Veterinary Medicine. In *NC State University*. [<https://hospital.cvm.ncsu.edu/services/small-animals/genetics/genetics-boykin-spaniel-slc12a6-mutation/>] (consulté le 30/04/2024).
- MOWAT, D.R., WILSON, M.J., GOOSSENS, M. (2003) Mowat-Wilson syndrome. *Journal of Medical Genetics* vol. 40, n° 5, p. 305-310. [<https://doi.org/10.1136/jmg.40.5.305>]
- NESSLER, J., WUNDERLICH, C., EIKELBERG, D., *et al.* (2022) Holoprosencephalia, hypoplasia of corpus callosum and cerebral heterotopia in a male belted Galloway heifer with adipsia. *BMC Veterinary Research* vol. 18, n° 1, p. 51. [<https://doi.org/10.1186/s12917-022-03152-4>]
- OLAVARRIA, J.F., VAN SLUYTERS, R.C. (1995) Overall pattern of callosal connections in visual cortex of normal and enucleated cats. *The Journal of Comparative Neurology* vol. 363, n° 2, p. 161-176. [<https://doi.org/10.1002/cne.903630202>]
- ORPHANET (2007) L'agénésie isolée du corps calleux. [<https://www.orpha.net/pdfs/data/patho/Pub/fr/AgenesielsoleeCorpsCalleux-FRfrPub447v01.pdf>] (consulté le 06/02/2024).
- RAVARY-PLUMIOEN, B., BELBIS, G., HUGRON, P.-Y., *et al.* (2016) Mémento de médecine bovine, 3ème édition. Paris, Editions Med'Com.
- RAO, A.C.A., GOEL, H. (2020) Pathogenic nonsense variant in NFIB in another patient with dysmorphism, Autism Spectrum Disorder, agenesis of the corpus callosum, and intellectual disability. *European Journal of Medical Genetics* vol. 63, n° 12, p. 104092. [<https://doi.org/10.1016/j.ejmg.2020.104092>]
- RAVARY-PLUMIOEN, B., BELBIS, G., HUGRON, P.-Y., *et al.* (2016) Mémento de médecine bovine, 3ème édition. Paris, Éditions Med'Com.
- REN, T., ANDERSON, A., SHEN, W.-B., *et al.* (2006) Imaging, anatomical, and molecular analysis of callosal formation in the developing human fetal brain. *The Anatomical Record. Part A, Discoveries in Molecular, Cellular, and Evolutionary Biology* vol. 288, n° 2, p. 191-204. [<https://doi.org/10.1002/ar.a.20282>]
- RIEDERER, B.M., BERBEL, P., INNOCENTI, G.M. (2004) Neurons in the corpus callosum of the cat during postnatal development. *The European Journal of Neuroscience* vol. 19, n° 8, p. 2039-2046. [<https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2004.03305.x>]
- RUBERT, G., MIÑANA, R., PASCUAL, M., *et al.* (2006) Ethanol exposure during embryogenesis decreases the radial glial progenitor pool and affects the generation of neurons and astrocytes. *Journal of Neuroscience Research* vol. 84, n° 3, p. 483-496. [<https://doi.org/10.1002/jnr.20963>]
- SCHAEFER, G.B., BODENSTEINER, J.B., BUEHLER, B.A., *et al.* (1997) The neuroimaging findings in Sotos syndrome. *American Journal of Medical Genetics* vol. 68, n° 4, p. 462-465. [[https://doi.org/10.1002/\(sici\)1096-8628\(19970211\)68:4<462::aid-ajmg18>3.0.co;2-q](https://doi.org/10.1002/(sici)1096-8628(19970211)68:4<462::aid-ajmg18>3.0.co;2-q)]
- SCHWEIGER, N., HAUCK, M., STEINHOFF, H., *et al.* (2015) Canine and human sarcomas exhibit predominant FGFR1 expression and impaired viability after inhibition of signaling: fibroblast growth factor receptors in sarcomas. *Molecular Carcinogenesis* vol. 54, n° 9, p. 841-852. [<https://doi.org/10.1002/mc.22155>]

- SHEN, Y., MANI, S., DONOVAN, S.L., *et al.* (2002) Growth-associated protein-43 is required for commissural axon guidance in the developing vertebrate nervous system. *The Journal of Neuroscience* vol. 22, n° 1, p. 239-247. [<https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.22-01-00239.2002>]
- SHERR, E.H. (2003) The ARX story (epilepsy, mental retardation, autism, and cerebral malformations): one gene leads to many phenotypes. *Current Opinion in Pediatrics* vol. 15, n° 6, p. 567-571. [<https://doi.org/10.1097/00008480-200312000-00004>]
- SHIMOKAWA MIYAMA, T., IWAMOTO, E., UMEKI, S., *et al.* (2009) Magnetic resonance imaging and clinical findings in a miniature Schnauzer with hypodipsic hypernatremia. *The Journal of Veterinary Medical Science* vol. 71, n° 10, p. 1387-1391. [<https://doi.org/10.1292/jvms.001387>]
- SHU, T., LI, Y., KELLER, A., *et al.* (2003) The glial sling is a migratory population of developing neurons. *Development* vol. 130, n° 13, p. 2929-2937. [<https://doi.org/10.1242/dev.00514>]
- SHU, T., RICHARDS, L.J. (2001) Cortical Axon Guidance by the Glial Wedge during the Development of the Corpus Callosum. *The Journal of Neuroscience* vol. 21, n° 8, p. 2749-2758. [<https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.21-08-02749.2001>]
- SILVER, J., OGAWA, M.Y. (1983) Postnatally induced formation of the corpus callosum in acallosal mice on glia-coated cellulose bridges. *Science* vol. 220, n° 4601, p. 1067-1069. [<https://doi.org/10.1126/science.6844928>]
- SMITH, K.M., OHKUBO, Y., MARAGNOLI, M.E., *et al.* (2006) Midline radial glia translocation and corpus callosum formation require FGF signaling. *Nature Neuroscience* vol. 9, n° 6, p. 787-797. [<https://doi.org/10.1038/nn1705>]
- SMITH, U.M., CONSUGAR, M., TEE, L.J., *et al.* (2006) The transmembrane protein meckelin (MKS3) is mutated in Meckel-Gruber syndrome and the wpk rat. *Nature Genetics* vol. 38, n° 2, p. 191-196. [<https://doi.org/10.1038/ng1713>]
- STEELE-PERKINS, G., PLACHEZ, C., BUTZ, K.G., *et al.* (2005) The transcription factor gene Nfib is essential for both lung maturation and brain development. *Molecular and Cellular Biology* vol. 25, n° 2, p. 685-698. [<https://doi.org/10.1128/MCB.25.2.685-698.2005>]
- STUMPEL, C., VOS, Y. (2020) CRASH syndrome. In *Orphanet*. [[https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=FR&data_id=20318&Disease_Disease_Search_diseaseType=ORPHA&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=275543&Disease\(s\)/group%20of%20diseases=CRASH-syndrome&title=CRASH-syndrome&search=Disease_Search_Simple](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=FR&data_id=20318&Disease_Disease_Search_diseaseType=ORPHA&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=275543&Disease(s)/group%20of%20diseases=CRASH-syndrome&title=CRASH-syndrome&search=Disease_Search_Simple)] (consulté le 06/02/2024).
- SUMMERS, B., DE LAHUNTA, A., CUMMINGS, J. (1995) *Veterinary Neuropathology*. St Louis, Mosby.
- SUTTON, V.R. (2019) Syndrome d'Aicardi. In *Orphanet*. [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=FR&Expert=50] (consulté le 06/02/2024).
- TOLE, S., GUTIN, G., BHATNAGAR, L., *et al.* (2006a) Development of midline cell types and commissural axon tracts requires Fgfr1 in the cerebrum. *Developmental Biology* vol. 289, n° 1, p. 141-151. [<https://doi.org/10.1016/j.ydbio.2005.10.020>]
- TOLE, S., GUTIN, G., BHATNAGAR, L., *et al.* (2006b) Development of midline cell types and commissural axon tracts requires Fgfr1 in the cerebrum. *Developmental Biology* vol. 289, n° 1, p. 141-151. [<https://doi.org/10.1016/j.ydbio.2005.10.020>]
- VAN POUCKE, M., STEE, K., SONCK, L., *et al.* (2019) Truncating SLC12A6 variants cause different clinical phenotypes in humans and dogs. *European Journal of Human Genetics* vol. 27, n° 10, p. 1561-1568. [<https://doi.org/10.1038/s41431-019-0432-3>]

VOLKAN, I., OGUZHAN, K., AYNUR, C. (2020) Corpus Callosum and Cerebellum Anomaly in a Puppy. *Acta Veterinaria* vol. 70, n° 4, p. 526-532. [<https://doi.org/doi:10.2478/acve-2020-0040>]

ÉTUDE DE L'AGÉNÉSIE DU CORPS CALLEUX ET DE SON DÉTERMINISME GÉNÉTIQUE CHEZ LES ANIMAUX

AUTEUR : Julie COLLOMB

RÉSUMÉ :

Le corps calleux est une structure nerveuse appartenant à l'encéphale et reliant les hémisphères cérébraux gauche et droit. Il permet de synchroniser les deux hémisphères. L'agénésie du corps calleux a été décrite dans l'espèce humaine et touche environ 20 millions de personnes. Elle se traduit essentiellement par des troubles du comportement, un retard d'apprentissage et des crises convulsives. Des mutations ont été identifiées et on considère que 40% des patients atteints ont une cause génétique identifiable. Des travaux de *knock-out* chez les modèles murins ont permis d'identifier des gènes impliqués dans le développement embryologique de cet organe. Des croisements de différentes souches murines ont également permis de mettre en évidence une influence liée à l'X sur la taille du corps calleux ainsi que plusieurs gènes possiblement impliqués dans l'agénésie du corps calleux à la fois chez les souris et chez l'Homme : les gènes *L1CAM*, *FGFR1* et *Dcx*.

En médecine vétérinaire, quelques cas d'agénésie du corps calleux ont été rapportés depuis 2009 chez une vingtaine de chiens, deux chats et un bovin. Chez les chiens, il semblerait qu'une prédisposition raciale existe chez le Staffordshire Bull Terrier et chez le Schnauzer nain. Chez tous ces cas rapportés, il s'agissait d'une hypogénésie atteignant la région rostrale du corps calleux alors qu'elle atteint préférentiellement la portion caudale chez l'Homme. Les signes cliniques étaient communs chez les 3 espèces : essentiellement une adipsie prononcée accompagnée d'une hypernatrémie, des crises convulsives, des troubles comportementaux et des troubles dermatologiques dans quelques cas.

Le pronostic est souvent sombre en médecine vétérinaire avec une médiane de survie de 20 mois sur une cohorte de 15 chiens étudiés. Les pistes génétiques de l'agénésie du corps calleux sont encore minces : une comparaison entre les gènes impliqués chez l'Homme et chez les chiens est réalisée dans cette thèse. On sait aujourd'hui que la mutation du gène *SLC12A6* impliquée dans le syndrome d'Andermann chez l'Homme n'est probablement pas à l'origine d'une agénésie du corps calleux chez le chien mais à l'origine d'une ataxie rapportée chez le Berger Belge Malinois.

MOTS CLÉS : AGÉNÉSIE, CORPS CALLEUX, GÉNÉTIQUE, HYPOGÉNÉSIE, NEUROLOGIE, MÉDECINE VÉTÉRINAIRE, CHIEN

JURY :

Président : Pr Stéphane BLOT

Directrice de thèse : Dr Lucie CHEVALLIER

Examinatrice: Dr Ghita BENCHEKROUN

STUDY OF CORPUS CALLOSUM AGENESIS AND ITS GENETIC DETERMINISM IN ANIMALS

AUTHOR: Julie COLLOMB

SUMMARY:

The corpus callosum is a nervous structure belonging to the brain and connecting the left and right cerebral hemispheres. Its role is to synchronize the two hemispheres. Agenesis of the corpus callosum or hypogenesis in certain cases has been well described in the human species. It is a pathology that affects around 20 million people. It mainly results in behavioral disorders, learning delay and seizures. Genetic mutations have been identified and it is considered that 40% of patients with agenesis of the corpus callosum have an identifiable genetic cause. Knockout work in mouse models has made it possible to identify the genes involved in the embryological development of this organ. Crosses of different murine strains also made it possible to highlight an X-linked influence on the size of the corpus callosum as well as two genes possibly involved in the agenesis of the corpus callosum both in mice and in humans: the *L1CAM* and *Dcx* genes.

In veterinary medicine, a few cases of agenesis of the corpus callosum have been reported since 2009 in around twenty dogs, two cats and a cow. In dogs, it seems that a racial predisposition exists in the Staffordshire Bullterrier and the Miniature Schnauzer. There would be a predisposition of females and an average age of onset of 19 months. In all these reported cases, it was a case of hypogenesis affecting the rostral region of the corpus callosum whereas it preferentially affects the caudal portion in humans. The symptoms were common in the 3 species: mainly severe adipsia accompanied by hypernatremia, convulsive seizures, behavioral disorders and dermatological disorders in a few cases.

The prognosis is often poor in veterinary medicine with a median survival of 20 months in a cohort of 15 dogs studied. The genetic traces of agenesis of the corpus callosum are still thin: a comparison between the genes involved in humans and in dogs has been initiated. We now know that the *SLC12A6* gene mutation involved in Andermann syndrome in humans is not the cause of agenesis of the corpus callosum in dogs but is the cause of reported ataxia in Belgian Shepherds Malinois.

KEYWORDS: AGENESIS, CORPUS CALLOSUM, GENETICS, HYPOGENESIS, NEUROLOGY, VETERINARY MEDICINE, DOG

JURY:

Chairperson: Pr Stéphane BLOT

Thesis Director: Dr Lucie CHEVALLIER

Reviewer: Dr Ghita BENCHEKROUN