



HAL
open science

Les méningoencéphalomyélites d'origine indéterminée chez le chien : état actuel des connaissances et étude rétrospective sur 86 chiens présentés à l'ENVA entre 2004 et 2023

Camille Gaudeau

► To cite this version:

Camille Gaudeau. Les méningoencéphalomyélites d'origine indéterminée chez le chien : état actuel des connaissances et étude rétrospective sur 86 chiens présentés à l'ENVA entre 2004 et 2023. Médecine vétérinaire et santé animale. 2024. dumas-04808561

HAL Id: dumas-04808561

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04808561v1>

Submitted on 28 Nov 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.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - NoDerivatives 4.0 International License

Année 2024

**LES MÉNINGOENCÉPHALOMYÉLITES D'ORIGINE
INDÉTERMINÉE CHEZ LE CHIEN : ÉTAT ACTUEL DES
CONNAISSANCES ET ÉTUDE RÉTROSPECTIVE SUR 86
CHIENS PRÉSENTÉS À L'ENVA ENTRE 2004 ET 2023**

THÈSE

pour obtenir le diplôme d'État de
DOCTEUR VÉTÉRINAIRE
présentée et soutenue publiquement devant
la Faculté de Médecine de Créteil (UPEC)
le 25 juin 2024

par

Camille Aline Céline GAUDEAU

sous la direction de
Stéphane BLOT

JURY

Présidente du jury :	Mme Christelle MAUREY-GUÉNEC	Professeure à l'EnvA
Directeur de thèse :	M. Stéphane BLOT	Professeur 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 mai 2024



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

M	Ajjou	Karim	Professeur	DFASP
M	Audigé	Fabrice	Professeur	DEPEC
M	Bellier	Sylvain	Professeur	DSBP
Mme	Bencheikroun	Chia	Maître de conférences HDR	DCPEC
M	Blaga	Radu	Professeur	DSBP
M	Blot	Stéphane	Professeur	DEPEC
M	Boulouis	Henn-Jean	Professeur émérite	DSBP
Mme	Chahory	Sabine	Professeur	DEPEC
Mme	Chastant	Sylvic	Professeur	DFASP
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	DFASP
M	Fayolle	Pascal	Professeur émérite	DEPEC
M	Fodighi	Michel	Professeur	DFASP
M	Fontbonne	Alain	Professeur	DFPEC
Mme	Gilbert	Caroline	Professeur	DSBP
M	Grandjean	Dominique	Professeur	DEPEC
Mme	Grinard-Ballif	Bénédicte	Professeur	DFASP
Mme	Haddad Hoang Xuan	Nadia	Professeur	DFASP
M	Jouvin	Gregory	Professeur	DSBP
M	Kohlhauer	Matthias	Professeur	DSBP
Mme	La Foder	Sophie	Professeur	DSBP
Mme	La Roux	Daphne	Maître de conférences HDR	DSBP
M	Manassero	Mathieu	Professeur	DFPEC
Mme	Mauney-Guénec	Christelle	Professeur	DFPEC
M	Millemann	Yves	Professeur	DFASP
M	Ponier	Andrew	Professeur	DFASP
Mme	Risco Castillo	Véronica	Maître de conférences HDR	DSBP
Mme	Rivière	Julie	Professeur	DFASP
Mme	Robert	Céline	Professeur	DSBP
M	Tinet	Laurent	Professeur	DSBP
M	Tissier	Renaud	Professeur	DSBP
M	Vorwoerde	Patrick	Professeur	DEPEC
Mme	Viatou	Véronique	Professeur	DEPEC

Liste des Maîtres de conférences et Ingénieurs de recherche DMV

M	Anné	Pascal	Maître de conférences	DFASP
Mme	Barassin	Isabelle	Maître de conférences	DFASP
Mme	Barbano	Alix	Ingénieur de recherche (DMV)	DEPEC
M	Béguin	Jérémy	Maître de conférences	DFPEC
Mme	Bertoni	Lelia	Maître de conférences	DEPEC
Mme	Cancorre-Guilbert	Morgane	Maître de conférences	DEPEC
Mme	Chevallier	Lucie	Maître de conférences	DSBP
Mme	Cochet-Faivre	Noëlle	Maître de conférences	DFPEC
Mme	Cordonnier-Lefort	Nathalie	Maître de conférences	DSBP
Mme	Coudry	Virginie	Ingénieur de recherche (DMV)	DEPEC
M	Crozet	Guillaume	Maître de conférences	DFASP
Mme	De Paula Reis	Aline	Maître de conférences	DFASP
M	Delsart	Maxime	Maître de conférences	DFASP
Mme	Denis	Marine	Ingénieur de recherche (DMV)	DFASP
M	Deshulliers	Pierre	Maître de conférences	DSBP
M	Gauthier	Michel	Maître de conférences associé	DFASP
Mme	Guénn	Virginie	Maître de conférences	DSBP
Mme	Guénn-Poirier	Valentine	Maître de conférences	DFASP
Mme	Jacquet	Sandrine	Ingénieur de recherche (DMV)	DFPEC
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	Mangnac	Genevieve	Maître de conférences	DSBP
Mme	Marotto	Stéphane	Ingénieur de recherche (DMV)	DEPEC
Mme	Maurice	Emeline	Ingénieur de recherche (DMV)	DFPEC
Mme	Mespoules-Rivière	Céline	Ingénieur de recherche (DMV)	DFPEC
M	Mortier	Jérémy	Maître de conférences associé	DEPEC
Mme	Mimel	Narjès	Maître de conférences	DFASP
M	Nudelmann	Nicolas	Maître de conférences	DEPEC
M	Pignon	Charly	Ingénieur de recherche (DMV)	DEPEC
M	Polack	Bruno	Maître de conférences	DSBP
Mme	Quéré	Emilie	Ingénieur de recherche (DMV)	DEPEC
M	Radière	Guémo	Maître de conférences associé	DSBP
Mme	Ravary-Plumôin	Bérandère	Ingénieur de recherche (DMV)	DFASP
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, Professeure MAUREY-GUÉNEC Christelle,

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

À M. BLOT Stéphane, Professeur à l'EnvA,

Qui a choisi ce sujet, dirigé ce travail, et a pris de son temps pour corriger ce manuscrit. Sincères remerciements.

À Mme BENCHEKROUN Ghita, Maître de conférences à l'EnvA,

Pour avoir accepté cette invitation, Sincères remerciements.

À M. DESQUILBET Loïc, Enseignant chercheur en biostatistique et en épidémiologie à l'EnvA

Pour m'avoir conseillé dans l'élaboration du protocole de l'étude et dans mes analyses statistiques. Merci pour le temps précieux accordé.

Table des matières

Liste des figures.....	5
Liste des tableaux	7
Liste des abréviations.....	9
Introduction :.....	11
PREMIÈRE PARTIE : LES MÉNINGOENCÉPHALOMYÉLITES D'ORIGINE INDÉTERMINÉE CHEZ LE CHIEN – ETAT ACTUEL DES CONNAISSANCES	13
1. RAPPEL.....	13
A. Anatomie du SNC	13
a. Anatomie fonctionnelle du cerveau :	13
b. Anatomie fonctionnelle du cervelet :	14
c. Anatomie fonctionnelle du tronc cérébral :	14
d. Le liquide cérébro-spinal (LCS) :.....	14
B. Histologie du SNC et des tissus associés.....	15
a. Le SNC	15
b. Tissus associés au SNC	16
2. LES MÉNINGO-ENCÉPHALITES / LES MÉNINGO-ENCÉPHALOMYÉLITES D'ORIGINE INDÉTERMINÉE CHEZ LE CHIEN.....	18
A. DÉFINITION.....	18
a. Les méningo-encéphalites et les méningo-encéphalomyélites:	18
b. Les méningoencéphalomyélites non infectieuses (NIME) / auto-immunes	18
c. Les méningo-encéphalomyélites d'origine indéterminée (MOI)	18
B. LES « SOUS-TYPES » DE MUO.....	19
a. La méningoencéphalomyélite granulomateuse (GME)	19
b. Les méningoencéphalites nécrosantes (NE).....	20
c. Variabilité raciale.....	21
d. Variabilité de présentation :.....	21
C. L'ÉMERGENCE DES MUO	21
D. ÉTIOLOGIE.....	22
a. Maladie parallèle chez l'homme : la sclérose en plaque (SEP).....	22
b. Déclencheur infectieux, néoplasique ou environnemental	23
c. Causes génétiques	23
E. POPULATION CONCERNÉE.....	24
F. PRÉSENTATION CLINIQUE	25
G. DIAGNOSTIC D'UNE MUO	28
a. DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL	28
b. LE DIAGNOSTIC	28
H. TRAITEMENT DES MUO	32
a. L'HISTOIRE DU TRAITEMENT DES MUO.....	32
b. TRAITEMENTS MÉDICAUX ACTUELS DES MUO.....	33
c. APPROCHES THÉRAPEUTIQUES NON TRADITIONNELLES DES MUO	39
d. RECHERCHES EN COURS DANS LE TRAITEMENT DES MUO	40
e. CONCLUSION	42
DEUXIÈME PARTIE – LES MÉNINGOENCÉPHALOMYÉLITES D'ORIGINE INDÉTERMINÉE CHEZ LE CHIEN : ÉTUDE RÉTROSPECTIVE SUR 86 CAS PRÉSENTÉS AU CENTRE UNIVERSITAIRE VÉTÉRINAIRE D'ALFORT ENTRE 2004 et 2023	43
1. OBJECTIF DE L'ÉTUDE	43
2. MATÉRIEL ET MÉTHODE	43
A. Matériel.....	43
a. Définition de la population étudiée	43

b. Echelle de Neurodéficience	45
B. Méthode	45
a. Étude préalable des dossiers cliniques	45
b. Méthodologie d'analyse des données	47
3. RÉSULTATS	48
A. Étude statistique.....	48
B. Population	50
a. Présentation de la population étudiée	50
b. Étude des races	50
c. Étude des sexes	52
d. Étude des âges	52
C. Consultation initiale.....	52
a. Motif de consultation	52
b. Anamnèse.....	53
c. Examen clinique général.....	53
d. Examen neurologique	53
D. Examens complémentaires.....	55
a. Analyse sanguine.....	55
b. Recherche d'agents infectieux	56
c. Examen d'imagerie par résonance magnétique	56
d. Analyse du LCS	57
e. Moment du diagnostic.....	58
E. Protocole thérapeutique mis en place.....	58
a. Traitement mis en place.....	58
b. Temps avant la mise en place du traitement.....	60
F. Réponse aux protocoles thérapeutiques mis en place	60
a. Comparabilité des groupes	60
b. Réponse à court terme : Note de Neurodéficience	61
c. Effet secondaire et toxicité lié au traitement.....	64
G. Évolution de la maladie sur le long terme.....	65
a. Devenir individuel à la suite de la consultation de suivi.....	65
b. Récidives de la maladie	65
c. Durée de survie.....	67
4. DISCUSSION.....	69
A. Épidémiologie.....	69
B. Présentation clinique.....	70
a. Motif de consultation	70
b. Signes cliniques	70
c. Diagnostic anatomique.....	70
d. Note de Neurodéficience.....	71
C. Examen complémentaire	71
D. Traitement	72
a. Comparabilité des différents groupes.....	72
b. Evolution du NDS.....	72
c. Temps écoulé avant la première récurrence.....	73
d. La survie	74
E. LIMITES	75
a. Population d'étude	75
b. Critères diagnostiques	75
c. Les protocoles thérapeutiques	75
d. Contrainte inhérente à une étude clinique rétrospective	76
Conclusion.....	77
Liste des références bibliographiques	79
Annexe 1 : Echelle de Neurodéficience (NDS)	85
Annexe 2 : Tableau Excel de recrutement des données	87

Annexe 3 : Tableau de calcul de l'évolution des notes de Neurodéficience lors de la consultation de suivi.....	89
Annexe 4 : Code utilisé dans SAS pour générer la représentation graphique en boîtes à moustache de la valeur DIFF_NDS_TEMPS	92
Annexe 5 : Code utilisé dans SAS pour générer les courbes de Kaplan-Meier dans l'analyse de la survenue de la première rechute	93
Annexe 6 : Extrait du tableau de données utilisé dans le logiciel SAS pour générer les courbes de Kaplan-Meier dans l'analyse de la survenue de la première rechute	94
Annexe 7 : Données de sortie pour chaque courbe de Kaplan-Meier dans l'analyse de la première rechute	95
Annexe 8 : Code utilisé dans SAS pour générer les courbes de Kaplan-Meier dans l'analyse de survie	99
Annexe 9 : Extrait du tableau de données utilisé dans le logiciel SAS pour générer les courbes de Kaplan-Meier dans l'analyse de survie	100
Annexe 10 : Données de sortie pour chaque courbe de Kaplan-Meier dans l'analyse de survie	101

Liste des figures

Figure 1 - Coupe schématique de l'encéphale d'un chien (Benmehrez et Belala, 2020).....	13
Figure 2 - Anatomie fonctionnelle du cerveau (Benmehrez et Belala, 2020).....	14
Figure 3 - Schéma de l'anatomie du système ventriculaire chez le chien (Benmehrez et Belala, 2020)	15
Figure 4 - Répartition de la substance blanche (B) et grise (C) dans le cerveau d'un chien en s'appuyant sur des images IRM (Schmidt et al., 2015).....	15
Figure 5 - Schéma de la répartition de la substance blanche et grise dans la moelle épinière.....	16
Figure 6 - Schéma de la structure des méninges(Benmehrez et Belala, 2020).....	17
Figure 7 - Schéma de l'organisation du tissu nerveux du SNC (« Neuro-Histology Flashcards Memorang », 2020)	17
Figure 8 - Lésion granulomateuse non nécrotique de leptoméninge (pie-mère + arachnoïdes)(Dasovic et Borys, 2022).....	20
Figure 9 - Représentation graphique de la répartition du poids corporel chez 219 chiens GME de race pure et 28 chiens MUO (Granger et al., 2010)	24
Figure 10 - Races les plus fréquemment signalées pour chaque catégorie et leur pourcentage de représentation dans chaque maladie(Granger et al., 2010)	24
Figure 11 - Répartition par âge de 173 chiens GME, 53 chiens MUO et 69 chiens NE(Granger et al., 2010).....	25
Figure 12 - Représentation graphique de 201 chiens GME et 28 chiens MUO catégorisés selon la localisation anatomique de la maladie : multifocale, prosencéphale, tronc cérébral, cervelet ou moelle épinière (Granger et al., 2010)	26
Figure 13 - Image IRM T2 wand sagittale (A), T2 wand transverse (B) et T2 Flair transverse (C) d'un chien atteint de GME avec des lésions interthalamique hyperintenses (Cornelis et al., 2019)	29
Figure 14 : diagramme de flux de l'étude.....	45
Figure 15 : Nombre de chiens recrutés pour l'étude entre 2004 et 2023.....	50
Figure 16 : Répartition des âges des chiens de notre échantillon	52
Figure 17 : Notes de Neurodéficience attribuées à chaque chien de l'étude lors de la consultation initiale (t0).....	55
Figure 18: Répartition des localisations des anomalies dans la population d'étude	56
Figure 19 : Note de Neurodéficience attribuée aux chiens de l'étude lors de leur consultation de suivi	61

Figure 20 : Boite à moustaches pour la variable DIFF_NDS_TEMPS selon les différents protocoles thérapeutiques	63
Figure 21 : Courbe de Kaplan-Meier de l'apparition de la première récurrence pour différents protocoles thérapeutiques suivis.....	66
Figure 22 : tests d'égalité correspondant aux courbes de Kaplan-Meier sur l'apparition de la première récurrence.....	67
Figure 23 : Courbe de survie de Kaplan-Meier pour différents protocoles thérapeutiques	68
Figure 24 : tests d'égalité correspondant aux courbes de survie de Kaplan-Meier.....	68

Liste des tableaux

Tableau 1 - Signes cliniques observés en fonction de l'anatomie de la lésion	27
Tableau 2 - Principales caractéristiques du LCS lors de MEG	30
Tableau 3 - Caractéristiques du LCS lors d'encéphalite nécrosante	31
Tableau 4 : Résumé des traitements et des résultats sur la médiane de survie obtenus chez des chiens atteints de MUO	37
Tableau 5: Répartition des races des chiens dans notre échantillon, et pourcentage estimé dans la population cible	50
Tableau 6: Répartition des poids des chiens dans notre échantillon, et pourcentage estimé dans la population cible	51
Tableau 7: Répartition des sexes des chiens dans notre échantillon, et pourcentage estimé dans la population cible	52
Tableau 8: Signes cliniques identifiés chez les chiens de notre échantillon, et pourcentage estimé dans la population cible	53
Tableau 9 : Répartition des localisations des lésions dans la population d'étude et extension des résultats à la population cible	57
Tableau 10 : Fréquence des anomalies d'analyse du LCS chez les chiens de l'étude et leur inférence à la population cible.....	58
Tableau 11 : Répartition des différents "groupes" et protocoles thérapeutiques reçus par les individus de l'étude.....	59
Tableau 12 : Caractéristique initiale des différents groupes d'études	61
Tableau 13 : Comparaison des médianes des valeurs de NDS entre t0 et t1	62
Tableau 14 : Comparaison des notes de Neurodéficience avant et après la mise en place du traitement pour chaque groupe d'étude	63
Tableau 15 : Répartition des effets secondaires observés pour chaque individu de l'étude en fonction du protocole thérapeutique suivi.....	64
Tableau 16 : Présentation des nouveaux effectifs pour l'étude des récives de MUO	65
Tableau 17 : Le temps médian d'apparition de la première récive, issus des courbes de Kaplan-Meier pour chaque groupe étudié.....	67
Tableau 18 : Présentation des nouveaux effectifs pour l'étude de la survie dans le cadre de MUO	67
Tableau 19 : Le temps de survie médian, issus des courbes de Kaplan-Meier pour chaque groupe étudié	69

Liste des abréviations

ADN : Acide désoxyribonucléique

BHE : Barrière hémato-encéphalique

BHM : Barrière hémato-méningée

CHUVA : Centre Hospitalier Universitaire Vétérinaire d'Alfort

COP : Cyclophosphamide, Vincristine et Prednisone

DLA : Complexe antigène leucocytaire du chien

EAE : Encéphalomyélite auto-immune expérimentale

EBV : virus de Epstein-Barr

ENVA : Ecole Nationale Vétérinaire d'Alfort

GC : Glucocorticoïdes

IRA : Insuffisance rénale aigüe

IRM : Imagerie à résonance magnétique

LCR : Liquide céphalo-rachidien

LCS : Liquide cérébro-spinal

LEN : Leuco-encéphalite nécrosante

ME : Moelle épinière

MEG : Meningo-encéphalomyélite granulomateuse

MEN : Meningo-encéphalomyélite nécrosante

MOI : Meningo-encéphalomyélite d'origine indéterminée

MUO : méningoencephalomyelitis of unknown origin

NDS : Echelle de Neurodéficience (Neurodéficience Scale)

NE : encéphalite nécrosante

NIME : Méningo-encéphalomyélite non infectieuse

PCR : Polymerase Chain Reaction

SEP : Sclérose en Plaques

SNC : Système nerveux central

SRMA : Méningite-artérite sensible aux stéroïde

Introduction :

Les méningo-encéphalomyélites canines représentent un ensemble complexe de maladies du système nerveux central (SNC). Chez le chien, les formes dysimmunitaires sont prédominantes. Parmi elles certaines sont cliniquement indiscernables, comme les méningo-encéphalomyélites granulomateuses (GME) ou encore les méningo-encéphalomyélites nécrosantes (NME), bien qu'elles soient distinctes en histologie. On les regroupe sous le terme collectif de « méningo-encéphalomyélites d'origine indéterminée » (MUO).

La présentation clinique est très vaste et parfois atypique, rendant le diagnostic et la prise en charge clinique complexes. Actuellement, le diagnostic de MUO est essentiellement présomptif car un diagnostic définitif nécessite un examen histologique des tissus du système nerveux central (SNC). Le diagnostic s'appuie sur l'imagerie en coupe telle que la répartition des anomalies sur l'imagerie à résonance magnétique (IRM), l'analyse du liquide cérébro-spinal (LCS), l'exclusion d'autres maladies acquises et la réponse à divers médicaments immunosuppresseurs.

Pourtant, malgré les progrès dans la compréhension de cette maladie, le traitement d'une MUO reste un défi clinique majeur. Actuellement, il semble qu'aucune preuve claire de la supériorité d'un schéma thérapeutique spécifique n'ait été démontrée. Cette incertitude soulève la nécessité de mener des études approfondies pour éclairer les pratiques cliniques.

Dans cette optique, nous avons entrepris une étude rétrospective portant sur 86 chiens atteints de MUO, traités avec diverses combinaisons de glucocorticoïdes et de médicaments immunosuppresseurs, au sein du service de neurologie du Centre Hospitalier Universitaire Vétérinaire d'Alfort (CHUVA) entre 2004 et 2023. Notre objectif est d'analyser les données épidémiologiques et cliniques de ces cas afin de déterminer si des recommandations thérapeutiques peuvent être établies, en tenant compte des connaissances actuelles de la littérature scientifique et des résultats observés dans notre cohorte.

PREMIÈRE PARTIE : LES MÉNINGOENCÉPHALOMYÉLITES D'ORIGINE INDÉTERMINÉE CHEZ LE CHIEN – ETAT ACTUEL DES CONNAISSANCES

1. RAPPEL

A. Anatomie du SNC

Le système nerveux central (SNC) se compose de l'encéphale et de la moelle épinière (ME) dans sa continuité. L'encéphale comporte les hémisphères cérébraux, surmontant le tronc cérébral et le cervelet. La moelle spinale prolonge le tronc cérébral et se localise dans la colonne vertébrale

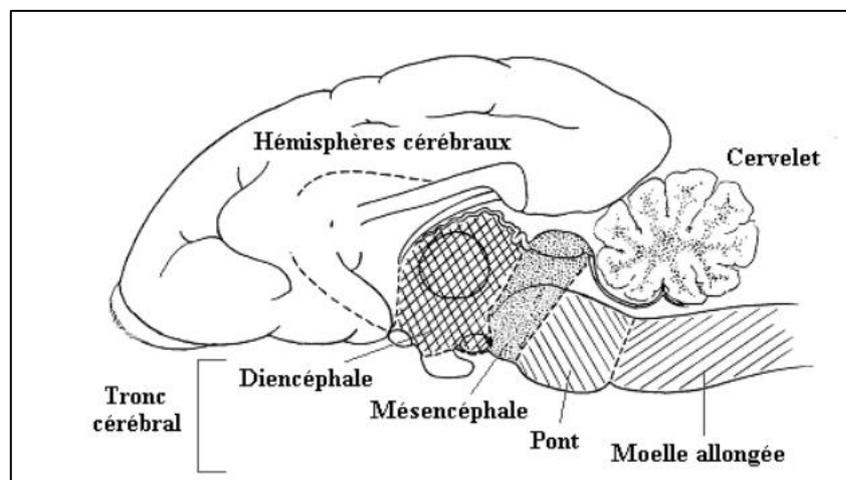
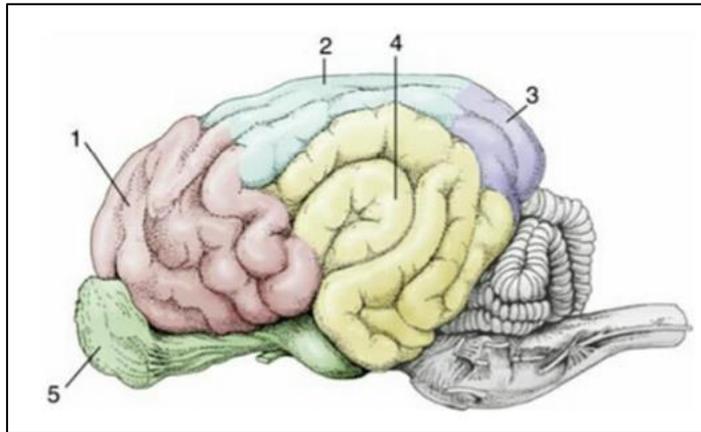


Figure 1 - Coupe schématique de l'encéphale d'un chien (Benmehrez et Belala, 2020)

a. Anatomie fonctionnelle du cerveau :

Les hémisphères cérébraux du chien sont eux-mêmes divisés en 6 lobes, chacun jouant un rôle différent :

- Le lobe frontal, qui intervient notamment dans le raisonnement, le langage et le mouvement volontaire ;
- Le lobe pariétal, qui joue un rôle important dans l'intégration des informations collectées par les différents sens (vue, audition...) ;
- Le lobe occipital, considéré comme le centre de la vision ;
- Le lobe temporal, qui joue différents rôles tels que le traitement des informations auditives et la mémoire du chien ;
- Le rhinencéphale, qui est associé aux fonctions d'olfaction, d'agressivité et de comportement reproducteur (fonctions instinctives). On retrouve dans cette partie du cerveau le lobe olfactif en partie crâniale d'où naît le nerf crânial I (nerf olfactif), et le lobe piriforme en partie caudale.



- | |
|--------------------|
| 1 – Lobe frontal |
| 2 – Lobe pariétal |
| 3 – Lobe occipital |
| 4 – Lobe temporal |
| 5 – Rhinencéphale |

Figure 2 - Anatomie fonctionnelle du cerveau (Benmehrez et Belala, 2020)

b. Anatomie fonctionnelle du cervelet :

Le cervelet, situé à la base de l'encéphale, en arrière du tronc cérébral, gère et régule la motricité. C'est le centre de l'équilibre, de la posture et du mouvement.

c. Anatomie fonctionnelle du tronc cérébral :

Le tronc cérébral, situé à la base de l'encéphale en avant du cervelet, intervient comme régulateur dans plusieurs fonctions (ex : douleur, rythme cardiaque). Il gère les comportements de survie et contient onze paires de nerfs crâniens (II à XII) qui vont innover la tête.

d. Le liquide cérébro-spinal (LCS) :

Le liquide cérébro-spinal (LCS), est un liquide biologique transparent dans lequel baignent le cerveau et la moelle spinale. Il est produit par les plexus choroïdes. Ces plexus choroïdes sont composés d'artérioles extrêmement fines qui se connectent à des veinules. La pression artérielle étant très importante, on observe une sortie de plasma qui va remplir les ventricules en permanence. La vitesse de production du LCS est de 0,047 mL/min chez le chien (Benmehrez et Belala, 2020). Le liquide circule ensuite dans les différents ventricules et l'espace sous-arachnoïdien des méninges. Il est ensuite réabsorbé dans les veines par les villosités arachnoïdiennes. Le liquide cérébro-spinal nourrit, protège et soutient le SNC qu'il entoure.

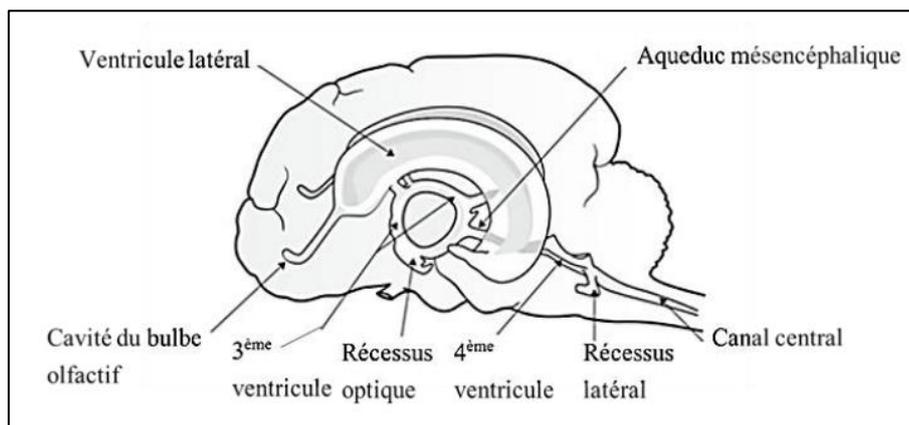


Figure 3 - Schéma de l'anatomie du système ventriculaire chez le chien (Benmehrez et Belala, 2020)

B. Histologie du SNC et des tissus associés

a. Le SNC

I Substance grise et substance blanche :

Le système nerveux central comporte deux types de tissu nerveux, la substance blanche et la substance grise. La substance grise est constituée des noyaux et des corps cellulaires des neurones alors que la substance blanche ne comporte que les prolongements neuronaux des neurones : les neurites. Les deux substances comportent des cellules gliales qui sont les cellules qui assurent le soutien du tissu nerveux. La substance grise se localise dans le cortex cérébral au niveau des hémisphères, dans les noyaux du tronc cérébral et dans la ME (cornes dorsales, cornes latérales, cornes ventrales et commissure grise). La substance blanche occupe le reste de l'encéphale et de la ME (cordons dorsaux, latéraux et ventraux et la commissure blanche).

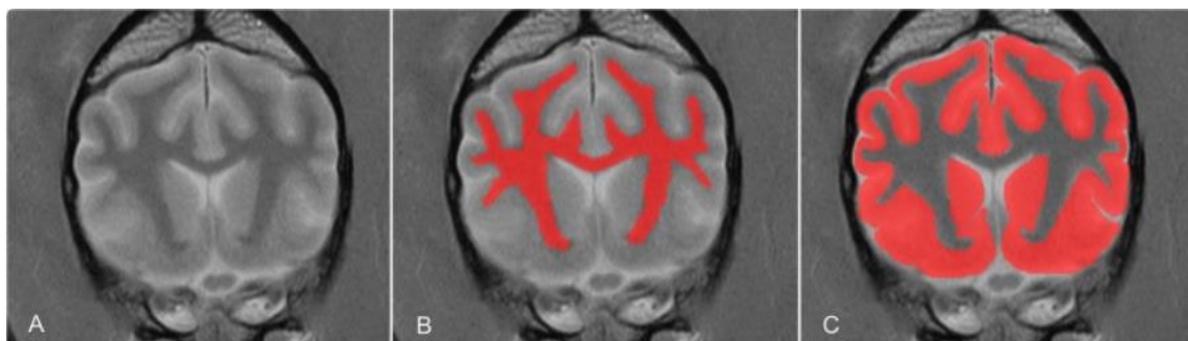


Figure 4 - Répartition de la substance blanche (B) et grise (C) dans le cerveau d'un chien en s'appuyant sur des images IRM (Schmidt et al., 2015)

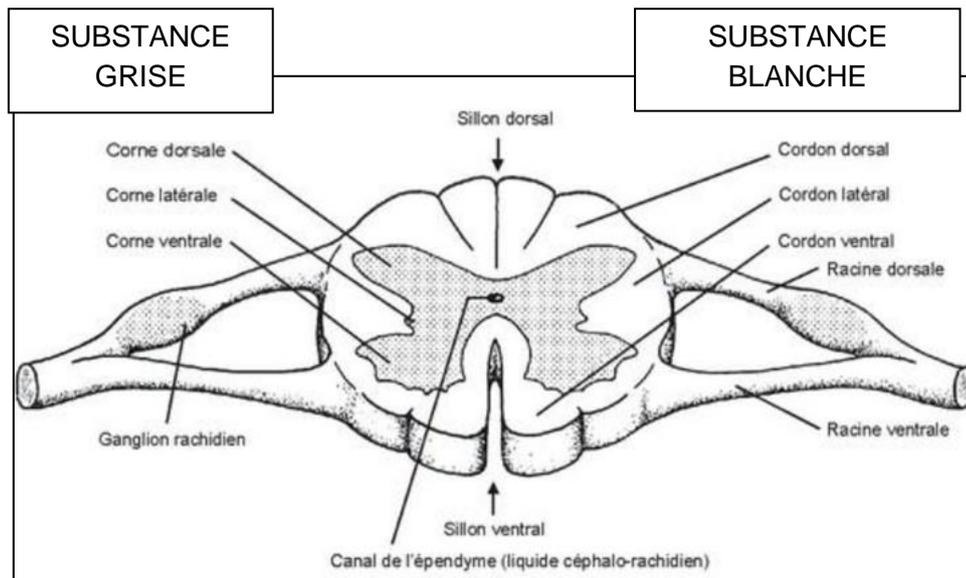


Figure 5 - Schéma de la répartition de la substance blanche et grise dans la moelle épinière

Le cervelet est composé d'une couche périphérique, appelée le cortex cérébelleux, qui comporte la substance grise, la substance blanche se trouvant au centre du cervelet.

II Cytologie du système nerveux central

Les neurones : Les neurones sont des cellules spécialisées dans la transmission de l'influx nerveux. Ils sont composés d'un corps cellulaire (soma) généralement ovoïde, où se trouve le noyau. Les expansions cellulaires à partir de ce soma sont appelées les neurites qui se divisent en deux types : les dendrites et l'axone. On note un seul axone par corps cellulaire alors que les dendrites peuvent être multiples. L'axone se termine de façon renflée par un bouton synaptique.

Les cellules gliales : Les cellules gliales comportent les astrocytes, les oligodendrocytes, les cellules microgliales, les cellules épendymaires et les cellules des plexus choroïdes. Elles servent principalement de soutien.

b. Tissus associés au SNC

I Les méninges

Parmi les tissus associés au tissu nerveux on décrit les méninges qui forment le tissu conjonctif entourant l'encéphale et la ME. Sous l'os du crâne pour le cerveau, ou sous le corps vertébral pour la ME, on trouve trois couches formant les méninges :

- La dure mère : directement appliquée contre le tissu osseux
- L'arachnoïde : constituée d'un espace sous arachnoïdien dans lequel va circuler le liquide céphalo-spinal (LCS)
- La pie-mère : directement appliquée contre le tissu nerveux. Sous la pie-mère, on trouve une couche formée d'astrocytes participant à la barrière hémato-encéphalique (BHE).

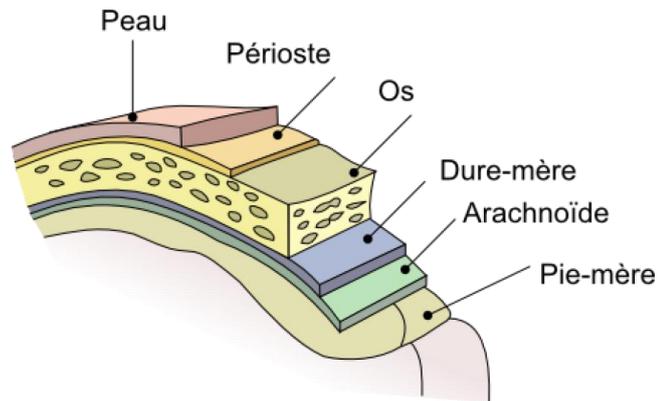


Figure 6 - Schéma de la structure des méninges (Benmehrez et Belala, 2020)

II La vascularisation

Les vaisseaux sanguins qui vascularisent le SNC proviennent des vaisseaux méningés. Ils s'enfoncent et se ramifient dans le SNC en restant entourés d'un fin manchon conjonctif : la gaine de Virchow-Robin. Celle-ci disparaît autour des capillaires, donc la lame basale fusionne avec les prolongements astrocytaires entourant le vaisseau. Les endothéliums continus et les prolongements astrocytaires constituent une barrière imperméable aux grosses molécules : la barrière hémato-encéphalique (BHE). On notera l'absence de vascularisation lymphatique.

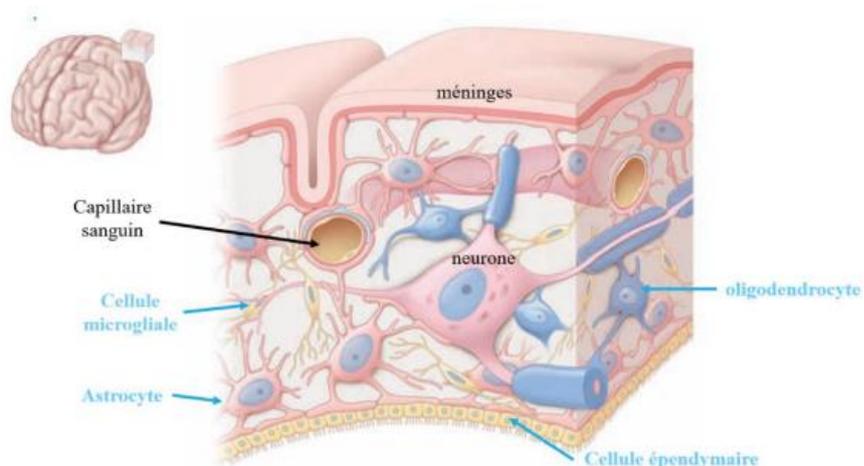


Figure 7 - Schéma de l'organisation du tissu nerveux du SNC (« Neuro-Histology Flashcards | Memorang », 2020)

2. LES MÉNINGO-ENCÉPHALITES / LES MÉNINGO-ENCÉPHALOMYÉLITES D'ORIGINE INDÉTERMINÉE CHEZ LE CHIEN

A. DÉFINITION

a. Les méningo-encéphalites et les méningo-encéphalomyélites:

Les méningo-encéphalites sont des maladies inflammatoires des méninges et de l'encéphale. Les méningo-encéphalomyélites sont également des maladies inflammatoires mais celles-ci touchent la moelle épinière en plus des méninges et de l'encéphale. Trois causes sont possibles :

- Infectieuses : très fréquentes en médecine humaine, plus rares chez les animaux de compagnie (toxoplasmose, néosporose, maladie de Carré, cryptosporidiose, bactéries...)
- Néoplasiques (inflammation réactionnelle à un processus néoplasique) ;
- Non infectieuses / auto-immunes : de loin les plus fréquentes

b. Les méningoencéphalomyélites non infectieuses (NIME) / auto-immunes

Les méningoencéphalomyélites non infectieuses (NIME), également appelées les méningo-encéphalomyélites à médiation immunitaire présentent de nombreux problèmes de classification et de diagnostic car il existe de nombreux types de NIME qui diffèrent cliniquement et histologiquement.

Parmi les maladies auto-immunes, 4 sous-types peuvent être décrits, basés principalement sur les régions spécifiques du SNC touchées et sur l'histopathologie spécifique. Ces sous-types comprennent (Coates et Jeffery, 2014):

- La méningite-artérite sensible aux stéroïdes (SRMA)
- La méningo-encéphalite à éosinophiles
- La méningoencéphalomyélite granulomateuse (GME)
- Et l'encéphalite nécrosante (NE)

La majorité des cas de NIME identifiés histologiquement sont des méningo-encéphalomyélites granulomateuses (GME) mais le GME lui-même varie considérablement en termes de présentation clinique, d'analyse du LCS et de résultats d'imagerie.

À ce jour, il existe une relation inconnue entre les cas NIME « diagnostiqués » sur la base des seules caractéristiques cliniques et ceux avec un diagnostic histopathologique définitif.

Des affections telles que le syndrome de tremblement généralisé, la pachyméningite hypertrophique ou même une maladie à médiation immunitaire centrée sur les récepteurs des neurotransmetteurs font également partie du spectre des maladies à médiation immunitaire du système nerveux central, mais leur présentation est suffisamment distincte pour être reconnue comme des entités cliniques à part entière et ne sont pas discutées davantage ici (Jeffery et Granger, 2023).

c. Les méningo-encéphalomyélites d'origine indéterminée (MOI)

Définition :

Le terme « méningo-encéphalomyélite d'origine indéterminée » (MOI) ou meningoencephalomyélite

of unknown origin (MUO) désigne les cas dans lesquels les résultats cliniques suggèrent une étiologie non infectieuse mais où un diagnostic histopathologique définitif fait défaut. Autrement dit, le terme de MUO est actuellement utilisé comme synonyme de méningo-encéphalomyélites auto-immunes cliniquement indiscernables.

Origine :

Les MUO ont été signalées pour la première fois en tant que maladies distinctes chez le chien dans les années 1970 (Vandeveld, 1980) sous le nom de « réticuloses » (Vandeveld, 1980). En revanche le terme de « méningo-encéphalomyélites d'origine indéterminée » (MUO) est plus récent.

Affinement de la définition d'un point de vue histologique :

Parmi les maladies auto-immunes décrites ci-dessus, deux d'entre elles sont exclues du spectre de « MUO » car discernables : d'un côté, la méningite sensible aux stéroïdes (SRMA) qui est reconnue comme une maladie primaire des méninges plutôt que du système nerveux central (SNC) lui-même, et de l'autre côté la méningo-encéphalomyélite à éosinophiles dont la présentation clinique et les anomalies du LCS sont bien discernables.

Les deux « sous-types » de MUO cliniquement indiscernables sont donc la méningoencéphalomyélite granulomateuse (GME) et l'encéphalite nécrosante (NE).

B. LES « SOUS-TYPES » DE MUO

Il est possible de distinguer ces maladies à l'aide de l'examen histopathologique. Certains écrits les caractérisent comme des « sous-types de MUO » qui diffèrent par leurs gravités spécifiques d'inflammation et de nécrose de la substance méningée, blanche et grise.

a. La méningoencéphalomyélite granulomateuse (GME)

La méningo-encéphalomyélites granulomateuse (GME) est la plus fréquemment identifiée histopathologiquement. Trois formes de méningoencéphalite granulomateuse (MEG) sont décrites (Platt et Garosi, 2013):

- Une forme multifocale qui peut être diffuse. Elle est généralement d'apparition aiguë, rapidement progressive et se manifeste par des signes d'atteinte multifocale de l'encéphale et de la moelle épinière. Cette forme est la plus fréquente.
- Une forme focale caractérisée par la présence de lésions isolées semblables à des granulomes au sein du système nerveux central, d'évolution lentement progressive.
- Une forme oculaire concomitante ou évoluant vers la forme disséminée.

Les lésions consistent en une accumulation périvasculaire de macrophages, de lymphocytes et de plasmocytes. Ces cellules sont souvent enchâssées dans un réseau de fibres de réticuline. Des granulocytes neutrophiles et des cellules géantes multinucléées peuvent parfois être observés en petit nombre. En outre, il arrive que des macrophages s'agrègent en nodules granulomateux à la périphérie des lésions les plus graves. Ces manchons, en s'étendant, compriment et infiltrent le parenchyme voisin. Des aires de nécrose résultant d'un phénomène ischémique sont parfois visibles.

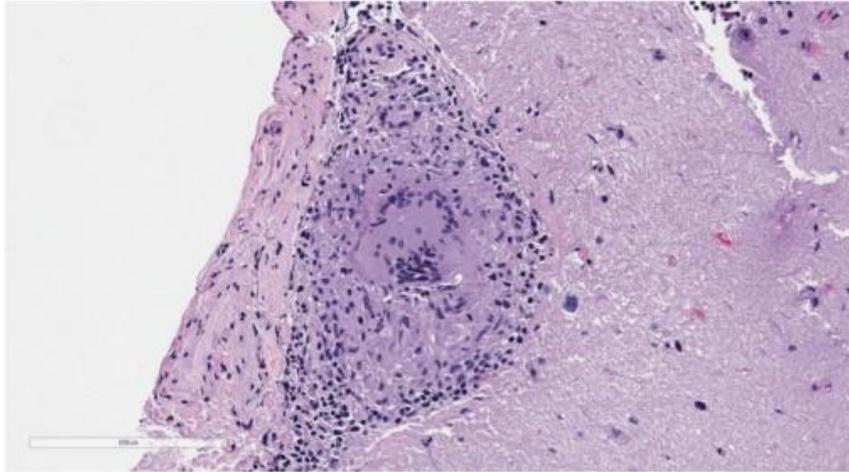


Figure 8 - Lésion granulomateuse non nécrotique de leptoméninge (pie-mère + arachnoïdes)(Dasovic et Borys, 2022)

Dans la forme disséminée, les lésions décrites précédemment sont nombreuses et largement distribuées dans tout le système nerveux central. Elles atteignent primitivement la substance blanche, mais la substance grise et les leptoméninges peuvent également être touchées.

La coalescence en un endroit particulier du système nerveux d'un grand nombre de lésions granulomateuses issues de manchons périvasculaires adjacents peut former une masse importante, c'est-à-dire une lésion focale, qui va comprimer et envahir le tissu nerveux périphérique (Braund, 1985). La forme focale de MEG est caractérisée par cette lésion focale, la plupart du temps unique, et localisée préférentiellement dans la substance blanche des hémisphères cérébraux et du tronc cérébral, notamment la région pontomédullaire.

Dans la forme oculaire, des manchons granulomateux envahissent le nerf optique, le disque optique ou la rétine. Des lésions focales et disséminées peuvent se développer dans le système nerveux central par la suite. Certaines lésions très étendues sont visibles macroscopiquement.(Fuhrer *et al.*, 2007)

b. Les méningoencéphalites nécrosantes (NE)

L'aspect lésionnel consiste dans les deux cas en une nécrose étendue, multifocale, générant des cavitations au sein de l'encéphale ; des lésions correspondant à différents stades d'évolution cohabitent. Il existe plusieurs types de méningo-encéphalites nécrosantes, les plus documentés sont : Les méningo-encéphalites nécrosantes (du carlin) et des leuco-encéphalites nécrosantes (Stalis *et al.*, 1995)

1 La méningoencéphalite nécrosante du Carlin :

Les lésions, généralement limitées à l'encéphale, sont constituées de zones de nécrose et d'inflammation non suppurées touchant la substance blanche. La nécrose intéresse surtout les hémisphères cérébraux, et s'étend des leptoméninges à travers le cortex cérébral et jusqu'à la corona radiata, occasionnant une perte de démarcation entre la substance blanche et la substance grise. Des zones de nécrose corticale (substance grise) sont quelques fois présentes. Les lésions de méningite sont souvent spectaculaires. L'infiltration inflammatoire est lymphocytaire et

histiocytaire. Les lésions peuvent être suffisamment étendues pour être observées macroscopiquement (Fuhrer *et al.*, 2007).

II La leuco-encéphalite nécrosante

Autrement évoquée sous le nom de méningoencéphalite nécrosante du Yorkshire. Les lésions sont limitées à la substance blanche et sont disséminées dans la substance blanche hémisphérique, le tronc cérébral et le cervelet. Les structures corticales et les méninges sont préservées. Les infiltrats inflammatoires sont macrophagiques et histiocytaires. Les manchons périvasculaires sont extrêmement épais. (Buckley et Schatzberg, 2005 ; Fuhrer *et al.*, 2007)

c. Variabilité raciale

Longtemps considérée comme spécifique de ces races, la méningoencéphalite nécrosante du Carlin a également été décrite chez le pékinois, le boston terrier, le bichon maltais, le papillon, le shi tzu, le chihuahua et le coton de Tuléar. La méningoencéphalite nécrosante du Yorkshire a quant à elle été décrite chez le Pékinois, le spitz et plus récemment le bouledogue français.

D'autres méningo-encéphalomyélites spécifiques de race ont été décrites chez le lévrier greyhound et le pointer, ainsi que diverses encéphalites nécrosantes atypiques. (Fuhrer *et al.*, 2007)

Il a été suggéré que le patrimoine génétique pourrait influencer l'apparence histopathologique des maladies inflammatoires du cerveau et que, par conséquent, les affections « liées à la race » pourraient peut-être simplement être des variantes de la GME (Granger *et al.*, 2010) et donc d'une MUO.

d. Variabilité de présentation :

Il semble également que différents « sous-types » peuvent apparaître ensembles dans le cerveau d'un chien atteint (Nessler *et al.*, 2022), ce qui suggère qu'il y aurait peu d'intérêt clinique à tenter de définir les différents sous-types.

C. L'ÉMERGENCE DES MUO

Le diagnostic de MUO a augmenté en fréquence au cours des années 1990 jusqu'à nos jours. Cela peut être le résultat de plusieurs facteurs.

Tout d'abord, cela pourrait être le résultat d'une reconnaissance accrue de ces maladies, à mettre en parallèle avec le développement de l'imagerie par résonance magnétique (IRM) dans le milieu vétérinaire.

Cela pourrait également correspondre à une augmentation de la popularité de certaines races (notamment, les carlins, les bouledogues français) ou encore à une reproduction mal contrôlée qui réduit la diversité génétique (Ehrensperger, 2018).

Enfin cette émergence peut être dû à une véritable prévalence accrue des maladies auto-immunes chez les chiens, comme certaines études tendent à le prouver chez l'humain (Dinse *et al.*, 2020). Il est donc probable qu'il s'agisse véritablement d'une maladie plus courante qu'elle ne l'était dans les années 1980 et avant.

D. ÉTIOLOGIE

a. *Maladie parallèle chez l'homme : la sclérose en plaque (SEP)*

I Similitude entre la SEP et les MUO

On ne peut ignorer le fait que la SEP comporte de grandes similitudes avec les MUO chez le chien. La sclérose en plaques (SEP) est une méningo-encéphalomyélite non infectieuse (à médiation immunitaire) fréquente chez le jeune adulte (Filippi *et al.*, 2018).

Les signes cliniques de la SEP sont assez similaires à ceux d'une MUO chez le chien bien que des différences persistent. Les manifestations les plus courantes de la SEP concernent des déficits visuels, un dysfonctionnement de la moelle épinière et des déficits cognitifs.

Sur le plan pathologique, la SEP chez l'homme et les MUO chez le chien sont également largement similaires, consistant en une infiltration de cellules inflammatoires, souvent le long des voies vasculaires. Une légère différence persiste tout de même dans le sens ou l'infiltration des lymphocytes T et B est reconnue dans la SEP, alors que les MUO semblent être principalement dominées par les lymphocytes T (Prümmer *et al.*, 2023).

Enfin une étude en 2010 dont le but était de cartographier génétiquement les chiens carlins atteints de méningo-encéphalite nécrosante (NE), a mis en évidence une association entre certains allèles spécifiques du complexe antigène leucocytaire de chien (DLA) de classe II et la NE, ressemblant fortement à celle de la SEP humaine (Greer *et al.*, 2010).

Plusieurs sous-types différents de SEP sont reconnus, en fonction de leur dynamique de progression. En suivant cette approche, nous pourrions considérer qu'une MUO ressemble le plus à la SEP primaire progressive, dont le pronostic est relativement sombre chez l'homme.

II L'encéphalomyélite auto-immune expérimentale (EAE)

En raison de l'importance considérable de la sclérose en plaques (SEP) dans le domaine de la neurologie humaine, des modèles de laboratoire de la maladie ont été développés chez des animaux de laboratoire, connus sous le nom d'"encéphalomyélite auto-immune expérimentale" (EAE). Cette maladie, qui se manifeste par une paralysie rapide chez les rats et les souris (et peut également être induite chez d'autres espèces), est provoquée par l'injection de composants modifiés du système nerveux central (SNC) avec un adjuvant, déclenchant ainsi une inflammation généralisée dans le SNC.

Du point de vue pathologique, cette maladie présente des similitudes plus marquées avec les MUO chez le chien qu'avec la SEP chez l'homme, notamment en ce qui concerne la moindre importance de la démyélinisation.

Les similitudes entre les manifestations neurologiques et les caractéristiques pathologiques de l'EAE et de la SEP avec les MUO chez le chien peuvent s'avérer utiles pour déterminer les causes, les facteurs prédisposants ou encore les stratégies thérapeutiques efficaces pour les chiens atteints de MUO.

b. Déclencheur infectieux, néoplasique ou environnemental

L'étiologie des MUO est par définition indéterminée mais, outre la prédisposition génétique individuelle, de nombreuses maladies auto-immunes sont fortement suspectées d'avoir un déclencheur, qui peut être infectieux, néoplasique ou environnemental.

I Déclencheur infectieux

En effet il a récemment été mis en évidence une relation entre le virus de Epstein-Barr (EBV) et la sclérose en plaques chez l'homme (SEP) (Bjornevik *et al.*, 2022). Un immuno-mimétisme complexe sous-entend donc qu'une relation similaire entre un agent pathogène encore non identifié et une MUO ne peut être exclue. Il est également à noter que si l'on continue le parallèle avec l'Homme, l'infection virale est une cause fréquente de maladies inflammatoires du système nerveux central (Barber *et al.*, 2022). Pour le moment et malgré des recherches approfondies sur les déclencheurs infectieux et notamment viraux, aucun n'a jusqu'à présent été identifié pour une MUO chez le chien.

II Déclencheur néoplasique

Une origine néoplasique ne semble pas quant à elle être un facteur déclencheur ayant un impact dans l'apparition d'une MUO. Les deux études ayant traité un potentiel lien entre ces deux atteintes pathologiques chez le chien ont conclu à des similarités dans la présentation clinique et dans les résultats d'imagerie à résonance magnétique (IRM) et de prélèvement de LCS. Dans les deux cas, l'examen histopathologique post-mortem a conclu à une origine néoplasique et non à une MUO. (Corsini *et al.*, 2023 ; Espinosa *et al.*, 2023)

III Déclencheur environnemental

Par ailleurs, plusieurs études ont démontré que la SEP était une maladie hétérogène, multifactorielle, à médiation immunitaire, influencée par des facteurs à la fois génétiques et environnementaux (Filippi *et al.*, 2018). D'un point de vue physiopathologique, des facteurs prédisposants environnementaux et génétiques sont donc suspectés dans le cadre de MUO. Pour l'heure aucun risque environnemental général n'a été identifié en association avec le système immunitaire canin. Pour le moment l'étiologie est donc supposée être une réponse immunitaire autodirigée.

c. Causes génétiques

Les causes génétiques sont suspectées depuis longtemps chez les chiens atteints de MUO en raison de la forte prévalence dans des races spécifiques. Certains facteurs de risque génétiques sous-jacents dans ces races commencent à devenir de plus en plus apparents :

- 75 % des carlins atteints d'encéphalite nécrosante ont une combinaison spécifique d'allèles codant pour des molécules du complexe majeur d'histocompatibilité de classe II sur le chromosome 12 contenant des exons pour l'antigène leucocytaire du chien et leur conférant un risque relatif de 5,45 de développer la maladie (Barber *et al.*, 2011)
- Chez les chiens maltais, ILR7 sur le chromosome 4 et FBXW7 sur le chromosome 15, tous deux impliqués dans la régulation du système immunitaire, pourraient être impliqués dans l'encéphalite nécrosante (Schrauwen *et al.*, 2014).
- Un risque génétique partagé entre les races (carlins, maltais, chihuahua) associées au chromosome 15 et au DLA II a été mis en évidence (Schrauwen *et al.*, 2014)

Devant ces résultats, et dans le cadre où toutes les expérimentations menées pour identifier d'autres causes de MUO ont échoué, une nouvelle hypothèse a vu le jour au sein de la communauté scientifique : est-il possible que la diversité dans l'expression clinique et anatomopathologique des MUO ne soit que l'expression d'une seule et même maladie dont la variabilité serait due à des facteurs individuels tels que l'expression des complexes majeurs d'histocompatibilité ? (Fuhrer *et al.*, 2007)

E. POPULATION CONCERNÉE

Les MUO atteignent la population canine et féline avec une plus grande fréquence d'apparition chez le chien. Cette affection représenterait 5% à 25% des affections du système nerveux central chez le chien. (Talarico et Schatzberg, 2010 ; Tipold et Stein, 2010)

I Les races

Ce sont plutôt les chiens de petite taille (< 10kg) qui sont touchés. Une étude a montré que les chiens de moins de 10kg représentaient entre 65% et 85% des chiens atteints de MUO (Granger *et al.*, 2010). Les races particulièrement touchées sont le caniche, le Carlin, le Bichon Maltais, le Yorkshire terrier, le Pékinois, le Chihuahua, le Papillon, le Shih tzu et d'autres (Granger *et al.*, 2010). Ces races ainsi que leur prévalence dans les sous types de MUO sont répertoriées dans les tableaux suivants :

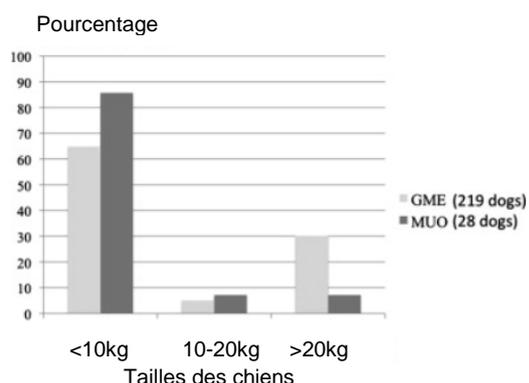


Figure 9 - Représentation graphique de la répartition du poids corporel chez 219 chiens GME de race pure et 28 chiens MUO (Granger *et al.*, 2010)

Groupes	Nombre de chiens totale	Races les plus représentées par ordre décroissant	Pourcentage correspondant
GME	245	Caniche, bichon maltais, teckel, west highland white, chihuahua	47
NE	138	Carlin, yorkshire, bichon maltais, chihuahua, shih tzu	96
MUO	31	Chihuahua, west highland withe, teckel	48

Figure 10 - Races les plus fréquemment signalées pour chaque catégorie et leur pourcentage de représentation dans chaque maladie (Granger *et al.*, 2010)

II L'âge

La maladie peut apparaître à tout âge, mais les adultes d'âge moyen sont préférentiellement atteints. L'âge moyen est décrit autour de 5 ans. Cependant, la maladie a été décrite chez des chiens dont l'âge variait de 5 mois à 12 ans (Coates et Jeffery, 2014 ; Talarico et Schatzberg, 2010 ; Tipold et Stein, 2010 ; Zarfoss *et al.*, 2006)

L'analyse statistique sur des cas de GME, NE et MUO a démontré qu'il existe une différence significative entre la répartition par âge des chiens atteints de NE et de GME. Les chiens affectés par NE étaient pour la plupart âgés de moins de 4 ans (Granger *et al.*, 2010) et sur une étude d'une série de 60 carlins atteints de NE, l'âge médian était de 18 mois (Levine *et al.*, 2008).

Pour les chiens atteints de GME, la plupart avaient un âge compris entre 4 et 8 ans. (Beorchia, 2016; Granger *et al.*, 2010). Le tableau suivant présente la répartition des âges des chiens atteints de MUO, GME et NE.

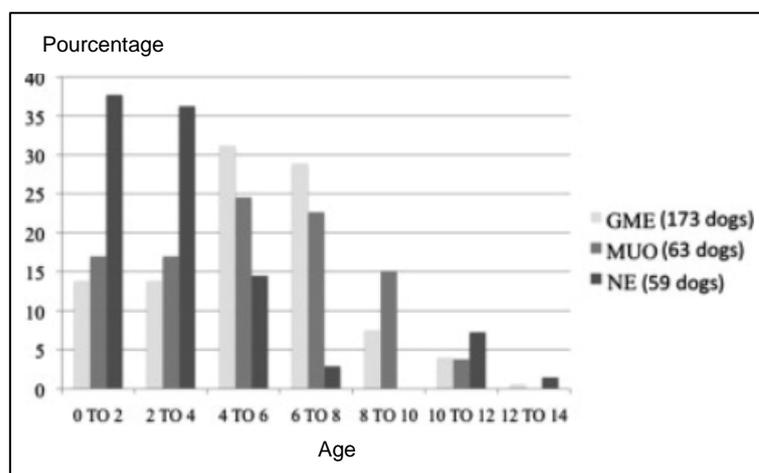


Figure 11 - Répartition par âge de 173 chiens GME, 53 chiens MUO et 69 chiens NE(Granger et al., 2010)

III Le sexe

Les deux sexes sont concernés par les MUO. Selon certaines études, aucune prédisposition de sexe n'a pu être démontrée (Beorchia, 2016 ; Tipold et Stein, 2010).

Bien qu'il soit largement admis qu'il existe une prédominance féminine dans le GME (Fisher, 2002 ; Muñana et Luttgen, 1998) aucune différence statistique dans le ratio mâles/femelles n'a été rapportée dans des études plus récentes (Granger *et al.*, 2010)

F. PRÉSENTATION CLINIQUE

Les signes cliniques sont peu spécifiques et reflètent la distribution anatomique des lésions. Comme déjà évoqué précédemment, la maladie peut prendre plusieurs formes, focales ou multifocales et toucher plusieurs zones du système nerveux central : le cerveau antérieur, le tronc cérébral, le cervelet ou la moelle épinière.

I Localisation des lésions

Dans 40% des cas de MUO les signes sont multifocaux, on observera alors une association de signes neurologiques. Dans 8 % des cas, l'animal présente des déficits neurologiques évocateurs d'une myélopathie transverse uniquement et dans 18% des cas l'animal présente des signes avec une atteinte du cerveau antérieur seulement. (Granger *et al.*, 2010) Quelques rares cas ont été décrits et ont développé une forme limitée au nerf optique. La répartition des localisations neurologiques des lésions chez des chiens atteints de GME et MUO est représentée dans le graphique suivant :

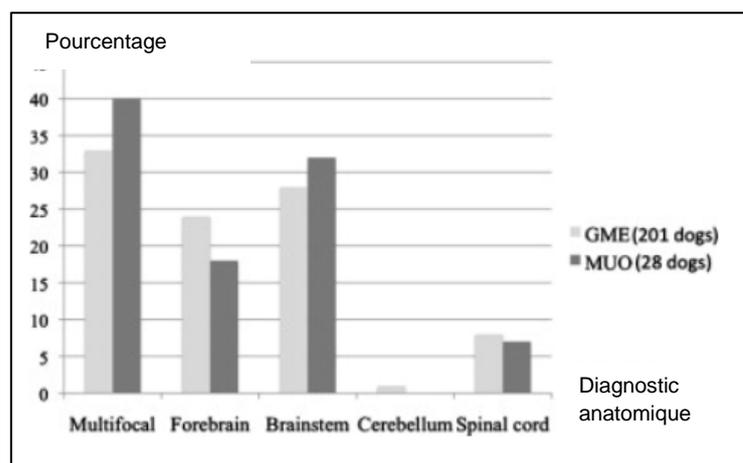


Figure 12 - Représentation graphique de 201 chiens GME et 28 chiens MUO catégorisés selon la localisation anatomique de la maladie : multifocale, prosencéphale, tronc cérébral, cervelet ou moelle épinière (Granger et al., 2010)

II Signes cliniques et évolution lors de MUO :

Dans les atteintes multifocales on observera une association de signes en lien avec la taille, la forme et la localisation des lésions. Les signes peuvent aller de la crise convulsive, dans 20 à 25% des cas, (Kaczmarska *et al.*, 2020) à d'autres signes d'atteinte cérébrale comme de l'ataxie, de la parésie, une cervicalgie, une atteinte de la vigilance, une marche en cercle, des troubles visuels pouvant aller jusqu'à la cécité, des troubles du comportement. D'autres signes comme des déficits proprioceptifs avec retards des réactions posturales ou encore des signes d'atteintes vestibulaires (nystagmus pathologique, tête penchée) peuvent également être observés. Des signes d'atteinte systémique tel qu'une hyperthermie, de la diarrhée ou des vomissements ne sont pas non plus exclus.

Les signes cliniques en fonction de la localisation de la lésion sont répertoriés dans le tableau suivant :

Tableau 1 - Signes cliniques observés en fonction de l'anatomie de la lésion

Type de syndrome	Signes cliniques
Syndrome cortical	Modification du comportement Altération de l'état de conscience Marche en cercle Pousser au mur Atteinte visuelle centrale avec réflexes pupillaires normaux convulsions
Syndrome ponto-bulbaire	Hémi-parésie Atteinte des nerfs crâniens : <ul style="list-style-type: none"> - paralysie de la mâchoire - diminution de réflexe palpébral - strabisme médial - paralysie faciale - paralysie de la langue
Syndrome vestibulaire	Port de tête dévié Marche en cercle Chutes Roulement sur le côté Nystagmus
Syndrome cérébelleux	Spasticité Trémulations intentionnelles Elargissement du polygone de sustentation
Syndrome mésencéphalique	Altération de l'état de conscience Coma Rigidité de décérébration Strabisme ventro-latéral Mydriase avec absence de réponse pupillaire Ptose de la paupière supérieure
Syndrome moelle épinière	Douleur spinale/cervicale Tétra parésie torticolis Latéralisation des lésions (déficit au niveau des membres)

Chez les chiens atteints de GME, les signes cliniques les plus fréquemment observés sont : une tête penchée, une ataxie, une douleur cervicale, une léthargie, des convulsions, et une parésie des membres pelviens. L'évolution varie d'aiguë (quelques jours) à chronique progressive (quelques mois), pour les lésions multifocales. Dans la forme focale, elle se déclare plus insidieusement et montre une évolution plus chronique (Demierre *et al.*, 2001). La forme oculaire est caractérisée par des symptômes résultant d'une névrite optique uni ou bilatérale. Le fond d'œil peut être œdémateux et présenter des hémorragies focales. Elle apparaît brutalement, puis l'état clinique peut soit rester stationnaire soit s'aggraver progressivement, notamment si des lésions disséminées coexistent.

Pour les cas de NE, les crises convulsives sont une dominante symptomatologique et constituent le motif de consultation le plus fréquent. Sur une étude sur des carlins atteints de NE, 94% ont eu des convulsions (Granger *et al.*, 2010). Les autres signes neurologiques sont souvent latéralisés (Beorchia, 2016). Les signes du cerveau antérieur prédominaient (77 %), et les cas multifocaux (14 %) et du tronc cérébral (9 %) étaient plus rares. Les symptômes apparaissent de façon aiguë ou subaiguë, et connaissent une évolution chronique progressive évoluant sur 1 à 6 mois. (Fuhrer *et al.*, 2007)

Les principales formes cliniques lors de leucoencéphalites nécrosantes sont la marche en cercle, le port de tête penché, l'ataxie et la cécité.

G. DIAGNOSTIC D'UNE MUO

a. DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL

Selon le tableau clinique observé, le diagnostic différentiel sera celui d'une atteinte nerveuse multifocale, ou focale avec une atteinte de l'encéphale, de la moelle ou une atteinte optique. Afin de bien prendre en compte le plus exhaustivement possible l'étiologie, et dans le cadre de symptôme évocateur d'une encéphalopathie, on utilise l'acronyme DAMNIT –V. Cela correspond à la recherche d'une origine **D**égénérative, d'une **A**nomalie/malformation, une origine **M**étabolique, **N**éoplasique/Nutritionnelle, **I**nflammatoire/Idiopathique, **T**raumatique/Toxique et **V**asculaire.

Parmi ce diagnostic différentiel on retiendra ici les méningoencéphalites granulomateuses, les méningoencéphalites ou leucoencéphalites nécrosantes qui font, toutes trois, partie du spectre des MUO. On trouvera également les méningoencéphalite infectieuses (toxoplasmose, néosporose, maladie de carré, cryptococcose...), les atteintes néoplasiques, l'hydrocéphalie, la malformation de chiari, l'épilepsie (en cas de convulsions), les hémorragies intracrâniennes ou encore les intoxications.

b. LE DIAGNOSTIC

Le diagnostic des MUO est complexe en raison de la grande variabilité des présentations cliniques. Actuellement il est largement présomptif, et s'appuie sur la répartition des anomalies à l'IRM, l'analyse du LCS, l'exclusion d'autres maladies acquises et la réponse à divers médicament immunosuppresseurs.

I L'IMAGERIE À RÉSONNANCE MAGNÉTIQUE

L'exploration de lésions intracrâniennes nécessite le recours à de l'imagerie en coupe, préférentiellement l'imagerie par résonance magnétique (IRM) qui est plus sensible que le scanner pour le diagnostic de ces atteintes. L'IRM a été signalée comme étant sensible à 94,4 % et spécifique à 95,5 % pour la détection des anomalies cérébrales. (Cornelis *et al.*, 2019 ; Demierre *et al.*, 2001)

i Anomalies IRM

Les anomalies IRM les plus fréquemment rencontrées chez les chiens atteints de MUO sont des plages hyperintenses focales ou multifocales sur des séquences pondérées T2 Wand et Flair. Un rehaussement méningé après contraste peut également être observé sur des séquences pondérées T1.

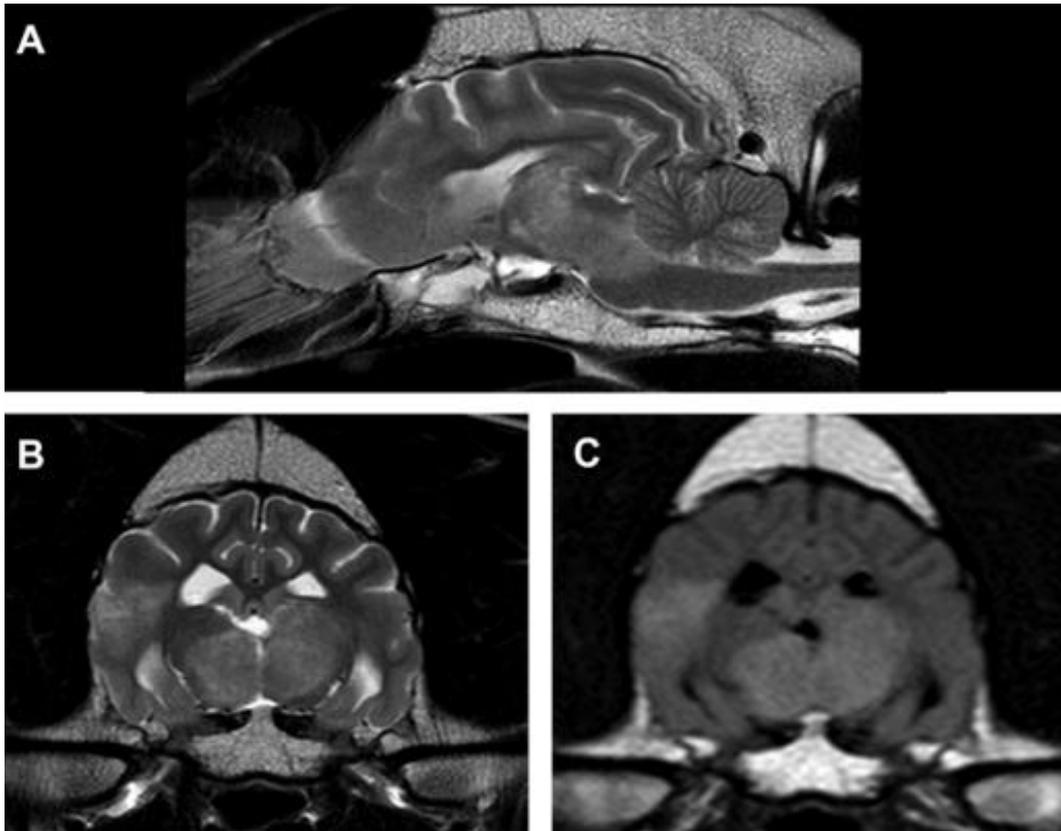


Figure 13 - Image IRM T2 wand sagittale (A), T2 wand transverse (B) et T2 Flair transverse (C) d'un chien atteint de GME avec des lésions interthalamique hyperintenses (Cornelis et al., 2019)

Cependant certaines études ont révélé qu'il existe jusqu'à 40 % des anomalies qui ne sont pas détectées et qu'il existe de grandes variations dans l'apparence de ces anomalies ne permettant pas de différencier les différents types de MUO à l'aide de l'IRM seulement (Cornelis *et al.*, 2019).

ii Nouveauté

Une nouvelle approche intéressante d'utiliser l'IRM dans le cadre de MUO consiste à déterminer la perméabilité de la barrière hémato-encéphalique chez les chiens atteints et de l'associer à la survenue de convulsions. (Hanael *et al.*, 2022).

II ANALYSE DU LIQUIDE CÉREBRO-SPINAL

Généralement l'examen d'imagerie est complété d'une analyse du LCS.

i Site de prélèvement

Le prélèvement de LCS peut s'effectuer à deux sites différents. Soit elle s'effectue par voie haute, dans la citerne cérébro-spinale (ponction atlanto-occipitale). Elle peut également s'effectuer par voie basse, dans l'espace sous arachnoïdien entre la cinquième et la sixième vertèbre lombaire généralement (ponction lombaire). En règle générale, il est préférable de réaliser la ponction de LCS caudalement à la localisation de la lésion suspectée.

ii Analyse de LCS

Lors de MUO on observe généralement :

- Une hyperprotéinorachie : cela correspond à une augmentation de la concentration en protéines totale de LCS. On parle d'hyperprotéinorachie pour des valeurs supérieures à 0,25g/L sur des prélèvements voie haute et supérieures à 0,4g/L pour des prélèvements voie basse. Cela peut s'expliquer par l'augmentation de la perméabilité de la BHM, la production locale d'immunoglobuline ou encore à la cytolysse des cellules du SNC à la suite de phénomènes de nécrose. (Beorchia, 2016)
- Une pléocytose : cela correspond à l'augmentation du nombre de cellules nucléées dans le LCS. On parle de pléocytose lorsque le nombre de cellules nucléées est supérieur à 5 cellules/microlitre. Lors de MUO la pléocytose est généralement modérée à importante. On l'estime entre 9 et 5400 cellules/microlitre. (Bailey et Higgins, 1986)

Dans certains cas il est également possible d'observer une dissociation protido-cytologique. Cela correspond à une augmentation du taux de protéines dans le LCS alors que le nombre de cellules reste normale. Dans d'autres cas, l'analyse du LCS est tout à fait normale.

•Le niveau de lactate : facteur pronostique

Le niveau de lactates dans le LCS peut également fournir des informations importantes sur l'état du système nerveux central. Des niveaux élevés peuvent indiquer une hypoxie cérébrale ou un métabolisme altéré du SNC lors de MUO. Ils sont souvent associés à un pronostic moins favorable. (Portero *et al.*, 2019) Cette information est d'autant plus importante que les lactates peuvent être utilisées par la suite comme un marqueur de la réponse au traitement. (Mariani *et al.*, 2020)

•Analyse du LCS pour discriminer les différentes formes de MUO :

Plusieurs biomarqueurs présents dans le LCS ont été étudiés au cours de la dernière décennie dans le but d'identifier et de quantifier les molécules qui pourraient aider à classer et à identifier les différentes formes de MUO. Cependant, cette approche reste laborieuse et la plupart des marqueurs manquent de spécificité. Malgré tout, il semble que certaines distinctions peuvent être discutées.

Cas spécifique : GME

Lors de GME, une pléocytose plus ou moins marquée peut être observée ; elle sera à dominance neutrophilique lors de MEG aiguës (dans 1% à 20% des cas), tandis que lors de MEG chroniques la pléocytose sera à tendance mononucléaire dans 60% à 90% des cas (lymphocytes et macrophages avec parfois quelques cellules d'origine sanguine). Une hyperprotéinorachie sera également fréquemment observée. La barrière hémato-méningée étant très perturbée lors de MEG, une électrophorèse des protéines montrera souvent des modifications. Ainsi lors de MEG aiguës, on pourra noter une augmentation des alpha-1 globulines, des bêtas et des gammas globulines. Lors de MEG chronique, la région des alpha-1 globulines restera normale tandis que celles des bêtas et des gammas globulines seront augmentées. (Bailey et Higgins, 1986 ; Fuhrer *et al.*, 2007 ; O'Neill *et al.*, 2005 ; Sarfaty *et al.*, 1986 ; Thébault, 2006)

Tableau 2 - Principales caractéristiques du LCS lors de MEG

Protéine	Nombre cellules	Type cellulaire	Autres
Protéinorachie entre : 0,13-11,19 g/L	Pléocytose 9-5400 cellules/mm ³ La moyenne est de 800 cellules/mm ³	Lors de troubles chroniques : dominance mononucléaire (lymphocyte/ monocyte)	Augmentation fréquente de l'albumine Modification de l'électrophorèse :

		Lors de troubles aigus : dominance neutrophilique	Chronique : augmentation bêta et gamma globuline Aigue : augmentation bêta, gamma et alpha-1 globuline
--	--	---	---

Cas spécifique NE et LEN

Lors de NE et LEN, l'analyse du LCS montre, en général, une pléocytose à dominante mononucléaire, et plus exactement lymphocytaire, ainsi qu'une protéinorachie augmentée. La prépondérance de petits lymphocytes dans le LCS, retrouvés chez les carlins, est importante dans le diagnostic, car leur présence dans les MEG, la toxoplasmose ou la maladie de Carré est rarissime. (Bailey et Higgins, 1986 ; Stalis *et al.*, 1995 ; Thébault, 2006)

Tableau 3 - Caractéristiques du LCS lors d'encéphalite nécrosante

	Protéines	Nombre de cellules	Types de cellules
NE	Augmentation modérée : 0,16-2,28 g/L Moyenne : 1,22g/L	Augmentation modérée : 5-630 cellules par mm ³	Dominante lymphocytaire
LEN	Augmentation modérée : 0,19-1,23 g/L	Augmentation modérée 12-76 cellules par mm ³	Mononucléaires

III EXCLUSION D'AUTRES MALADIES AQUISES

Des lésions visibles à l'IRM ainsi que des anomalies dans les analyses du liquide céphalo-rachidien peuvent également être retrouvées dans des maladies inflammatoires infectieuses du système nerveux central. C'est pourquoi il est important de pouvoir exclure ces hypothèses du diagnostic différentiel. Des tests PCR (polymerase chain reaction) sur sang et sur LCR doivent donc être envoyés pour la toxoplasmose, Neosporose, la maladie de carré, et l'Erlichiose.

IV DIAGNOSTIC SPÉCIFIQUE

Un diagnostic spécifique est également possible et nécessite un examen histopathologie des tissus du système nerveux central (SNC). Ainsi, un diagnostic définitif *ante mortem* nécessiterait une biopsie et une analyse des lésions cérébrales inflammatoires. Cette méthode est décrite et les dangers liés à cette pratique sont limités. Sur une étude portée sur 19 chiens ayant subi des biopsies diagnostiques intracrâniennes, seuls 5% sont décédés des suites d'une hémorragie intracrânienne et seulement 16% ont subi des détériorations neurologiques transitoires. En contrepartie cet examen a permis un diagnostic de certitude dans 94,6% des cas. Malgré ces bons résultats, cette méthode est coûteuse et rarement utilisée aujourd'hui (Rossmeisl *et al.*, 2015).

H. TRAITEMENT DES MUO

Dans la plupart des cas, une fois le diagnostic présomptif établi un traitement est débuté. La réponse à divers médicaments immunosuppresseurs participe également au diagnostic établi précédemment.

Aujourd'hui il existe une controverse considérable autour du traitement des MUO chez le chien, car une multitude de médicaments ont été prescrits, utilisant de nombreux schémas posologiques et combinaisons différents.

Comme aucune étiologie spécifique directement traitable n'a été identifiée, le traitement se concentre presque exclusivement sur l'immunosuppression, bien qu'il soit fréquemment nécessaire de recourir à un traitement d'appoint pour les signes neurologiques associés, tels que les convulsions.

a. L'HISTOIRE DU TRAITEMENT DES MUO

Lorsque les méningo-encéphalomyélites non infectieuses ont été diagnostiquées pour la première fois, les chiens atteints ont été traités avec des glucocorticoïdes (GC), principalement de la dexaméthasone, mais, souvent, pendant des périodes relativement courtes et, en cas de récurrences, ils ont été fréquemment euthanasiés, permettant ainsi le diagnostic (Granger *et al.*, 2010 ; Muñana et Luttgen, 1998 ; Sarfaty *et al.*, 1986)

Le pronostic à cette époque était largement considéré comme mauvais, déclarant que la plupart des chiens atteints de GME étaient euthanasiés ou mouraient dans les 3 à 6 mois suivant leur présentation.(O'Neill *et al.*, 2005)

Les glucocorticoïdes ont été le pilier du traitement au cours des années qui ont suivi. Cependant les effets indésirables importants liés à l'utilisation de glucocorticoïdes à hautes doses ont incité à rechercher des substituts.

Un large éventail de thérapies immunosuppressives a donc été employé dans le traitement des MUO, mais il y a peu d'indications claires sur les attributs des médicaments souhaitables, notamment les aspects spécifiques de la réponse immunitaire à cibler.

À partir de 2002, la cytarabine est devenue un traitement de choix des MUO à la suite de sa première présentation par Cuddon au 20e forum de l'ACVIM, bien que les raisons de cette préférence demeurent obscures.

Comme pour de nombreuses autres affections chez les animaux de compagnie, il y a un manque de preuves concernant l'efficacité comparative des différents schémas thérapeutiques, en raison de la rareté des essais comparatifs randomisés formellement conçus. Les vétérinaires ont plutôt adopté une approche alternative consistant à utiliser un médicament avec lequel ils se sentent à l'aise, puis à en introduire un autre en cas d'échec. Bien que cette approche puisse être satisfaisante pour la gestion des cas individuels, elle ne permet pas de désigner de manière optimale les thérapies spécifiques susceptibles d'être le traitement initial optimal après le diagnostic. (Jeffery et Granger, 2023)

b. TRAITEMENTS MÉDICAUX ACTUELS DES MUO

À l'heure actuelle, presque tous les protocoles continuent d'utiliser les GC comme traitement de première intention, suivi de l'ajout de divers autres médicaments pour tenter d'épargner l'utilisation des GC et/ou de fournir un contrôle supplémentaire des signes cliniques.

Les différents protocoles thérapeutiques usuels sont présentés ci-dessous, permettant d'avoir une vue d'ensemble sur les possibilités thérapeutiques à notre disposition et sur les avantages et inconvénients de chacune.

I LE TRAITEMENT MÉDICAL : MOLÉCULES ET PROTOCOLES THÉRAPEUTIQUES UTILISÉS

i GLUCOCORTICOIDES COMME TRAITEMENT UNIQUE

Bien qu'il existe une opinion considérable selon laquelle l'utilisation seule de GC n'est pas un traitement aussi efficace pour les MUO que des schémas thérapeutiques plus compliqués, il n'existe, à l'heure actuelle, aucune preuve définitive à l'appui de telles affirmations.

En effet, il est souvent difficile de distinguer les effets relatifs d'autres agents car ils sont presque exclusivement utilisés en combinaison avec des GC. De plus, dans de nombreux cas, ces autres agents ne sont commencés qu'après une période spécifiée au cours de laquelle de nombreux chiens gravement atteints peuvent déjà avoir succombé à la maladie, ou s'être déjà améliorés et ne bénéficient donc pas d'une deuxième thérapie. (Jeffery et Granger, 2023)

•Protocole thérapeutique

En s'appuyant sur quatre études, le protocole thérapeutique est toujours sensiblement le même et correspond à de la prednisone ou équivalent (méthylprednisolone) à raison de 2 mg/kg/jour puis à dose dégressive à ajuster en fonction de la clinique. Cette thérapie peut, ou non être précédée d'une « dose de charge » en glucocorticoïdes par voie intraveineuse avec de la méthylprednisolone, de la dexaméthasone ou équivalent. (Cornelis *et al.*, 2019 ; Granger *et al.*, 2010 ; Lawn et Harcourt-Brown, 2022 ; Mercier et Barnes Heller, 2015)

Survie

Il existe une grande variabilité dans les résultats des différentes études, mais les études les plus récentes rapportent une médiane de survie proche de 600 jours. (Mercier et Barnes Heller, 2015 ; Paušová *et al.*, 2021)

•Effets secondaires

De nombreux effets secondaires sont rapportés dans l'utilisation de ce protocole thérapeutique. Ces effets se manifestent généralement par l'apparition d'un syndrome de Cushing iatrogène avec une atrophie cutané, une alopécie, de la calcinose cutanée, une fonte musculaire... Une prise de poids ainsi qu'une PUPD sont également fréquemment observés. Les effets liés à une immunosuppression à long terme sont également fréquents augmentant le risque d'infections graves ou encore d'anomalie hématologique.

ii LE MYCOPHÉNOLATE

•**Mécanisme d'action :**

Le mycophénolate ou acide mycophénolique (MPA) est un agent immunosuppresseur de la classe des antimétabolites. C'est un inhibiteur de l'inosine mono-phosphate déshydrogénase (IMPD), enzyme impliquée dans la synthèse de novo des nucléotides puriques.

Cela affecte principalement les lymphocytes et entraîne la suppression de la synthèse de l'ADN dans les cellules T et B. Il inhibe ainsi la prolifération des lymphocytes. De plus, il a été suggéré que le mycophénolate supprime la production de cytokines en limitant le nombre de cellules productrices de cytokines

•**Protocole thérapeutique :**

Ce médicament immunosuppresseur est utilisé en association avec des glucocorticoïdes. Comme précédemment les glucocorticoïdes sont généralement débutés à 2mg/kg/jour puis sont diminués progressivement. Associé à cela, le mycophénolate est reçu à la dose de 20mg/kg par voie orale, une à deux fois par jour, dépendamment des différentes études. (Barnoon *et al.*, 2016 ; Song *et al.*, 2020 ; Woolcock *et al.*, 2016)

•**Survie**

Les médianes de survie concernant ce protocole thérapeutique sont très divergentes, allant de 250 à 731 jours selon les études. L'étude portée sur le plus d'individus et dont le protocole glucocorticoïdes/ mycophenolate est respecté le plus rigoureusement rapporte une médiane de survie de 560 jours.

•**Effets secondaires**

Toutes les études rapportent des effets secondaires se retrouvant sur plus de la moitié des individus étudiés. Les effets indésirables principalement soupçonnés d'être causés par le mycophénolate sont les problèmes gastro-intestinaux aigus. On retrouve également de nombreux effets indésirables liés à l'immunosuppression à long terme.

iii LA CYTARABINE

La cytarabine a été introduite comme traitement pour la myélopathie dégénérative (MUO) chez les chiens en 2002. Une série d'études cliniques, principalement menées par le groupe dirigé par Lowrie au Royaume-Uni, a examiné l'efficacité de la cytarabine dans le traitement des MUO.

•**Mécanisme d'action**

La cytarabine est une chimiothérapie de la classe des antimétabolites analogues nucléosidiques de la cytosine, qui exerce son action en inhibant la synthèse de l'ADN. Cette inhibition affecte toutes les cellules qui se renouvellent rapidement dont les lymphocytes dans le cas de MUO.

•**Protocole thérapeutique**

Il existe plusieurs protocoles thérapeutiques dans l'administration de la cytarabine. Chaque protocole utilise la cytarabine en combinaison avec des glucocorticoïdes à dose dégressive à partir de 2 mg/kg/jour.

- Une première étude fait rapport d'une administration de cytarabine à 50 mg/m² deux fois par jour par voie sous-cutanée pendant 2 jours à des intervalles progressivement plus longs c'est-à-dire 3 semaines, puis 4 semaines, 5 semaines etc. (Lowrie *et al.*, 2013)
- Une étude ultérieure a fait rapport d'un protocole similaire au précédent, à exception fait que l'administration se fait cette fois-ci à la dose de 100mg/m² par voie intraveineuse pendant 24h. (Lowrie *et al.*, 2016)
- La dernière étude effectuée une administration unique de cytarabine au moment du diagnostic avec une perfusion intraveineuse de 100 mg/m² sur 24 h (Stee *et al.*, 2020)

•**Survie**

Les médianes de survie des différentes études sont encore une fois très disparates allant de 26 jours à 365 jours dépendamment du protocole thérapeutique utilisé. Cas à part, un rapport détaillant les résultats d'un groupe de chiens ne présentant que des signes de moelle épinière et traités avec des corticostéroïdes et de la cytarabine a révélé une survie médiane de 669 jours.

•**Effets secondaires**

Les effets secondaires principaux de l'utilisation de la cytarabine chez le chien sont une myélosuppression et des troubles digestifs. Ses effets sont essentiellement rencontrés dans le cadre de protocole de chimiothérapie chez le chien mais très peu décrits dans le cadre du traitement des MUO.

iv LA LOMUSTINE

•**Mécanisme d'action :**

La lomustine est un nitrosourée alkylant utilisé en chimiothérapie. C'est une molécule très liposoluble, qui traverse donc bien la barrière hémato-encéphalique. Elle alkyle à la fois l'ADN et l'ARN et permet d'inhiber différents processus enzymatiques clefs.

•**Protocole thérapeutique**

Elle est administrée de manière concomitante avec des glucocorticoïdes. La dose médiane d'utilisation de la lomustine est d'environ 60 mg/m² par voie orale toutes les 6 semaines. (Flegel *et al.*, 2011)

•**Survie**

La survie globale médiane est difficile à extraire car elle a été classée par sous-type individuel de MUO, mais toutes étaient comprises entre 91 et 457 jours.

•**Effets secondaires**

Les effets indésirables semblent limités, bien que les chiens atteints de MUO traités à la lomustine aient tendance à présenter une anémie. Un cas de leucopénie a également déjà été observé. De manière générale on peut également s'attendre à retrouver des cas de toxicité hépatique et de myélosuppression.

v LA CICLOSPORINE

•**Mécanisme d'action**

La ciclosporine est un agent immunosuppresseur. Le mode d'action de la ciclosporine n'est pas complètement connu. Il est actuellement admis que la molécule se lie à la cyclophiline des lymphocytes immunocompétents, particulièrement des lymphocytes T, conduisant à une réduction de l'activité des lymphocytes T effecteurs. La ciclosporine A exerce aussi une activité sur les mitochondries et permet une inhibition de l'apoptose.

•**Protocole thérapeutique**

Elle est administrée de manière concomitante avec des glucocorticoïdes. La ciclosporine est ajoutée au schéma thérapeutique à une dose comprise entre 3 et 5 mg/kg deux fois par jour.

•**Survie**

Plusieurs études font rapport de médiane de survie prolongée allant de 620 jours à 1345 jours. (Brady *et al.*, 2020 ; Pakozdy *et al.*, 2009) L'étude la plus récente rapporte très peu de morts dans les semaines suivant le diagnostic et rapporte même une survie la plus courte de 487 jours.

•**Effets secondaires**

Les effets indésirables ne sont pas décrits chez le chien traité pour une MUO. Cependant des effets secondaires non négligeables peuvent être observés dans l'utilisation de ce médicament de manière générale, les plus documentés sont la néphrotoxicité et les maladies opportunistes qui résultent de l'immunosuppression.

vi AZATHIOPRINE

•**Mécanisme d'action**

L'azathioprine, est un médicament possédant une action anticancéreuse et immunosuppressive. Il est transformé dans le tube digestif et libère de la 6-MP qui agit comme un antimétabolite. Le but étant d'empêcher la prolifération des cellules responsables de l'amplification de la réponse immunitaire, elle inhibe la biosynthèse des nucléotides.

•**Protocole thérapeutique**

Il est administré de manière concomitante avec des glucocorticoïdes. L'azathioprine est administrée à raison de 2mg/kg/jour initialement et suivi d'une dose décroissante dépendamment de la clinique de l'animal.

•**Survie**

Une étude récente fait rapport de médiane de survie de 1834 jours. Les chiens décédés peu de temps après le diagnostic et avant le début du traitement par l'azathioprine n'étant pas inclus dans cette analyse. (Wong *et al.*, 2010).

•**Effets secondaires**

Des complications hématologiques et/ou hépatiques sont rapportées dans 20% des cas. De manière générale on peut s'attendre également à retrouver des effets liés à l'immunosuppression.

vii PROTOCOLE COP : VINCRISTINE / CYCLOPHOSPHAMIDE

•Mécanisme d'action

Ces deux molécules sont des molécules de chimiothérapie. La vincristine inhibe la mitose par polymérisation des microtubules lors de la formation du fuseau mitotique. Le cyclophosphamide est également un immunosuppresseur alkylant.

•Protocole thérapeutique

Cette thérapie est administrée en parallèle d'un traitement à base de glucocorticoïdes. La vincristine est administrée à la dose de 0,5 mg/m² par voie intraveineuse une fois par semaine pendant 8 semaines puis toutes les deux semaines. Le cyclophosphamide est administré de manière concomitante à la dose de 50mg/m² par voie orale toutes les 48h pendant 8 semaines, puis le même schéma toutes les deux semaines.

•Survie

Dans cette étude la médiane de survie était de 198 jours. (Smith *et al.*, 2009)

•Effets secondaires

Ce traitement a entraîné une incidence inacceptable d'effets secondaires, myélosuppression, hémorragie, lymphopénie et de nombreux effets indésirables liés à l'immunosuppression et à l'apparition de maladies infectieuses opportunistes.

Les effets indésirables de ce protocole thérapeutique étant trop importants, cela fait de la COP un traitement inadapté aux MUO et ne sera donc pas discuté davantage.

viii RESUMÉ SUR LES TRAITEMENTS ET MEDIANES DE SURVIE ASSOCIÉES

Tableau 4 : Résumé des traitements et des résultats sur la médiane de survie obtenus chez des chiens atteints de MUO

Médicaments	Intervalle des médianes de survie (en jours)	Références
Glucocorticoïdes seules	570 – 602	(Mercier et Barnes Heller, 2015 ; Paušová <i>et al.</i> , 2021)
Mycophénolate	250 – 731	(Barnoon <i>et al.</i> , 2016 ; Song <i>et al.</i> , 2020 ; Woolcock <i>et al.</i> , 2016)
Cytarabine	26 – 669	(Lawn et Harcourt-Brown, 2022 ; Lowrie <i>et al.</i> , 2016, 2013 ; Stee <i>et al.</i> , 2020)
Lomustine	91 - 457	(Flegel <i>et al.</i> , 2011)
Ciclosporine	620 – 1 345	(Brady <i>et al.</i> , 2020 ; Pakozdy <i>et al.</i> , 2009)

Azathioprine	1 834	(Wong <i>et al.</i> , 2010)
COP	198	(Smith <i>et al.</i> , 2009)

II DISCUSSION SUR LES TRAITEMENTS MÉDICAUX

Actuellement, il existe de nombreuses études discutant de différents protocoles thérapeutiques mis en place dans le traitement des MUO. Malgré cela, il semble compliqué de pouvoir conclure quant à une supériorité thérapeutique globale concernant l'un des protocoles. En effet, il existe de nombreux protocoles utilisés par différents centres, mais aucune comparaison directe entre les différentes approches.

i LES GLUCOCORTICOÏDES EN MONOTHÉRAPIE

Le recours aux glucocorticoïdes en monothérapie chez les chiens a augmenté récemment, et les études suggèrent des périodes de survie similaires à celles des chiens recevant une combinaison de glucocorticoïdes et d'autres thérapies immunosuppressives, malgré la difficulté de comparer directement ces études. En effet, bien que divers agents immunosuppresseurs aient été utilisés, aucun n'a clairement démontré sa supériorité par rapport aux glucocorticoïdes seuls.

Cette monothérapie offre aux propriétaires des avantages tels que l'accessibilité, le coût réduit et la facilité d'administration. Ces avantages sont non sans conséquence sur la survie de l'animal car il a été prouvé que l'épuisement financier et moral du propriétaire était une cause fréquente d'euthanasie en médecine vétérinaire.

ii QUESTIONNEMENT AUTOUR DE L'EFFICACITÉ DE LA CYTARABINE

Comme déjà évoqué plus tôt, la cytarabine a été très largement utilisée dans le traitement des MUO chez le chien depuis 2002 de manière empirique car aucune preuve de son efficacité n'a été publiée. Or, les études récentes ne montrent aucun bénéfice significatif de l'administration de la cytarabine de manière répétée par rapport à une injection unique, ce qui suggère un manque d'avantage supplémentaire à l'utilisation de cette molécule par rapport aux corticoïdes seuls. De même, une étude récente, randomisée et en double aveugle, a comparé des chiens traités uniquement avec des glucocorticoïdes à ceux recevant en plus de la cytarabine. Les résultats n'ont montré aucune différence significative en termes de mortalité entre les deux groupes. Une dégradation de l'état neurologique a même été observée plus fréquemment chez les chiens traités avec la cytarabine. (Jones *et al.*, 2024)

Outre cette remarque, de nombreuses questions persistent concernant l'utilisation de cette molécule, par manque de connaissance. Actuellement on ne sait toujours pas si la cytarabine traverse la barrière hémato-encéphalique via le temps ou la concentration.

1. **La dose optimale de cytarabine** : la dose pour atteindre des concentrations sanguines thérapeutiquement utiles reste incertaine, malgré des études pharmacocinétiques récentes. L'utilisation de la cytarabine repose sur l'idée selon laquelle il est nécessaire d'atteindre un taux sanguin de 1 µg/mL, même s'il subsiste des incertitudes quant à la capacité de cette dose à atteindre des concentrations thérapeutiques dans le liquide céphalorachidien. En comparant avec l'utilisation de la cytarabine dans le milieu hospitalier humain (généralement pour le traitement de la leucémie myéloïde aiguë), on se rend compte que

l'administration est réalisée a de plus fortes doses et sur de plus longues périodes. En médecine humaine, l'administration se fait par voie sous-cutanée ou intraveineuse à des doses allant de 100 à 200 mg/m² pendant au moins 7 jours consécutifs et des effets secondaires marqués résultent de ce protocole thérapeutique. Dans le cas des MUO, peu d'effet secondaire sont signalés, évoquant peut-être de trop faibles doses utilisées pour que le traitement soit efficace.

2. Les méthodes d'administration de la cytarabine : Les études pharmacocinétiques suggèrent que les injections sous-cutanées répétées peuvent être aussi efficaces que l'administration intraveineuse, mais des études supplémentaires sont nécessaires pour déterminer la meilleure approche. Des questions concernant la praticité de ces deux méthodes sont également à prendre en considération.

iii LES EFFETS SECONDAIRES

Les effets indésirables des médicaments ne semblent pas limitatifs pour la plupart des agents immunosuppresseurs utilisés, à l'exception peut-être du mycophénolate à forte dose (c'est-à-dire lorsqu'il est utilisé à raison de 20 mg/kg deux fois par jour), qui semble être associé à un effet indésirable non acceptable.

Les glucocorticoïdes eux-mêmes sont probablement responsables de la plupart des effets indésirables que nous constatons quotidiennement. En effet, la raison d'utiliser la plupart des autres agents immunosuppresseurs est en grande partie d'éviter les effets à long terme des GC.

c. **APPROCHES THÉRAPEUTIQUES NON TRADITIONNELLES DES MUO**

I CELLULES SOUCHES

Il a été observé depuis longtemps que les cellules souches présentent des effets anti-inflammatoires et ont déjà été utilisées pour cet effet dans des modèles expérimentaux et dans des maladies auto-immunes humaines (Sun *et al.*, 2009). En 2015, une étude est portée sur huit chiens présentant des signes de MUO qui avaient réagi de manière insuffisante ou éprouvé des effets secondaires au traitement standard avec des glucocorticoïdes, avec ou sans cytarabine supplémentaire. Les chercheurs ont administré des cellules souches mésenchymateuses autologues provenant de la moelle osseuse par voie intrathécale et systémique (via l'artère carotide ou intraveineuse). Au cours des 6 mois suivants, l'état de santé des chiens s'est graduellement amélioré, et sur les sept chiens survivants à long terme (un étant décédé pour une autre cause), la plupart sont devenus neurologiquement normaux ou presque. (Zeira *et al.*, 2015)

II RADIOTHÉRAPIE

Le rayonnement à faible dose, connu pour son effet anti-inflammatoire, a également été exploré dans le traitement des MUO. En 2015, une étude porte sur six chiens exposés à 30 Gray de radiothérapie répartis en 10 séances sur une période de 2 semaines. La radiothérapie cible soit l'ensemble du cerveau soit la région affectée. Parmi les chiens ayant terminé le traitement, cinq ont montré des améliorations et un est resté stable. La radiothérapie a été administrée après 3 à 56 jours de traitement médicamenteux, principalement à base de prednisone. Les résultats après douze mois ont été favorables pour cinq des six cas, avec une normalisation ou presque normalisation de l'état neurologique, bien qu'un des chiens ait rechuté et ait dû être euthanasié. (Beckmann *et al.*, 2015)

III CYTARABINE INTRATHÉCALE

Malgré la capacité de la cytarabine à traverser aisément la barrière hémato-encéphalique, l'administration intrathécale offre des avantages potentiels en permettant des concentrations plus élevées accessibles pour traverser la barrière LCR-encéphalique, avec une durée d'action prolongée. Cette méthode, utilisée en médecine humaine pour diverses tumeurs malignes, est sécuritaire, selon une étude dans laquelle on a administré la cytarabine intrathécale à 100 mg par chien dans une série de 112 cas de MUO, parfois accompagnée de méthotrexate. Bien qu'une convulsion facilement contrôlable ait été observée chez un chien, l'efficacité du traitement n'a pas été enregistrée, et la répétition du traitement intrathécal n'est pas mentionnée. Cependant, une étude chez le rat suggère que cette méthode offre peu d'avantages par rapport à l'administration systémique pour atteindre des concentrations élevées dans les tissus cérébraux. Bien que l'administration intrathécale contourne la barrière hémato-encéphalique, elle ne délivre pas directement le médicament dans le cerveau, nécessitant toujours la traversée de la barrière LCR-encéphalique. L'avantage réside probablement dans la capacité à maintenir une concentration élevée dans le LCR sur une période prolongée, mais la pénétration dans le tissu cérébral semble toujours limitée. (Genoni *et al.*, 2016)

d. RECHERCHES EN COURS DANS LE TRAITEMENT DES MUO

I COMPARAISON AU TRAITEMENT MÉDICAL DE LA SCLÉROSE EN PLAQUES : LES ANTICORPS MONOCLONAUX

Comme déjà évoqué plus haut, la comparaison entre la sclérose en plaques (SEP) chez l'homme et les MUO chez le chien révèle des similitudes dans les processus pathologiques, même si des différences dans les détails persistent. Les avancées dans la compréhension de la SEP humaine ont révolutionné son traitement et peuvent être utilisées comme modèle dans la compréhension et le traitement des MUO.

Aujourd'hui le traitement de la SEP a été révolutionné par l'utilisation d'anticorps monoclonaux qui modulent la fonction immunitaire. À la suite d'essais cliniques réussis, l'ocrelizumab, un anticorps monoclonal dirigé contre l'antigène CD20 des cellules B, est désormais le traitement de première intention recommandé dans la SEP. Le problème pour les vétérinaires est qu'il existe de nombreux obstacles de temps, de coût et de marché, qui limitent l'accès à ce traitement pour la population canine. (Hauser et Cree, 2020)

Le seul médicament utilisé pour le traitement de la SEP, hormis le traitement par GC à haute dose, disponible et similaire en médecine vétérinaire est le léflunomide qui est un immunosuppresseur (Hauser et Cree, 2020). Or il existe actuellement peu de rapports sur son utilisation dans le traitement des MUO.

Cela met en évidence le manque de médicaments similaires disponibles en médecine vétérinaire, soulignant ainsi le besoin de recherches supplémentaires dans ce domaine spécifique de la thérapie canine.

II IMPACT DU MICROBIOME INTESTINAL

En 2011, suivant une tradition de modélisation de la SEP avec la maladie expérimentale EAE chez les rongeurs, il a été constaté que les rats sans germes sont beaucoup moins susceptibles au développement de l'EAE que ceux qui ont un microbiome intestinal normal (Berer *et al.*, 2011). Des explorations ultérieures ont révélé qu'il existe des bactéries intestinales qui favorisent des

environnements immunitaires pro- ou anti-inflammatoires dans le SNC. Différents mécanismes sous-tendent ces effets, mais on pense que la production d'acides gras à chaîne courte dans l'intestin revêt une importance majeure (Luu *et al.*, 2019). Ces produits anti-inflammatoires sont le résultat du métabolisme du contenu intestinal, principalement des fibres alimentaires chez le rat, par des catégories spécifiques de bactéries, notamment Prevotellaceae et *Faecalibacterium prausnitzii*. Outre ces bactéries, il existe bien évidemment un microbiome très dense avec d'autres bactéries qui jouent un rôle dans la digestion et probablement aussi dans la régulation de la réponse immunitaire systémique.

Plus récemment, des preuves se sont accumulées selon lesquelles chez les chiens atteints de MUO, ainsi que chez les personnes atteintes de SEP, l'abondance de ces bactéries anti-inflammatoires dans le microbiome intestinal est relativement faible (Jeffery *et al.*, 2017 ; Miyake *et al.*, 2015). Ces résultats soulèvent donc des interrogations sur l'impact d'un transfert microbien, ou même tout simplement d'un changement de régime alimentaire, dans le contrôle de ces deux maladies.

Initialement, le transfert microbien fécal était effectué par lavement ou par des méthodes similaires, mais, plus récemment, l'administration orale de bactéries lyophilisées et sélectionnées est devenue plus largement disponible et moins lourde à administrer (Cold *et al.*, 2021). Un essai clinique en cours de Jeffery, non encore publié chez le chien étudie si le transfert microbien fécal pourrait aider à contrôler les MUO.

III LE PROFILAGE IMMUNITAIRE

Plusieurs études se sont portées sur l'importance du profilage immunitaire pour mieux comprendre et traiter les MUO chez le chien. L'idée serait d'adapter l'immunothérapie à chaque individu en définissant la nature spécifique de la maladie chez chaque chien. Pour ce faire, il suggère de caractériser le phénotype immunitaire basé sur l'équilibre entre les réponses des lymphocytes B et T, ainsi que sur d'autres variables immunologiques pertinentes.

Le profilage immunitaire repose sur l'utilisation de techniques avancées telles que la cytométrie en flux du LCS, qui permet de marquer et de caractériser les cellules inflammatoires présentes dans le LCS. Cette technique permettrait de mieux comprendre l'importance relative de l'inflammation médiée par les lymphocytes B par rapport à celle des lymphocytes T dans les MUO, ce qui pourrait orienter le choix du traitement immunosuppresseur approprié. En outre, cela pourrait guider le développement futur d'anticorps monoclonaux ciblant des types spécifiques de lymphocytes

Cette approche est bien établie dans les maladies neuro-inflammatoires humaines telles que la sclérose en plaques (SEP) et est maintenant appliquée aux cas de MUO chez les chiens. En analysant les phénotypes cellulaires spécifiques, il est possible de diviser les MUO canine en groupes distincts, ce qui permet également une stratification plus précise des patients pour les essais cliniques. (Arun *et al.*, 2020 ; Lepennetier *et al.*, 2019 ; Nemecek *et al.*, 2016)

De plus, le profilage immunitaire offre la possibilité d'une analyse post-hoc des résultats du traitement en fonction du profil immunitaire de chaque chien. Cela permet d'identifier les mécanismes physiopathologiques des MUO et les déclencheurs potentiels de la maladie, ouvrant ainsi la voie à de nouvelles approches thérapeutiques ciblant les causes sous-jacentes de la maladie plutôt que de traiter simplement ses symptômes.

e. CONCLUSION

Au cours de la dernière décennie, de nombreux rapports sur le traitement des MUO ont été publiés mais, malheureusement, il est difficile de tirer des conclusions générales solides de ces études et aucun médicament ne semble plus avantageux que les autres, comme en témoigne l'énorme intervalle de survie de chaque étude, allant de quelques jours à plusieurs centaines.

Cette impasse est en partie due au manque de comparaison des médicaments entre eux, mais peut-être aussi à l'utilisation de la survie comme mesure de résultat, ce qui peut empêcher la détection de bénéfices différentiels plus subtils des médicaments. De plus, le décès dû aux MUO peut survenir aussi bien la semaine suivant la mise en place du traitement (dans 25% à 33% des cas) que plusieurs mois, voire plusieurs années après le diagnostic, ce qui, dans ce cas, peut rendre difficile le suivi. Enfin l'utilisation de la survie comme mesure des résultats est imparfaite car les chiens atteints sont souvent euthanasiés, et les propriétaires peuvent prendre cette décision à différents moments, en fonction d'une variété de facteurs sous-jacents complexes, comme les contraintes financières, les difficultés de gestion des maladies chroniques ou encore leurs points de vue sur ce qui constitue une qualité de vie acceptable.

Afin de répondre à ces problématiques une alternative consisterait à enregistrer les déficits ou la récupération neurologique à court terme à la suite de la mise en place du traitement afin de pouvoir comparer des patients hétérogènes présentant des signes très variés. Une étude publiée en 2023 propose un système de notation simple pour les chien atteint de MUO : l'échelle de Neurodéficience (NDS). Celle-ci est inspiré des échelles EDSS et CASE utilisées chez l'humain et largement utilisées pour évaluer la progression de la maladie de la SEP. Elle consiste à attribuer une note numérique de dysfonctionnement pour diverses catégories identifiées comme étant les signes cliniques les plus fréquemment rencontrés dans la maladie. (Gonçalves *et al.*, 2023) Cette échelle peut alors être utilisée afin d'évaluer les déficits ou la récupération neurologique des chiens après la mise en place d'un traitement.

Cette méthode permet de minimiser la subjectivité et de pouvoir conclure à court terme sur l'échec thérapeutique de tel ou tel traitement en s'affranchissant des pertes de suivi relativement fréquentes dans ce contexte.

DEUXIÈME PARTIE – LES MÉNINGOENCÉPHALOMYÉLITES D'ORIGINE INDÉTERMINÉE CHEZ LE CHIEN : ÉTUDE RÉTROSPECTIVE SUR 86 CAS PRÉSENTÉS AU CENTRE UNIVERSITAIRE VÉTÉRINAIRE D'ALFORT ENTRE 2004 et 2023

1. OBJECTIF DE L'ÉTUDE

Les méningo-encéphalites d'origine indéterminée (MUO) constituent un défi clinique de premier plan en médecine vétérinaire. Malgré les avancées dans la compréhension de cette pathologie, son traitement demeure complexe et les résultats sont souvent variables. Cette incertitude quant à l'efficacité des différentes approches thérapeutiques souligne l'importance d'entreprendre des études rétrospectives approfondies afin d'éclairer les pratiques cliniques.

L'objectif de la présente étude rétrospective est d'effectuer une analyse exhaustive des données épidémiologiques et cliniques des chiens atteints de MUO ayant été admis au Centre Hospitalier Universitaire Vétérinaire d'Alfort (CHUVA) entre 2004 et 2023. Cette analyse sera comparée aux connaissances actuelles de la littérature scientifique afin d'identifier des associations et des tendances épidémiologiques.

Parallèlement, cette étude se concentrera sur l'évaluation des différents schémas thérapeutiques utilisés chez ces chiens. En utilisant l'échelle de Neurodéficience (NDS), nouvellement proposée pour évaluer les déficits neurologiques, nous chercherons à quantifier et à comparer les réponses aux divers traitements administrés. Cette échelle offre une approche systématique et objective pour évaluer la progression des symptômes à court terme. Les variables couramment utilisées dans l'évaluation de la réponse thérapeutique, telles que le temps avant la récurrence et la survie, seront également analysées.

En résumé, cette étude rétrospective vise à contribuer à la compréhension et à la prise en charge des MUO chez le chien. En analysant les données épidémiologiques et cliniques, et en évaluant la réponse aux traitements à l'aide de l'échelle NDS ainsi que d'autres paramètres tels que le temps avant la récurrence et la survie, nous espérons fournir des informations précieuses pour améliorer la prise en charge de ces maladies.

2. MATÉRIEL ET MÉTHODE

A. Matériel

a. Définition de la population étudiée

Dans ce travail, nous nous sommes intéressés à l'ensemble des chiens présentés au service de neurologie du Centre Hospitalier Universitaire Vétérinaire d'Alfort (ChuvA) pour diagnostic et prise

en charge de MUO entre 2004 et 2023. Les chiens pouvaient être référés par d'autres vétérinaires ou présentés au sein de différents services du ChuvA (urgence, médecine générale, ophtalmologie, neurologie) avec une présentation variée de signes cliniques de MUO. Certains d'entre eux ont nécessité une stabilisation dans un premier temps.

La recherche et la sélection des cas a été réalisée sur les logiciels Sirius®, logiciels informatiques commun aux quatre Écoles Nationales Vétérinaires Françaises, dont l'École Nationale Vétérinaire d'Alfort (EnvA), qui permettent de recenser la totalité des cas vus au ChuvA au cours des dernières années (consultations, examens complémentaires, traitements, ...).

Les données utilisées dans notre travail proviennent des comptes rendus qui s'y trouvent, rédigés par les étudiants et validés par les cliniciens. Nous avons utilisé la fonction « recherche fiche de visite » puis « recherche avancée » du logiciel Sirius®. Dans la section « Fiche de visite » nous avons filtré le « diagnostic » avec les caractères suivants : « méningomyélite granulomateuse » ; « encéphalite nécrosante carlin » ; « encéphalite nécrosante yorkshire » ; « encéphalite OI » et « méningomyélite ». Pour ces critères 144 chiens ont été retrouvés sur la période étudiée. Leurs dossiers médicaux ont été examinés, afin de sélectionner les cas réellement atteints de méningoencéphalite d'origine indéterminée. Parmi eux 16 se sont vu attribuer une cause infectieuse (Neosporose, toxoplasmose, otite) ou une autre affection (hydrocéphalie) à leur atteinte neurologique.

Le diagnostic de certitude des MUO nécessitant une analyse histologique principalement nécropsique, il était nécessaire de définir des critères diagnostiques ante-mortem permettant de conclure par exclusion à une MUO. Quatre ont été retenus

- Un tableau clinique signant une atteinte focale ou disséminée du système nerveux central ou des signes cliniques ophtalmologiques pouvant résulter d'une névrite optique
- Des tests PCR (Polymerase Chain Reaction) sur le sang et/ou le liquide cérébro-spinal négatifs pour à minima Néosporose plus ou moins l'Ehrlichiose, la maladie de Carré et la Toxoplasmose
- Une analyse de liquide cérébro-spinal révélant une pléocytose (>5 cellules/microL) et/ou une protéinorachie élevée (> 0.3 g/L),
- Des images IRM du système nerveux central compatibles avec une méningo-encéphalite d'origine indéterminée

Parmi les cas restants, 9 présentaient seulement une clinique et une réponse au traitement compatible avec une MUO mais aucun examen complémentaire n'a été réalisé. Ils ont donc été exclus de l'étude.

Enfin, les chiens retenus pour cette étude devaient avoir réalisé au moins un suivi à l'ENVA après le diagnostic et la mise en place du traitement afin d'avoir un regard sur son efficacité à court terme. Parmi les animaux restants, 33 ont été exclus faute de suivis ou faute de comptes-rendus complets dans les suivis.

Un total de 86 chiens atteints de MUO, traité et suivis au ChuvA sont finalement inclus dans l'étude. La population à laquelle nous souhaiterions inférer nos résultats est l'ensemble des chiens atteints de MUO.

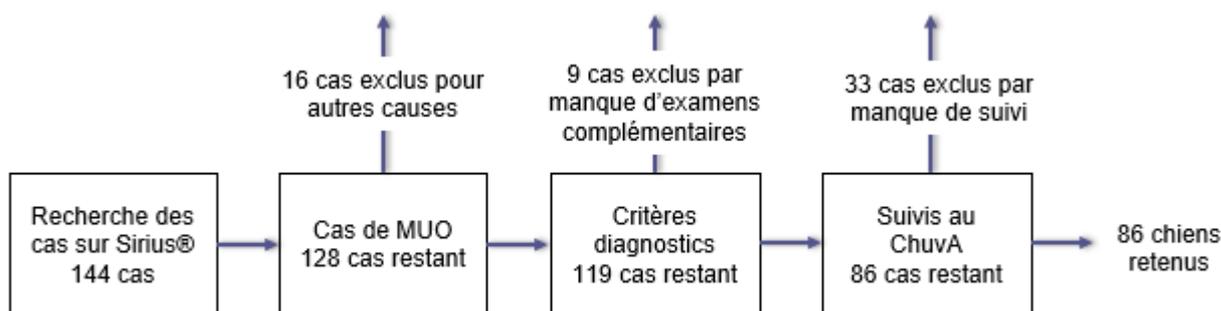


Figure 14 : diagramme de flux de l'étude

b. Echelle de Neurodéficience

La méthode d'évaluation utilisée dans cette étude rétrospective repose sur l'utilisation de l'échelle de Neurodéficience (NDS), présentée dans l'annexe 1. Cette échelle a été développée en attribuant des scores numériques de dysfonctionnement allant de 0 à 3, le score le plus élevé indiquant un dysfonctionnement plus important. Ce score est attribué pour différentes catégories de symptômes, identifiés comme étant les plus fréquemment retrouvés dans la population étudiée, à savoir : convulsions, état ambulateur, fonctions cérébrales, fonctions cérébelleuses, fonctions du tronc cérébral, fonctions visuelles et anomalies posturales. (Gonçalves *et al.*, 2023)

L'impact sur la qualité de vie et le niveau d'incapacité ont également été pris en considération pour déterminer le degré de dysfonctionnement attribué à chaque déficit, en s'inspirant des approches utilisées dans les échelles d'évaluation humaine.

Le score NDS est ensuite calculé en totalisant les scores individuels pour chaque catégorie, offrant ainsi une mesure globale de la gravité des déficits neurologiques chez les chiens atteints de MUO. Cette note est alors comprise entre 0 et 21. Cette approche objective et standardisée permettra une comparaison plus fiable des résultats thérapeutiques entre les différents schémas de traitements utilisés.

B. Méthode

a. Étude préalable des dossiers cliniques

I Recueil de données épidémiologiques :

La race, le sexe, l'âge et le poids de chaque chien lors de la première consultation pour troubles neurologiques ont été consignés.

II Recueil d'informations lors de la consultation initiale (t0)

De même, l'examen des dossiers a permis de connaître :

Le motif de consultation et les signes cliniques : plusieurs ont été retenus s'appuyant sur les motifs les plus fréquemment observés. Ont été retenus : « déficits proprioceptifs » ; « atteinte de la vigilance » ; « ataxie » ; « déficits visuels » ; « tête penchée » ; « convulsion » ; « parésie » ; « marche en cercle » ; « hyperesthésie » ; « changement comportemental » ; « nystagmus pathologique » ; « hypermétrie » ; « tête tournée » ; « dysfonctionnement des nerfs crâniens » ;

« tremblements » et « autres ». Chaque chien pouvait présenter un ou plusieurs des signes précédemment cités.

L'évolution initiale : correspondant à la durée entre l'apparition des symptômes neurologiques et la première consultation

L'âge lors de l'apparition des premiers signes

L'examen clinique général : les conclusions de l'examen clinique et l'existence d'une éventuelle affection intercurrente sont répertoriés.

Examen neurologique effectué lors de la première consultation : on répertorie la neurolocalisation de la lésion. Celle-ci peut être « focale » ou « multifocale ». Puis à partir de l'examen neurologique effectué, on recueille les différents dysfonctionnements et on attribue une note de Neurodéficience à chaque cas en s'appuyant sur l'échelle de Neurodéficience présenté en Annexe 1.

III Recueil d'informations sur le diagnostic de MUO

On recueille les informations suivantes :

- Les résultats des analyses sanguines : hémogramme, analyse biochimique, exploration de l'hémostase et bilan inflammatoire
- Résultats sur la recherche d'agent infectieux : tests PCR sur sang et/ou liquide cérébro-spinal pour l'Ehrlichiose, la maladie de Carré, la Néosporose et la Toxoplasmose
- Les conclusions d'examen d'imagerie à résonance magnétique
- Les résultats de l'analyse de liquide cérébro-spinal : concentration en protéines, cellularité et cytologie.

IV Recueil d'informations sur les protocoles thérapeutiques mis en place

On peut noter que tous les chiens de l'étude ont au moins reçu un traitement à base de corticoïdes à dose immunosuppressive : prednisone entre 1 et 3 mg/kg par voie orale deux fois par jour puis à doses dégressives dans les 2-3 mois suivant sa mise en place, dépendamment de l'amélioration clinique. Il a ensuite été consigné :

- Protocole de traitement reçu par chaque individu au moment du diagnostic : monothérapie aux glucocorticoïdes ou bithérapie immunosuppressive.
- En cas de bithérapie :
 - Type de protocole thérapeutique utilisé
 - Facteur motivant leur utilisation : bithérapie initiale, réponse insatisfaisante de la thérapie initiale, limitation des effets indésirables des glucocorticoïdes

Les traitements de soutien tels que les antiépileptiques (phénobarbitale et lévétiracetam) ainsi que les traitements préventifs des effets secondaires des glucocorticoïdes, notamment les médicaments de soutien de la fonction digestive (omeprazole, ulcar, smecta) ne seront pas pris en compte dans cette étude.

V Recueil d'informations lors de la consultation de suivi (t1)

Tous les individus inclus dans l'étude possèdent au moins une consultation de suivi ayant eu lieu entre 3 et 374 jours après la consultation initiale. Lors de cette consultation, une note est attribuée

en se basant sur l'examen neurologique et le même système de notation que celui précédemment décrit. Cette note est comparée à celle obtenue lors de la consultation initiale.

VI Recueil d'informations sur le suivi global

L'existence d'éventuelles récurrences : le cas échéant, la date de chaque épisode de récurrence a été consignée, ainsi que les symptômes observés, le traitement mis en œuvre, et la réponse à ce traitement (selon les mêmes critères que ci-dessus). On considère la « récurrence » à partir du moment où elle est clinique, biologique ou les deux et qu'elle succède une amélioration clinique au moins partielle. Il est important de noter que les individus décédés peu de temps après le début du traitement, sans montrer d'amélioration clinique, ne sont pas considérés comme ayant rechuté.

Les effets secondaires et la toxicité du traitement : les effets secondaires imputables aux corticoïdes sont différenciés des effets secondaires des autres immunosuppresseurs

La survie des animaux traités : en cas de date de décès explicite, on notera la date de décès. Lors de perte de suivi on notera la date de la dernière consultation connue.

Toutes ces données ont été consignées dans un document Excel présenté partiellement en Annexe 2.

b. Méthodologie d'analyse des données

Dans le cadre de notre méthodologie d'analyse des données, nous avons adopté une approche rigoureuse visant à évaluer la réponse à différents traitements immunosuppresseurs chez les chiens atteints de MUO. Bien que notre étude ait recueilli des informations exhaustives, y compris des données épidémiologiques et cliniques permettant une étude descriptive, notre focus principal réside en une étude analytique comparant les réponses aux différents traitements immunosuppresseurs des MUO.

Pour ce faire, nous avons choisi trois critères d'étude principaux.

I La note de NDS

Tout d'abord, comme évoqué précédemment, nous avons utilisé la note de Neurodéficience (NDS) afin de standardiser l'état de la maladie. Mais plutôt que d'examiner simplement les notes attribuées lors de la consultation de suivi (t1), nous avons choisi d'analyser la différence de note entre les temps t0 et t1 pour chaque individu, avec t0 le temps de la consultation initiale. On notera $DIFF_NDS = NDS(t0) - NDS(t1)$.

Cette approche présente plusieurs avantages significatifs.

Tout d'abord, en évaluant la variation des notes entre ces deux moments, nous sommes en mesure de rendre compte de l'évolution individuelle des signes cliniques chez chaque chien. Cette approche permet de prendre en considération non seulement la présence ou l'absence de changements dans les signes cliniques, mais également l'ampleur de ces changements au fil du temps.

De plus, en examinant la différence de note, nous contribuons à atténuer les écarts pouvant résulter de la subjectivité de la notation. En effet, étant donné que c'est la même personne qui a attribué les notes à t0 et à t1, les biais liés à la perception individuelle sont réduits, renforçant ainsi la fiabilité des résultats.

En outre, il est essentiel de noter que tous les chiens de l'étude n'ont pas obtenu leur note t1 au même moment. Afin de prendre en compte cette variation dans le timing des évaluations, nous avons rapporté la différence de note obtenue entre t0 et t1 par rapport à la durée écoulée entre ces deux temps. Cette approche permet d'ajuster les résultats en fonction du temps écoulé depuis le début du traitement, offrant ainsi une perspective plus précise de l'évolution des signes cliniques au fil du temps. On notera $DIFF_NDS_TEMPS = \frac{DIFF_NDS}{t1-t0}$

La valeur obtenue sera ensuite consignée pour chaque individu. Après vérification que la variable suit une loi normale, une médiane sera réalisée pour chaque protocole thérapeutique.

II Temps écoulé avant la première récurrence

Ensuite, nous avons retenu le temps écoulé avant la première récurrence comme deuxième critère d'évaluation. Cette décision découle du constat qu'il existe une proportion significative de pertes de suivi dans les dossiers étudiés, ce qui rend l'évaluation de la récurrence particulièrement complexe. Par conséquent, le temps écoulé avant la première récurrence représente une mesure interprétable et représentative de l'efficacité des traitements, tout en tenant compte des défis liés à la collecte des données longitudinales.

Une étude statistique de survie est donc réalisée ici. L'évènement considéré est l'apparition de la récurrence. La date de point est fixée au 09/04/2024. La date J0 de l'inclusion des individus dans l'étude correspond à la date de la consultation initiale à l'ENVA.

Soit la date de la première récurrence est connue et dans ce cas le temps avant la première récurrence correspond au délai entre J0 et la date d'apparition de la première récurrence. Soit cette date n'est pas connue, dans ce cas on prendra la dernière date connue pour laquelle l'individu n'avait pas présenté de récurrence comme date de censure.

III La survie

Enfin, nous nous sommes intéressés à la survie des chiens traités, constituant ainsi notre troisième critère d'évaluation. Cette mesure nous permet d'évaluer l'impact des différents traitements sur la survie globale des patients atteints de MUO. L'évènement considéré est le décès toutes causes confondues. La date de fin d'étude est fixée au 09/04/2024. La date J0 de l'inclusion des individus dans l'étude correspond à la date de la consultation initiale à l'ENVA.

Soit la date du décès est connue et dans ce cas la survie correspond au délai entre J0 et la date du décès. Soit cette date n'est pas connue, dans ce cas on prendra la dernière date connue pour laquelle l'individu était vivant comme date de censure.

En combinant ces trois critères, nous sommes en mesure d'obtenir une vision holistique des réponses aux traitements immunosuppresseurs, tout en tenant compte des particularités de notre population d'étude et des défis méthodologiques associés à l'étude rétrospective.

3. RÉSULTATS

A. Étude statistique

Pour chaque critère recensé des intervalles de confiance (IC) à 95% sont calculés à l'aide des formules suivantes :

- En cas de pourcentage, et avec $n \times p > 5$:

$$IC_{min} = p - 1.96 \sqrt{\frac{p(1-p)}{n}} \qquad IC_{max} = p + 1.96 \sqrt{\frac{p(1-p)}{n}}$$

Avec p = le pourcentage observé dans l'échantillon, 1.96 = le degré de confiance à 95% et n = le nombre de chiens dans notre population soit 86 dans notre étude.

Dans le cas où $n \times p < 5$ la méthode de Clopper Pearson a été utilisée via le logiciel Epitools

- En cas de moyenne, pour $n > 30$:

$$IC_{min} = m - 1.96 \sqrt{\frac{s^2}{n}} \qquad IC_{max} = m + 1.96 \sqrt{\frac{s^2}{n}}$$

Avec m = la moyenne mesurée dans l'échantillon, 1.96 = le degré de confiance à 95%, s^2 la variance de l'échantillon et n le nombre de chiens dans notre population soit 86 dans notre étude.

Dans le cas où $n < 30$ le logiciel Epitools a été utilisé.

Dans le cas de calculs de médiane, le logiciel Epitools est utilisé pour calculer les intervalles de confiance à 95%.

Un test statistique de Wilcoxon pour échantillons appariés est effectué à l'aide de l'outil BiostaTGV sur les valeurs des notes NDS de chaque individu lors de la consultation initiale (t_0) et lors de la consultation de suivi (t_1).

Le test de Kruskal-Wallis est réalisé via l'outil BiostaTGV pour comparer les notes médianes dans l'analyse du score de NDS entre t_0 et t_1 .

Le logiciel SAS est utilisé pour la création des boîtes à moustache dans l'analyse des scores NDS entre t_0 et t_1 . Il est également utilisé pour la création des courbes de Kaplan-Meier dans l'analyse de survenue de la première récurrence et la survie. Il est également utilisé pour les tests du log-Rank des courbes de Kaplan-Meier.

Des biais statistiques sont à prendre en compte, à savoir des biais d'échantillonnage et des biais de l'observateur. Le biais d'échantillonnage est le protocole qui conduit à une sur-, ou sous-, estimation systématique lors de la sélection des individus. Le biais de l'observateur est dû à la subjectivité de l'observateur correspondant au système de notation dans notre étude. Sous réserve de l'absence de ces deux biais, nous pouvons affirmer qu'il y a 95 % de chances pour que, dans la population des chiens français présentant une MUO entre 2004 et 2023, notre paramètre étudié soit compris entre IC min et IC max.

B. Population

a. Présentation de la population étudiée

Un total de 86 chiens atteints de MUO et présenté au ChuvA entre 2004 et 2023 a respecté les critères d'inclusions évoqués précédemment et a été retenu pour cette étude.

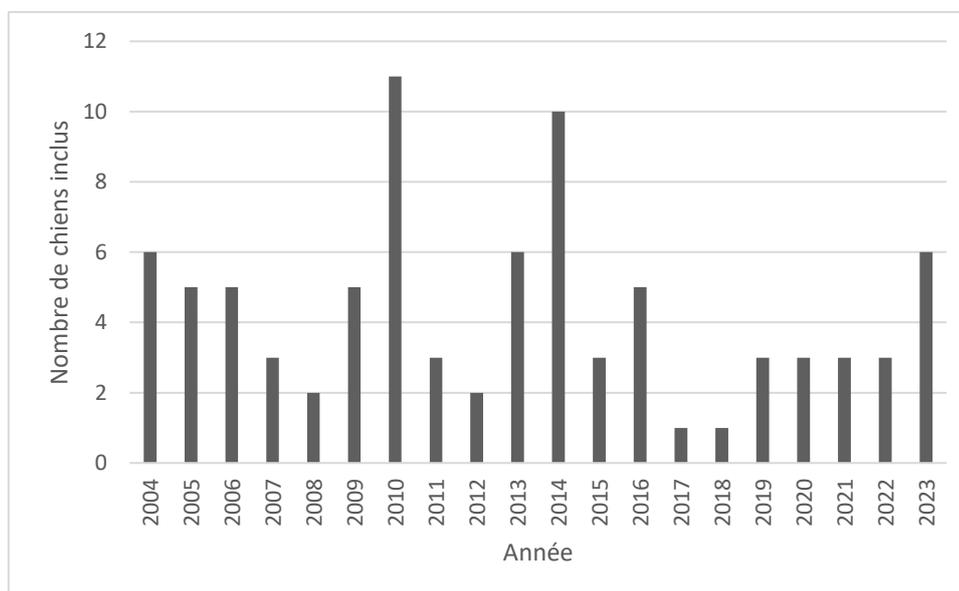


Figure 15 : Nombre de chiens recrutés pour l'étude entre 2004 et 2023

La répartition des cas inclus dans l'étude en fonction des années n'est pas homogène. On note notamment un nombre plus important de cas suivi en 2010 et 2014.

b. Étude des races

I Répartition des races dans la population

Les races rencontrées sont recensées dans le tableau 4. Les IC à 95% ont été calculés pour chaque race et présentés également dans le tableau 4.

Tableau 5: Répartition des races des chiens dans notre échantillon, et pourcentage estimé dans la population cible

Race	Nombre d'individus dans l'échantillon (n)	Pourcentage estimé dans l'échantillon	Extension des résultats à la population cible	
			IC min	IC max
Yorkshire	23	27%	17%	36%
Bouledogue Français	11	13%	7%	22%
Bichon maltais	8	9%	4%	18%
Chihuahua	6	7%	3%	15%
Jack Russel	5	6%	2%	13%

Croisé	5	6%	2%	13%
West Highland White Terrier	4	5%	1%	11%
Cavalier King Charles	4	5%	1%	11%
Lhasa Apso	4	5%	1%	11%
Spitz Allemand	4	5%	1%	11%
Carlin	3	3%	1%	10%
Teckel	2	2%	0%	6%
Petit Lévrier Italien	2	2%	0%	8%
Beauceron	1	1%	0%	6%
Berger Blanc Suisse	1	1%	0%	6%
Boston Terrier	1	1%	0%	6%
Caniche	1	1%	0%	6%
Chien Chinois à Crête	1	1%	0%	6%

Dans notre échantillon, près de 50% des chiens sont soit des Bouledogues, soit des Yorkshires soit des Bichons Maltais. Les autres chiens rencontrés sont des Chihuahuas, des Jack Russel, des West Highland White Terrier, des Cavalier King Charles, des Lhasa Apso, des Spitzs, des carlins, des Teckel, des petits lévrier italiens, un Beauceron, un Berger Blanc Suisse, un Boston Terrier, un Caniche, un Chien Chinois à Crête, et des chiens Croisés.

II Répartition des poids dans la population

Les poids des individus de notre échantillon sont classés selon la valeur seuil de 10 kg. Cette dichotomie ainsi que l'extension des résultats à la population cible sont présentées dans le tableau 5.

Tableau 6: Répartition des poids des chiens dans notre échantillon, et pourcentage estimé dans la population cible

Poids	Nombre d'individus dans l'échantillon (n)	Pourcentage estimé dans l'échantillon	Extension des résultats à la population cible	
			IC min	IC max
10 kg et moins	70	81%	73%	90%
Plus de 10 kg	16	19%	11%	28%

Sur 86 chiens, 81% ont un poids inférieur à 10 kg, ce qui montre une majorité de petits chiens dans la population d'étude.

c. Étude des sexes

Les sexes des individus de l'échantillon sont répertoriés dans le tableau 6 et l'extension des résultats à la population cible est réalisée.

Tableau 7: Répartition des sexes des chiens dans notre échantillon, et pourcentage estimé dans la population cible

Sexes	Nombre d'individus dans l'échantillon (n)	Pourcentage estimé dans l'échantillon	Extension des résultats à la population cible	
			IC min	IC max
Femelles	46	53%	43%	64%
Mâles	40	47%	36%	57%

Sur les 86 chiens de la population étudiée, 53% sont des femelles et 47% sont des mâles. La répartition des sexes est homogène dans la population.

d. Étude des âges

La répartition des âges des chiens de notre échantillon est représentée dans la figure 15. L'âge moyen des chiens lors de leur première consultation est de 4,5 +/- 0,6 ans. La médiane d'âge est de 4 ans et l'intervalle à 95% de la médiane des âges se situe entre 3 et 5 ans.

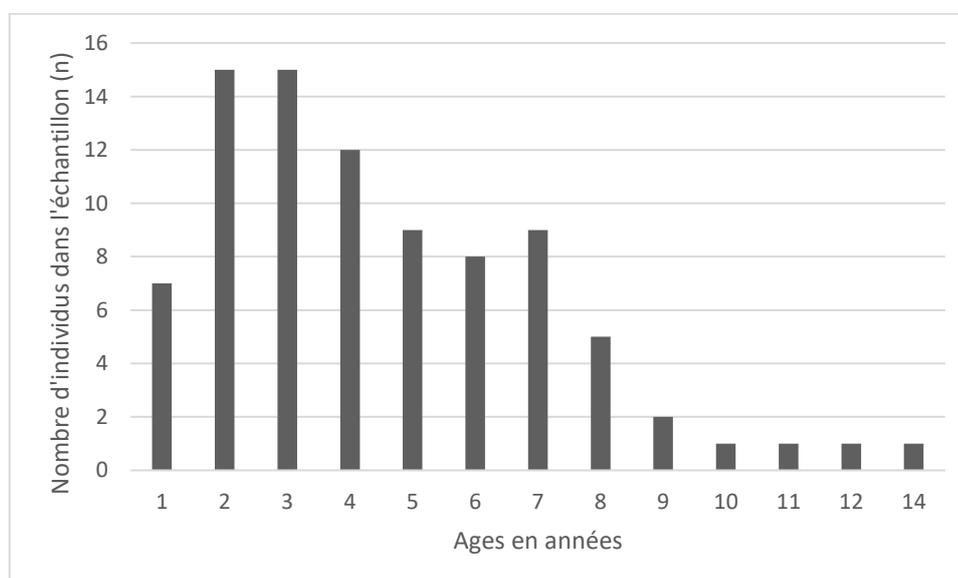


Figure 16 : Répartition des âges des chiens de notre échantillon

C. Consultation initiale

a. Motif de consultation

La première consultation a été motivée par des signes d'atteinte neurologique dans 97 % des cas (n=83) plus ou moins associés à d'autres signes, ophtalmiques ou généraux. Seul 3% (n=3) des cas

de notre échantillon a été présenté pour des signes d'atteinte optique uniquement se traduisant par une cécité d'apparition brutale.

b. Anamnèse

Parmi les 86 chiens de l'étude, 71% (n=61) avaient déjà été vus par leur vétérinaire traitant et avaient déjà reçu un traitement antiinflammatoire stéroïdien ou non stéroïdien (AINS ou AIS) avant leur consultation à l'ENVA.

Dans 73% (n=63) des cas la première consultation a eu lieu moins d'un mois après l'apparition des premiers signes cliniques. Dans 25% (n=21) des cas la consultation a eu lieu plus d'un mois après l'apparition des premiers signes cliniques. Dans 2% (n=2) des cas, l'anamnèse était imprécise et ne permettait pas de statuer sur la date exacte de l'apparition des premiers signes cliniques.

c. Examen clinique général

Pour les individus ayant déjà été mis sous traitement corticoïdes, les effets secondaires de cette médication (Fonte musculaire, Polyuro-Polydipsie, Alopécie...) ne sont pas pris en compte dans l'examen général lors de la première consultation au ChuvA.

Parmi les 86 chiens de l'étude, aucune anomalie à l'examen clinique général n'est noté pour 81% (n= 70) des cas. Les 19% (n=16) restant présentaient tous des troubles digestifs (anorexie, dysorexie, vomissements, diarrhée) et parmi eux 2 chiens présentaient une forte atteinte de l'état général, marqué par une cachexie et une déshydratation à plus de 9%.

d. Examen neurologique

1 Les signes cliniques observés

La répartition des signes cliniques neurologiques identifiés chez 86 chiens atteints de MUO est présentée dans le tableau 7. Les résultats étendus à la population cible sont également représentés dans ce tableau.

Tableau 8: Signes cliniques identifiés chez les chiens de notre échantillon, et pourcentage estimé dans la population cible

Signes cliniques	Nombre d'individus dans l'échantillon (n)	Pourcentage estimé dans l'échantillon	Extension des résultats à la population cible	
			IC min	IC max
Déficit Proprioceptif	58	67%	58%	77%
Ataxie	37	43%	33%	53%
Déficit visuel	36	42%	31%	52%
Atteinte de la vigilance	32	37%	27%	47%
Tête penchée	23	27%	17%	36%

Dysfonction des Nerfs Crâniens *	21	24%	15%	33%
Convulsions	19	22%	14%	32%
Hypermétrie	18	21%	13%	31%
Marche en cercle	16	19%	11%	28%
Nystagmus pathologique	16	19%	11%	28%
Hyperesthésie	10	12%	6%	20%
Parésie	9	10%	4%	17%
Corps incurvé	9	10%	4%	17%
Tremblements	8	9%	4%	18%
Changement comportemental	3	3%	1%	10%
Autres **	3	3%	1%	10%

* Cette catégorie comprenait une atteinte nerf oculo-moteur III avec l'absence de reflexe oculo-céphalique ou un strabisme positionnel ventrolatéral (n=10), une atteinte du nerf trijumeau V avec absence de reflexe de retrait à la stimulation du septum nasal (n=4), une paralysie faciale, atteinte du nerf facial VII (n=3), paralysie linguale, atteinte du nerf hypoglosse XII (n=1), l'anisocorie (n=3).

** Cette catégorie comprenait l'incontinence urinaire et/ou fécale (n=3) et des signes d'hypertension intracrânienne (n=1).

II Note de Neurodéficience

En se basant sur l'échelle de Neurodéficience présentée en Annexe 1, une note de Neurodéficience comprise entre 0 et 21 est attribuée à chaque individu en se basant sur son examen neurologique lors de sa première consultation. Le 0 correspond à un état neurologique normal, et 21 un déficit nerveux très prononcé.

La distribution des notes de Neurodéficience attribuée à chaque chien de notre étude est présentée sur la figure 16 ci-dessous.

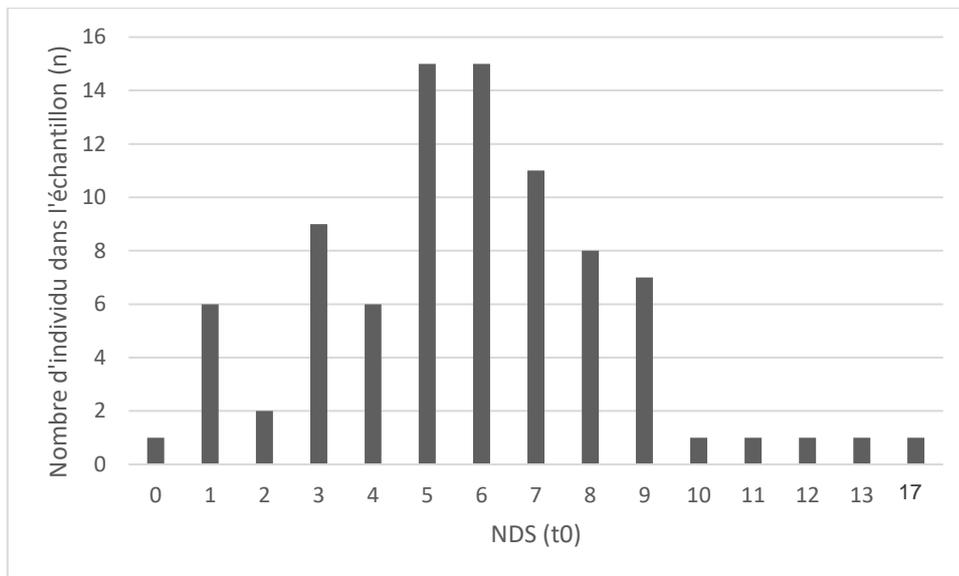


Figure 17 : Notes de Neurodéficience attribuées à chaque chien de l'étude lors de la consultation initiale (t0)

La note moyenne de Neurodéficience attribuée aux chiens de l'étude au moment de leur présentation à l'ENVA était de 5,8 +/- 0,6. Aucun individu n'a atteint la valeur maximale théorique. La médiane est de 6 et l'intervalle à 95% de la médiane de 6 est [5 ; 6]

D. Examens complémentaires

a. Analyse sanguine

Des analyses biochimiques sont réalisées chez tous les individus de l'étude. Les résultats de ces analyses sont compris dans les valeurs usuelles pour la plupart excepté : 11 chiens qui présentaient une altération légère des paramètres hépatiques avec ; une augmentation des acides biliaires pré ou post prandiaux pour 5 d'entre eux et une augmentation de l'activité des PAL ou des ALAT pour 6 d'entre eux. Ces données sont compatibles avec une corticothérapie entreprise avant la première consultation à l'ENVA. Trois chiens présentaient une légère augmentation des protéines totales, en lien avec leur état de déshydratation.

Une analyse hématologique a été effectuée avant la mise en place d'un traitement pour 77 chiens de l'étude. Parmi eux, seuls 3 animaux ont présenté une thrombocytose, 2 animaux ont présenté une discrète anémie, 2 ont présenté une lymphopénie, un a présenté une leucocytose neutrophilique, et un a présenté une éosinopénie. Les autres animaux de l'étude présentaient des résultats dans l'intervalle des valeurs usuelles.

Un bilan inflammatoire est réalisé chez 23 chiens de l'étude. Parmi eux 61% (n=14) ont une valeur dans l'intervalle des valeurs usuelles (CRP<10mg/L), 22% (n=5) ont une CRP légèrement augmentée (CRP <100mg/L) et 17% (n=4) signent un processus inflammatoire plus aigu (CRP > 100mg/L).

Un ionogramme / gaz du sang est réalisé aux urgences chez 21 chiens de l'étude, parmi eux 5 présentent une hypokaliémie, 4 présentent une hypernatrémie, 3 présentent une légère hyperlactatémie et un présente une légère alcalémie. Les autres individus présentent des résultats dans l'intervalle des valeurs usuelles.

b. Recherche d'agents infectieux

Des PCR pour la maladie de Carré, la Néosporose, la toxoplasmose et l'Erlichiose sont réalisées sur tous les chiens. Chez la majorité des individus les quatre maladies ont été recherchées (n=48), Neospora Caninum a été l'unique agent infectieux recherché chez 29 individus et enfin chez 9 individus ont été recherché les agents responsables de la Neosporose et de la toxoplasmose. Tous les résultats sont revenus négatifs.

c. Examen d'imagerie par résonance magnétique

Un examen d'imagerie par résonance magnétique (IRM) est réalisé chez tous les individus de l'étude. Pour tous, des plages hyperintenses focales ou multifocales sur des séquences pondérées T2 et T2 Flair ont été observées. Un rehaussement méningé après contraste a également été observé sur des séquences pondérées T1 chez 41 individus.

I Diagnostic anatomique des lésions

Pour chaque cas, la localisation des anomalies a été répertoriée. Leur répartition dans notre échantillon est représentée sur la figure 17 ci-dessous.

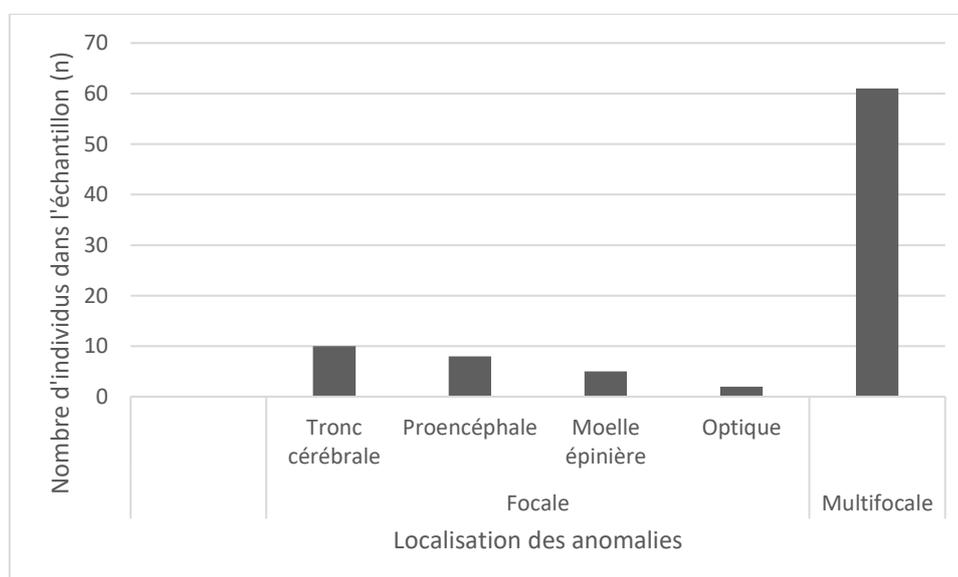


Figure 18: Répartition des localisations des anomalies dans la population d'étude

Sur les 86 chiens de l'étude 2 présentent une atteinte optique uniquement et 5 présentent une atteinte de la moelle épinière uniquement, et cette atteinte est localisée au niveau thoracolumbaire entre T2 et L2 pour 4 individus et au niveau cervical entre C1 et T1 pour un individu. Les individus ayant développé une lésion focale dans le tronc cérébral, ont tous développé un syndrome vestibulaire central (n=13). Au total 71% (n=61) ont présenté des lésions multifocales et 42% (n=39) ont présenté des lésions focales.

II Inférence à la population cible

Le diagnostic anatomique des lésions chez 86 chiens atteints de MUO est présentée dans le tableau 8. Les résultats étendus à la population cible sont également représentés dans ce tableau.

Tableau 9 : Répartition des localisations des lésions dans la population d'étude et extension des résultats à la population cible

Localisation des lésions		Nombre d'individus dans l'échantillon (n)	Pourcentage estimé dans l'échantillon	Extension des résultats à la population cible	
				IC min	IC max
Focale	Tronc cérébral	10	12%	6%	20%
	Proencéphale	8	9%	4%	18%
	Moelle épinière	5	6%	2%	13%
	Optique	2	2%	0%	8%
Multifocale		61	71%	61%	81%

d. Analyse du LCS

Parmi les 86 cas de l'étude, seul un animal ne possède pas d'analyse de LCS lors de ses premières consultations car le résultat de l'analyse était non interprétable. Des analyses de LCS de suivi ont été réalisées par la suite et ont été étudiées et utilisées pour cette étude.

Sur les 86 individus, quatre ont été ponctionnés par voie basse pour cause de syringomyélie cervicale avérée ou suspectée. Tous les autres individus ont été ponctionnés par voie haute.

I Protéinorachie

La concentration en protéines total dans le LCS a été mesurée chez tous les chiens de l'étude. Les analyses ont eu lieu soit au Biopôle, le laboratoire interne à l'ENVA, soit dans des laboratoires extérieurs comme Idexx® ou CerbaVet®.

L'intervalle de valeurs usuelles concernant la concentration en protéines dans le LCS et de moins de 0,25 g/L par voie haute et de moins de 0,45 g/L par voie basse. Selon cette limite 85% (n=73) des chiens examinés présentaient une hyperprotéinorachie.

II Cellularité

La cellularité du LCS a été mesurée chez 81 chiens de l'étude. Les résultats allaient de 0 à 790 cellules/ μ L avec une moyenne à 77 cellules/ μ L et une médiane à 12 cellules/ μ L. L'intervalle de confiance à 95% de la médiane de 12 cellules/ μ L est de [8 ;50] cellules/ μ L.

L'intervalle de référence concernant la concentration leucocytaire dans le LCS est de moins de 4 cellules/ μ L. Selon cette limite, 78% (n=63) des chiens de l'étude présentaient une pléocytose. Si l'on infère ce résultat à la population cible, le pourcentage de chiens atteints de MUO présentant une pléocytose est compris, avec un intervalle de confiance à 95%, entre [69 % et 87%].

Les détails des analyses cytologiques du LCS ont pu être récupérées sur 19 chiens de l'études. Elles ont été récupérées uniquement sur des chiens présentant une pléocytose. Parmi eux, une prédominance lymphocytaire est observée chez 88% (n=17) des chiens, une prédominance de monocytes est observée chez 12% (n=2) dont l'un présente une prédominance de monocytes et d'éosinophiles.

La fréquence des anomalies d'analyse du LCS chez les chiens de notre étude et leur inférence à la population cible sont présentées dans le tableau ci-dessous.

Tableau 10 : Fréquence des anomalies d'analyse du LCS chez les chiens de l'étude et leur inférence à la population cible

		Nombre d'individus dans l'échantillon (n)	Pourcentage estimé dans l'échantillon	Extension des résultats à la population cible	
				IC min	IC max
Hyperprotéinorachie (sur 86 chiens)		73	85%	77%	92%
Pléocytose (sur 81 chiens)		63	78%	69%	87%
(sur 19 chiens)	Pléocytose à dominante Lymphocytaire	17	88%	76%	100%
	Pléocytose à dominante Monocytaire	1	6%	0%	26%
	Pléocytose à dominante neutrophilique	1	6%	0%	26%

e. Moment du diagnostic

Le diagnostic de MUO est établi après mise en relation du tableau clinique et des résultats des différents examens complémentaires évoqués ci-dessous. Ce diagnostic est posé en moyenne 48 +/- 16 jours après l'apparition des premiers signes cliniques.

Une fois la première consultation effectuée à l'ENVA, le diagnostic est posé en moyenne 9 jours après la prise en charge.

f. Confirmation du diagnostic

Parmi tous les individus de l'étude 5 ont bénéficiés d'un diagnostic histologique, une biopsie ante mortem et quatre nécropsies. Toutes ont confirmé le diagnostic de MUO.

E. Protocole thérapeutique mis en place

a. Traitement mis en place

Tous les chiens de l'étude ont reçu un traitement à base de corticoïdes à dose immunosuppressive : prednisone entre 1 et 4 mg/kg par voie orale deux fois par jour puis à dose dégressive

dépendamment de l'amélioration clinique. Même si ce protocole a été suivi par tous les individus, la posologie a été ajustée par les cliniciens en fonction des réponses du patient au traitement, ou par le propriétaire indépendamment de sa bonne volonté et de son sérieux.

Parmi les 86 chiens de l'étude, 29 ont suivi ce traitement thérapeutique à base de corticoïdes uniquement.

Les 57 autres chiens de l'étude ont reçu en plus de cette corticothérapie, l'ajout d'un autre médicament immunosuppresseur. Ils sont classés en différents « groupes » en fonction de la bithérapie initialement mise en place. La répartition des groupes se fait comme suit : 34 ont reçu un protocole thérapeutique incluant l'azathioprine, 18 incluant la Lomustine et enfin 5 incluant la cyclosporine.

Parmi ces 57 chiens ayant reçu une bithérapie, certains ont reçu par la suite une trithérapie ou ont changé de protocole thérapeutique à la suite d'effets secondaires ou de récives. Cela sera détaillé ultérieurement.

Le tableau 10 donne la répartition des différents groupes et des protocoles thérapeutiques mis en place.

Tableau 11 : Répartition des différents "groupes" et protocoles thérapeutiques reçus par les individus de l'étude

Protocole thérapeutique mis en place			Nombre d'individus dans l'échantillon (n)	Pourcentage dans l'échantillon
MONO - THERAPIE	Groupe M1	Corticoïdes à dose immunosuppressives : 1-3 mg/kg/jours puis à dose dégressive	29	34%
BI - THERAPIE	Groupe B1	Azathioprine 2 mg/kg/jour puis à dose dégressive	34	40%
	Groupe B2	Lomustine 40-60 mg/m ² toutes les 4-6 semaines puis à dose dégressive	18	21%
	Groupe B3	Cyclosporine 6-10 mg/kg/jour puis à dose dégressive	5	5%

Les traitements de soutien tels que les antiépileptiques (phénobarbital et lévétiracetam) ainsi que les traitements préventifs des effets secondaires des glucocorticoïdes, notamment les médicaments de soutien de la fonction digestive (omeprazole, ulcar, smecta) ne sont pas pris en compte dans cette étude.

b. Temps avant la mise en place du traitement

Pour tous les groupes confondus, le traitement corticoïdes est le premier à avoir été mis en place. Parmi les 86 chiens de l'étude, 71% (n=61) avaient déjà reçu un traitement antiinflammatoire prescrit par leur vétérinaire traitant avant la première consultation au ChuvA.

Ce traitement corticoïdes a été soit continué soit débuté à la suite du diagnostic.

Les différents médicaments immunosuppresseurs sont ensuite mis en place de manière différée, et le temps avant leur mise en place dépend de la molécule utilisée :

- L'azathioprine et la ciclosporine sont débutées en moyenne 1 semaine après la première consultation, à la suite des résultats de recherche d'agents infectieux.
- La première dose de Lomustine en revanche fait suite en moyenne à 1 mois de corticothérapie dans notre population d'étude et nécessite des analyses biochimiques et hématologiques permissives (PAL, ALAT, Urée, Créatinine à minima)

F. Réponse aux protocoles thérapeutiques mis en place

a. Comparabilité des groupes

Afin de comparer la réponse aux différents protocoles thérapeutiques mis en place il faut vérifier la comparabilité des différents groupes avant la mise en place des traitements. Les variables d'intérêt et leur répartition dans les différents groupes d'études sont représentées dans le tableau suivant. L'intervalle à 95% est indiqué entre crochets pour chaque variable.

	M1	B1	B2	B3
Age médian (en années)	5 [3 - 6]	4 [2-5]	5 [2-7]	5 [3-8]
Poids : <10kg (%)	75 [56 - 90]	88 [77 - 99]	77 [52 - 94]	80 [28 - 99]
Femelles (%)	52 [31 - 69]	36 [20 - 54]	66 [41 - 87]	20 [1 - 72]
Atteinte multifocale (%)	62 [44 - 80]	70 [53 - 85]	72 [47 - 90]	60 [15 - 95]
Hyperprotéinorachie (%)	81 [67 - 96]	75 [57 - 89]	94 [71 - 100]	75 [19 - 99]
Pléocytose (%)	77 [61 - 93]	81 [64 - 93]	80 [52 - 96]	80 [28 - 99]
Médiane NDS consultation initiale	5 [3 - 7]	6 [5 - 7]	6 [4 - 8]	6 [5 - 8]

Tableau 12 : Caractéristique initiale des différents groupes d'études

b. Réponse à court terme : Note de Neurodéficience

Rappel pour la suite de l'étude on notera :

- t0 : temps de la consultation initiale
- t1 : temps de la consultation de suivi allant de 3 à 374 jours
- NDS(t0) : la note de Neurodéficience attribuée au moment de la consultation initiale
- NDS(t1) : la note de Neurodéficience attribuée au moment de la consultation de suivi

I NDS à t1 – approche globale

Une note de Neurodéficience est attribuée à chaque individu de l'étude lors de sa consultation de suivi, en se basant sur l'examen clinique neurologique, le discours du propriétaire et la grille de notation présentée en Annexe 1. La consultation de suivi a eu lieu entre 3 et 374 jours pour tous les individus de l'étude.

La figure ci-dessous donne la répartition des notes de Neurodéficience lors de cette consultation de suivi pour tous les chiens de l'étude.

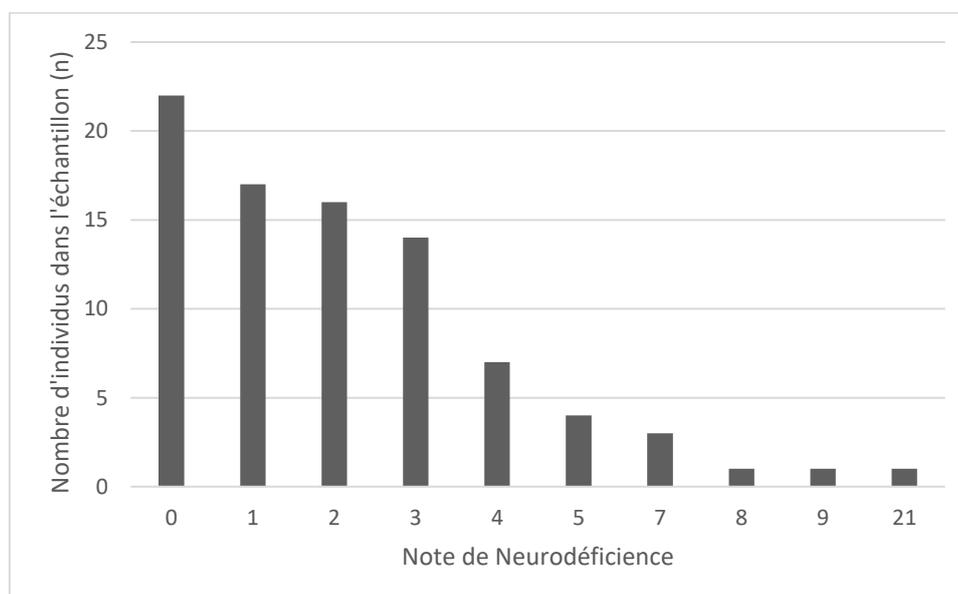


Figure 19 : Note de Neurodéficience attribuée aux chiens de l'étude lors de leur consultation de suivi

La note moyenne de Neurodéficience attribuée aux chiens de l'étude lors de leur consultation de suivi était de 2,3 +/- 0,6 tous traitements confondus. La note médiane est de 2 [0 – 3]. Un animal a atteint la limite théorique maximale car décédé. Les troubles neurologiques les plus fréquemment persistants étaient les déficits proprioceptifs, l'ataxie, les troubles de la vision et les torticolis/tête penchée.

II Comparaison NDS entre t0 et t1

Un test statistique de Wilcoxon pour échantillons appariés est effectué sur les valeurs des note NDS de chaque individu lors de la consultation initiale (t0) et lors de la consultation de suivi (t1). Les résultats sont présentés dans le tableau 12. On note l'hypothèse nulle H0 selon laquelle les médianes des valeurs de NDS à t0 et t1 sont égale.

Tableau 13 : Comparaison des médianes des valeurs de NDS entre t0 et t1

	Consultation initiale (t0)	Consultation de suivi (t1)	p
Médiane NDS	6 [5 - 6]	2 [0 - 3]	6,99E-12

Étant donné que la valeur p obtenue est inférieure au seuil de signification de 0,05 nous rejetons l'hypothèse nulle H0 avec un niveau de confiance de 95 %.

III Evolution du NDS

Afin de quantifier la réponse de chaque protocole thérapeutique nous avons décidé d'évaluer le gain en déficience neurologique avant et après la mise en place du traitement, à l'aide de l'échelle NDS et en prenant en compte le temps écoulé entre t0 et t1

$$\text{On rappelle que } \text{DIFF_NDS} = \text{NDS}(t_0) - \text{NDS}(t_1) \text{ et } \text{DIFF_NDS_TEMPS} = \frac{\text{DIFF_NDS}}{t_1 - t_0}$$

Les valeurs obtenues sont consignées pour chaque individu et une médiane est réalisée pour chaque protocole thérapeutique.

Les données sont à interpréter de la sorte : La valeur est négative dans les cas où l'animal s'est dégradé et positive si une amélioration neurologique est constatée. Les valeurs de DIFF_NDS et DIFF_NDS_TEMPS sont d'autant plus grandes que l'amélioration clinique est grande. Les tableaux de calculs sont présentés en Annexe 3.

Les résultats sont présentés dans le tableau 13 ainsi que leur inférence à la population cible. Le test de Kruskal-Wallis est réalisé via l'outil BiostaTGV pour la variable d'intérêt présentée en gras dans le tableau 13. On note l'hypothèse nulle H0 selon laquelle les médianes des valeurs de DIFF_NDS_TEMPS sont identiques pour les différents groupes étudiés M1, B1, B2 et B3.

Tableau 14 : Comparaison des notes de Neurodéficience avant et après la mise en place du traitement pour chaque groupe d'étude

	M1	B1	B2	B3	p
Médiane NDS(t0)	5 [3 - 7]	6 [5 - 7]	6 [4 - 8]	6 [5 - 8]	-
Médiane NDS(t1)	2 [0 - 3]	2 [1 - 3]	2 [1 - 3]	1 [0 - 3]	-
Médiane DIFF_NDS	2 [1 - 6]	4 [1 - 6]	5 [1 - 7]	5 [3 - 7]	-
Médiane DIFF_NDS_TEMPS	0,05 [0 - 0,2]	0,10 [0 - 0,23]	0,08 [0,02 - 0,17]	0,16 [0,05 - 0,39]	0,28

Étant donné que la valeur p obtenue est supérieure au seuil de signification de 0,05 nous ne pouvons pas rejeter l'hypothèse nulle H0.

À l'aide du logiciel SAS, les valeurs de DIFF_NDS_TEMPS sont présentées sous forme de boîte à moustache dans la figure 19 ci-dessous. Les codes utilisés ainsi que les légendes sont présentés dans l'annexe 4.

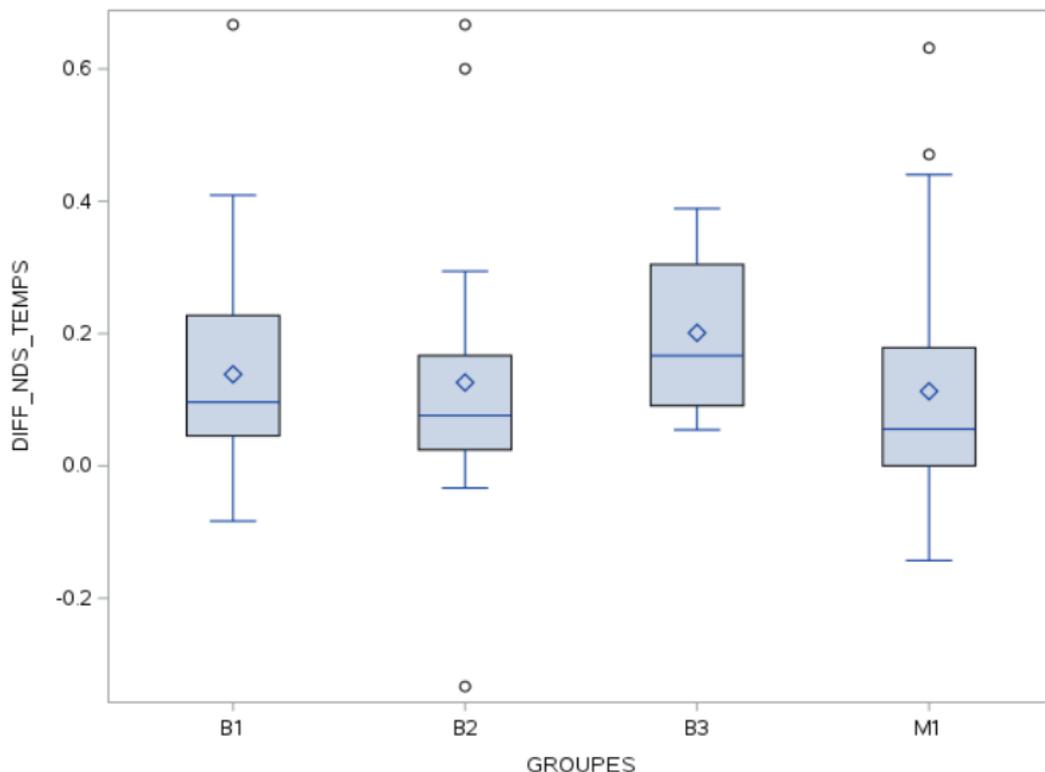


Figure 20 : Boîte à moustaches pour la variable DIFF_NDS_TEMPS selon les différents protocoles thérapeutiques

c. Effet secondaire et toxicité lié au traitement

Pour chaque groupe d'études les effets secondaires liés au traitement ont été rapportés.

Parmi les 29 chiens du groupe M1, 38% (n=11) ont développé des effets cliniques indésirables liés à la corticothérapie : Cushing iatrogène, prise de poids, polyuro-polydipsie, polyphagie, troubles digestifs. La plupart ont également présenté une augmentation de l'activité des paramètres hépatiques (PAL, ALAT). Un animal a également développé une IRA ayant conduit à son décès mais cette affection semble indépendante du traitement thérapeutique mis en place. En raison de ces effets indésirables 5 individus ont changé de protocoles thérapeutiques pour débiter une bithérapie et ainsi diminuer la dose de corticoïdes. Quatre animaux ont débuté une bithérapie incluant l'azathioprine et un animal a débuté une bithérapie incluant la ciclosporine.

Parmi les 34 chiens du groupe B1, 21% (n=7) ont développé des effets indésirables imputables à la corticothérapie. 6% (n=2) ont développé une discrète leucopénie après plus de 7 mois de traitement. Et enfin 6% (n=2) ont développé d'autres effets secondaires : un a développé une hypoplasie médullaire, un a développé une pancréatite traitée et résolue médicalement.

Parmi les 18 chiens du groupe B2, 55% (n=10) ont développé des effets indésirables de la corticothérapie et 33% (n=6) ont développé des effets secondaires à la Lomustine : 2 ont développés une neutropénie persistante, 2 ont développé une leucopénie et 2 individus ont développé une anémie modérée. En raison de ces effets indésirables 4 individus ont changé de protocole thérapeutique pour débiter une bithérapie incluant la ciclosporine, un individu a débuté une bithérapie incluant l'azathioprine et un a débuté une bithérapie incluant le mycophénolate.

Parmi les 5 individus du groupe B3, aucun n'a développé d'effet secondaire.

Le tableau 15 répertorie les effets secondaires observés dans chaque groupe d'études.

Tableau 15 : Répartition des effets secondaires observés pour chaque individu de l'étude en fonction du protocole thérapeutique suivi

		M1	B1	B2	B3
Effets secondaires liés aux corticoïdes	Nombre d'individus dans l'échantillon (n)	11	7	5	0
	Pourcentage estimé dans l'échantillon	38%	21%	55%	0%
Autres effets secondaires / affections intercurrentes liés aux immunosuppresseurs	Nombre d'individus dans l'échantillon (n)	1	4	6	0
	Pourcentage estimé dans l'échantillon	3%	12%	33%	0%

Cette analyse est purement descriptive. Aucune inférence n'a été faite à la population cible, car le temps avant l'apparition des effets secondaires est très variable, allant de quelques mois à

près d'un an. Par conséquent, aucune conclusion globale ne peut être tirée de cette observation. De plus, la description des effets secondaires est souvent sommaire, rendant difficile la détermination de la cause exacte des effets observés, qu'ils soient imputables aux corticostéroïdes à dose immunosuppressive ou à d'autres immunosuppresseurs

G. Évolution de la maladie sur le long terme

a. Devenir individuel à la suite de la consultation de suivi

À la suite de cette consultation de suivi, plusieurs sujets ont changé de protocole thérapeutique.

Dans le groupe M1, la consultation de suivi d'un des individus a eu lieu après trois jours, sans aucune amélioration clinique de l'animal et une euthanasie est réalisée.

Dans le groupe B1 un individu a débuté une trithérapie immunosuppressive avec ajout de la ciclosporine au protocole thérapeutique.

b. Récidives de la maladie

L'individu étant décédé lors de son rendez-vous de suivi 3 jours après sa consultation initiale a été exclu de cette partie de l'étude. En effet on considère une récurrence comme succédant une amélioration clinique au moins partielle.

Les individus ayant changé de protocole thérapeutique avant l'arrivée de la première récurrence, en raison des effets secondaires ou d'une réponse insatisfaisante au protocole thérapeutique initial mis en place, sont également exclus de cette partie de l'étude.

Le tableau 16 donne la nouvelle répartition des différents groupes d'étude.

Tableau 16 : Présentation des nouveaux effectifs pour l'étude des récurrences de MUO

	M1	B1	B2	B3
Nombre d'individus exclus pour cause de décès	1	0	0	0
Nombre d'individus exclus pour changement thérapeutique	5	1	6	0
Nouvel effectif (n)	23	33	12	5

En raison de la forte prévalence de perte de suivi parmi les cas étudiés, la récurrence de la maladie est analysée sous forme d'analyse de survie, comme décrit dans la partie : matériel et méthode.

Premièrement le nombre de cas ayant récidivé est répertorié pour chaque groupe dans le tableau suivant :

Tableau 17 : Nombre de cas ayant récidivés dans les différents groupes d'études

	M1	B1	B2	B3
Nombre d'individus ayant récidivés (n)	10	10	4	5

Pourcentage correspondant (%)	43%	30%	33%	100%
-------------------------------	-----	-----	-----	------

L'analyse de survenue de la récurrence est évaluée ensuite par la méthode de Kaplan-Meier à l'aide du logiciel SAS. Les résultats obtenus sont présentés dans les figures 19 et 20.

Les courbes de Kaplan-Meier représentent graphiquement la probabilité de « survie » des individus au fil du temps, avant la récurrence. Chaque ligne de la courbe représente un groupe d'individus suivant le même protocole thérapeutique. Sur l'axe horizontal, le temps écoulé depuis le début de l'étude est représenté, tandis que sur l'axe vertical, la probabilité de survie est indiquée.

Le tableau de données ainsi que les codes utilisés dans le logiciel pour générer les courbes sont présentés en Annexe 4 et 5. Les valeurs de sortie pour chaque courbe sont présentées en annexe 6.

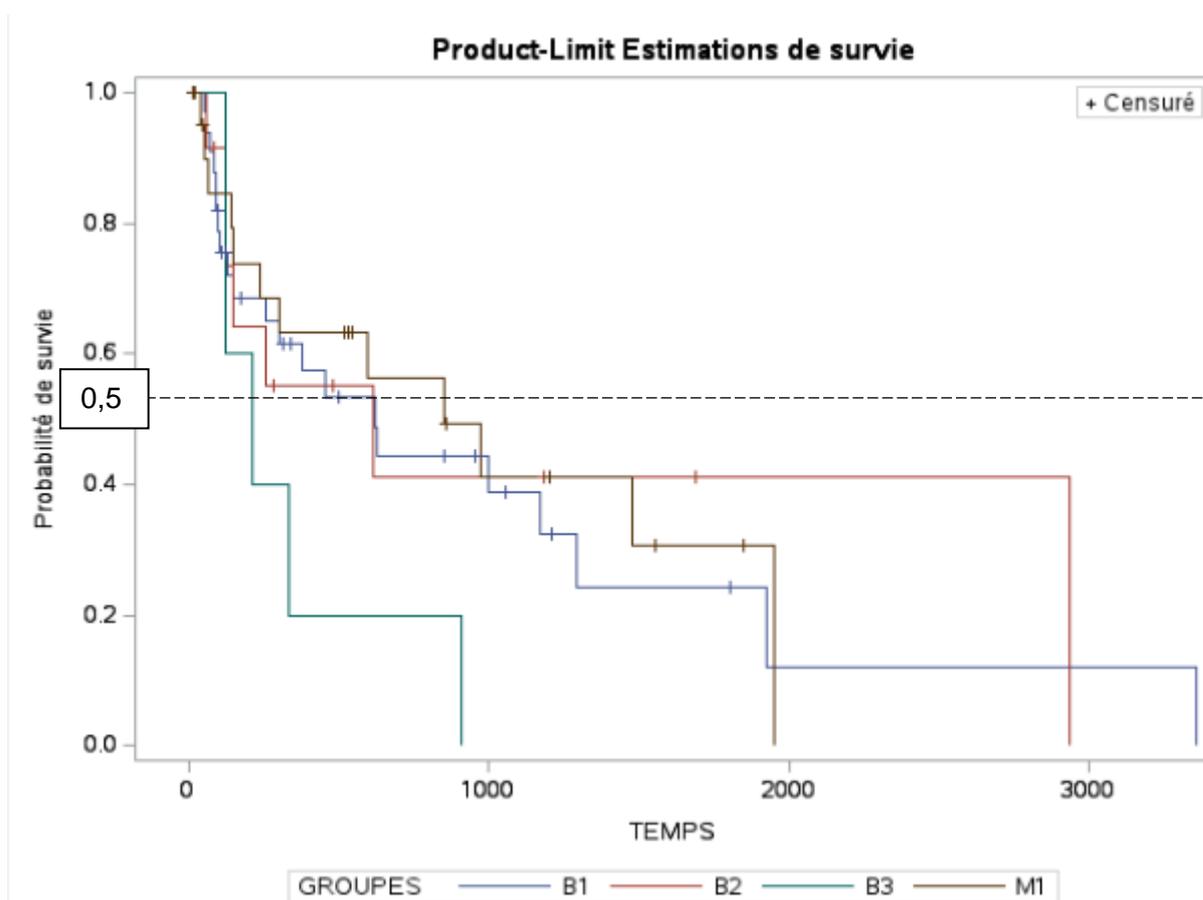


Figure 21 : Courbe de Kaplan-Meier de l'apparition de la première récurrence pour différents protocoles thérapeutiques suivis

Test d'égalité sur les niveaux de discrétisation			
Test	khi-2	DDL	Pr > khi-2
Log-rang	3.4441	3	0.3281
Wilcoxon	1.4743	3	0.6882
-2Log(LR)	4.6604	3	0.1984

Figure 22 : tests d'égalité correspondant aux courbes de Kaplan-Meier sur l'apparition de la première récurrence

Le temps médian d'apparition de la première récurrence, issus des courbes de Kaplan-Meier pour chaque groupe étudié est présenté dans le tableau 16 ci-dessous.

Tableau 18 : Le temps médian d'apparition de la première récurrence, issus des courbes de Kaplan-Meier pour chaque groupe étudié

	M1	B1	B2	B3
Temps médian d'apparition de la première récurrence (en jours)	850	621	613	210

Le nombre de cas ayant rechuté est également consigné dans le tableau suivant :

c. Durée de survie

Pour cette partie de l'étude seuls les individus ayant changé de protocole thérapeutique sont exclus de l'étude. Les effectifs pour chaque groupe sont présentés dans le tableau suivant.

Après la première récurrence 1 individu du groupe M1 a changé de protocole thérapeutique pour une bithérapie incluant la ciclosporine, et 2 individus du groupe B2 ont changé de protocole thérapeutique pour une bithérapie incluant la ciclosporine pour l'un et pour un protocole avec de l'aracytine pour l'autre.

Tableau 19 : Présentation des nouveaux effectifs pour l'étude de la survie dans le cadre de MUO

	M1	B1	B2	B3
Nombre d'individus exclus pour changement thérapeutique	6	1	8	0
Nouvel effectif (n)	23	33	10	5

De la même manière que précédemment une analyse de survie est réalisée en prenant cette fois-ci comme évènement d'étude, le décès de l'individu toutes causes confondues.

L'analyse de survenue du décès est évaluée par la méthode de Kaplan-Meier à l'aide du logiciel SAS. Les résultats obtenus sont présentés dans la figure 22

Le tableau de données ainsi que les codes utilisés dans le logiciel pour générer les courbes sont présentés en Annexe 7 et 8. Les valeurs de sortie pour chaque courbe sont présentées en annexe 9.

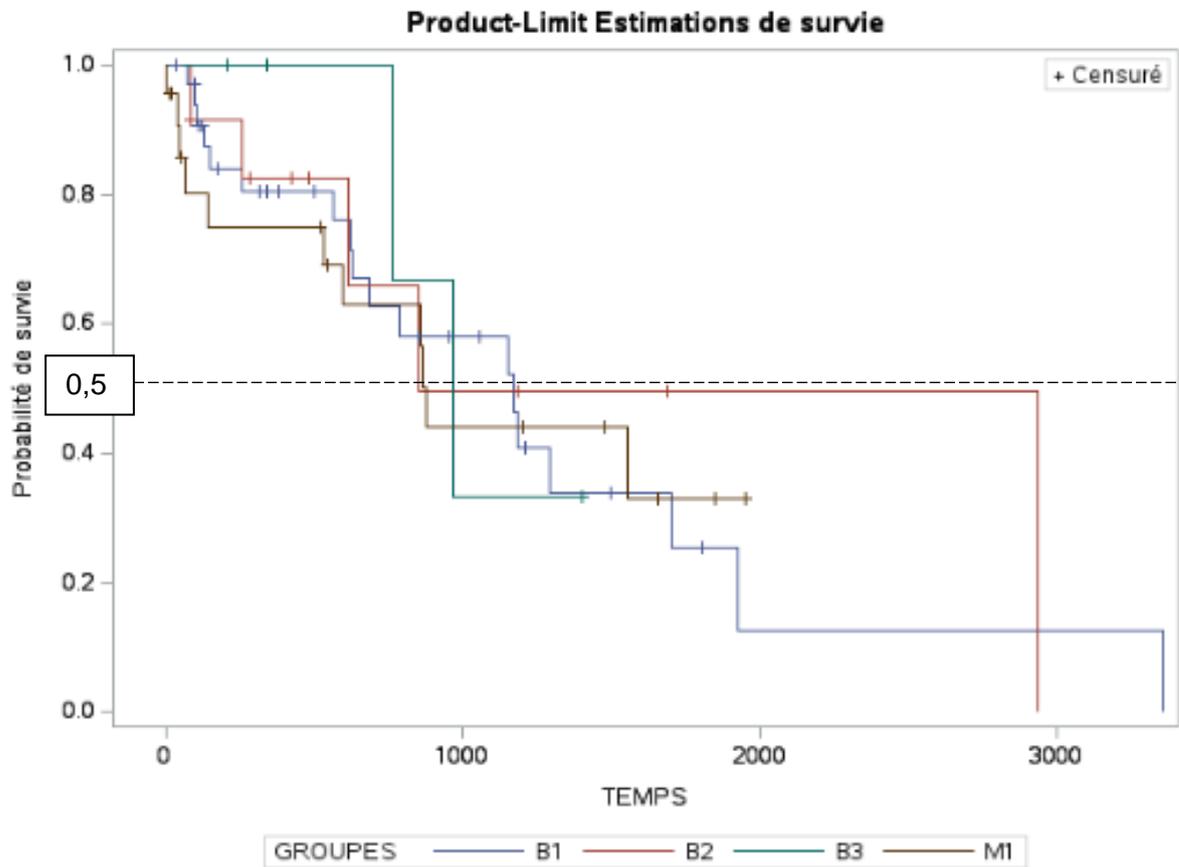


Figure 23 : Courbe de survie de Kaplan-Meier pour différent protocoles thérapeutiques

Test d'égalité sur les niveaux de discrétisation			
Test	khi-2	DDL	Pr > khi-2
Log-rang	0.2297	3	0.9727
Wilcoxon	1.3461	3	0.7182
-2Log(LR)	0.3678	3	0.9468

Figure 24 : tests d'égalité correspondant aux courbes de survie de Kaplan-Meier

Le temps de survie médian, issus des courbes de Kaplan-Meier pour chaque groupe étudié est présenté dans le tableau 18 ci-dessous.

Tableau 20 : Le temps de survie médian, issus des courbes de Kaplan-Meier pour chaque groupe étudié

	M1	B1	B2	B3
Temps de survie médian (en jours)	877	1171	849	965

4. DISCUSSION

Notre étude avait pour dessein de rechercher une éventuelle supériorité thérapeutique dans le traitement des MUO. À cet effet, nous avons scruté divers paramètres, avec une attention particulière portée à l'évolution des scores de Neurodéficience, le laps de temps avant la première récurrence, ainsi qu'à la survie. Ces paramètres ont été évalués au sein d'une cohorte de chiens touchés par des MUO et admis au ChuvA entre 2004 et 2023. Parallèlement, d'autres critères cliniques et épidémiologiques ont été soumis à analyse.

Dans la présente section de discussion, nous entamons une comparaison entre les résultats issus de notre étude rétrospective, et les données préexistantes dans la littérature vétérinaire.

A. Epidémiologie

Les données compilées dans la littérature vétérinaire indiquent que, bien que la méningo-encéphalomyélite d'origine indéterminée puisse affecter une diversité de chiens, quelle que soit leur taille ou leur statut de race pure ou croisée, elle présente une incidence plus marquée chez les petits chiens de pure race. Les chiens de moins de 10kg représenteraient entre 65 et 85% des chiens atteints de MUO (Granger *et al.*, 2010), et cette tendance se confirme dans notre étude où 81% des chiens répertoriés sont de petite taille. Les races les plus représentées dans notre échantillon sont les Yorkshire terrier (23%), les Bouledogues (13%), les Bichons maltais (9%), les Chihuahuas (7%), les Jack Russell terrier (6%) et les West Highland White terrier (4%). Excepté le Bouledogue, toutes ces races ont été rapportées depuis plusieurs décennies dans la littérature comme faisant partie des plus communément représentées dans cette maladie (Bailey et Higgins, 1986 ; Braund, 1985 ; Granger *et al.*, 2010 ; Muñana et Luttgen, 1998 ; Stalis *et al.*, 1995). Le Bouledogue a quant à lui été plus récemment décrit (Fuhrer *et al.*, 2007) en lien avec une augmentation de sa popularité ces dernières années (Ehrensperger, 2018). On note tout de même que le Carlin n'est que faiblement représenté dans notre échantillon (3%) contrairement à sa forte prévalence décrite dans la littérature et notamment dans certains travaux (Barber *et al.*, 2011 ; Greer *et al.*, 2010 ; Levine *et al.*, 2008) dont cette race représente la totalité de la population d'étude. Cela peut être mis en lien avec la faible taille du cheptel de cette race en France. De la même manière les Caniches sont faiblement représentés dans notre échantillon (1%) alors qu'ils arrivent en tête de liste dans la majorité des travaux traitant de la MEG (Bailey et Higgins, 1986 ; Granger *et al.*, 2010) et que la taille du cheptel en France est non négligeable. Ces écarts avec la littérature vétérinaire peuvent être soit réels soit à mettre en lien avec les nombreuses erreurs de classement au sein du logiciel Sirius® en ce qui concerne les races.

Les deux sexes sont susceptibles d'être affectés par une MUO, et aucune prédisposition de sexe n'a pu être clairement établie (Beorchia, 2016 ; Tipold et Stein, 2010). Toutefois, il est

généralement reconnu qu'une prédominance féminine existe dans le cas de la GME (Fisher, 2002 ; Muñana et Luttgen, 1998). Cette observation est confirmée par notre étude où les deux sexes sont représentés de manière équitable avec un pourcentage de femelles tout juste supérieur, atteignant les 53 %.

Les chiens affectés par une MUO sont essentiellement des jeunes adultes dont l'âge moyen s'établit à 5 ans. Généralement les individus présentant une MEN ont moins de 4 ans et ceux atteints de GME entre 4 et 8 ans (Beorchia, 2016 ; Granger *et al.*, 2010). Dans le cadre de notre étude, l'âge moyen est de 4,5 +/- 0,6 ans, avec une médiane située à 4 ans. Ces résultats correspondent de manière cohérente aux observations habituellement admises par la communauté scientifique vétérinaire.

B. Présentation clinique

a. Motif de consultation

Le tableau clinique observé dans notre étude se révèle similaire à celui des recherches antérieures, incluant une variété de signes neurologiques reflétant la localisation des lésions au sein du système nerveux central (Braund, 1985). Près de la totalité de notre population étudiée (97 %) a initialement consulté pour des troubles neurologiques. Seuls 3 % des cas de notre échantillon ont été présentés pour des manifestations d'atteinte optique exclusivement, se manifestant par une cécité brutale. En effet, dans la littérature, quelques rares cas ont été documentés, présentant une atteinte limitée au nerf optique.

Le délai entre l'apparition des signes cliniques et la consultation à l'ENVA était la plupart du temps de moins d'un mois évoquant une apparition plutôt aigue.

b. Signes cliniques

Dans notre étude, les signes cliniques les plus fréquemment observés sont les déficits proprioceptifs, affectant 67 % des sujets, suivis d'ataxie, des déficits visuels et des altérations de la vigilance. Ces résultats corroborent ceux rapportés par (Gonçalves *et al.*, 2023), qui identifient des signes cliniques similaires en tête de liste. Toutefois, il est notable que seuls 22 % des cas de notre échantillon ont présenté des crises convulsives, alors que selon certaines études, il s'agit de la manifestation clinique la plus courante (Bailey et Higgins, 1986 ; Muñana et Luttgen, 1998). De même, la présence d'un syndrome vestibulaire, notamment caractérisé par une inclinaison de la tête, n'a été observée que chez 27 % des cas de notre étude, tandis qu'elle est considérée comme la manifestation clinique la plus fréquente chez les chiens atteints de GME dans une étude antérieure (Demierre *et al.*, 2001). Toutefois, il convient d'interpréter ces différences avec prudence en raison de la grande variabilité des signes cliniques possibles et de leur dépendance à la localisation spécifique des lésions dans le SNC.

c. Diagnostic anatomique

La majorité des sujets présente une atteinte multifocale (71%) à l'origine d'une grande variabilité de signes cliniques. Les atteintes focales sont moins fréquentes, et parmi elles les atteintes du tronc cérébral sont les plus représentées, devant les atteintes du proencéphale. Cette observation corrobore celles observées dans certaines études (Granger *et al.*, 2010) alors que le rapport est inversé dans d'autres (Fuhrer *et al.*, 2007). De manière générale on note que la présentation clinique

des chiens atteints de MUO dans notre étude corrobore celle retrouvée dans les études précédemment menées.

d. Note de Neurodéficience

En se basant sur l'examen clinique neurologique et les signes cliniques évoqués précédemment, une évaluation de la Neurodéficience est attribuée à chaque individu lors de son admission initiale, en utilisant la grille de notation présentée en Annexe 1. Une médiane de 6 est obtenue, avec une moyenne de 5,8 +/- 0,6. La création de cette grille de notation s'appuie sur une étude antérieure (Gonçalves *et al.*, 2023) qui rapportait une note moyenne totale de SND de $8 \pm 2,85$ au moment de la présentation. Bien que notre moyenne soit dans la limite basse par rapport à cette étude, elle corrobore néanmoins la moyenne de la SND qui y est rapportée.

Cet écart dans le résultat obtenu peut prendre deux origines. Soit cet écart est réel et dans ce cas, nous avons sélectionné pour notre étude des individus moins gravement atteints qu'en temps normal. Il existe en effet des biais de sélection importants, étant donné que certains cas de MUO sont suraigus, il est possible que certains chiens soient décédés avant d'être référés, ou peu de temps après leur première consultation au ChuvA. De ce fait il est possible que nous ayons sélectionné les cas les moins graves. De même il est à noter que 71% des sujets de notre étude avaient déjà vu leur vétérinaire traitant avant la première consultation à l'ENVA et bon nombre d'entre eux avaient déjà reçu un traitement antiinflammatoire. Cela a pu masquer les signes neurologiques présents à l'origine et diminuer le score NDS obtenu.

Soit cet écart dans la notation est construit, en lien avec la subjectivité inhérente à l'examen neurologique dans l'utilisation de termes comme « léger » ou « modéré » pour décrire les degrés de gravité de certaines catégories de la grille de notation. De même la fiabilité de cette notation pour une utilisation rétrospective varie en fonction de la qualité des dossiers cliniques.

C. Examen complémentaire

Le diagnostic des MUO est largement présomptif, il repose sur l'imagerie en coupe telle que la répartition des lésions sur l'imagerie à résonance magnétique (IRM), l'analyse du liquide cébrospinal (LCS) et l'exclusion d'autres maladies acquises. Les résultats de ces examens faisaient partie des critères d'inclusion dans l'étude, ainsi tous les sujets présentent des lésions hyperintenses focales ou multifocales sur des séquences pondérées T2 et T2 Flair à l'IRM. De même ils sont tous négatifs à la recherche d'agents infectieux. (Cornelis *et al.*, 2019) Il est à noter qu'il est possible de retrouver les mêmes résultats d'analyses associé aux mêmes symptômes précédemment décrits pour d'autres affection comme le lymphome (Corsini *et al.*, 2023)

Concernant les résultats d'analyses du LCS, tous les chiens de l'étude présentent à minima une pléocytose et/ou une hyperprotéinorachie. Parmi eux, 85% présentent une hyperprotéinorachie et effectivement cette anomalie du LCS est retrouvée de manière « fréquente » dans le cadre de MUO (Bailey et Higgins, 1986 ; Fuhrer *et al.*, 2007 ; O'Neill *et al.*, 2005 ; Sarfaty *et al.*, 1986). Une pléocytose est observé chez 78% de notre échantillon à dominante essentiellement mononucléaire. Cela corrobore les résultats des analyses cytologiques rapportés dans la littérature, qui avaient tous révélés cette anomalie (Bailey et Higgins, 1986 ; Braund, 1985 ; Sarfaty *et al.*, 1986). Plus récemment il a été admis qu'une dominante neutrophilique pouvait également être observée dans le cas de MEG d'apparition aigue. Dans notre échantillon, 6% présentaient ce type d'anomalie.

Les animaux ne présentant aucune anomalie de LCS n'ont pas été inclus dans cette étude, or les chiens atteints de MUO peuvent parfois ne présenter aucune anomalie selon certains écrits (Muñana et Luttgen, 1998). Il semble que cela soit essentiellement dû à une réponse rapide à la suite de la mise en place d'un traitement corticoïdes (Demierre *et al.*, 2001).

D. Traitement

Afin de comparer les protocoles thérapeutiques reçus par les 4 groupes de l'étude, nous nous sommes appuyés sur 3 critères principaux, à savoir, l'évolution des scores de Neurodéficience, le laps de temps avant la première récurrence et la survie.

a. Comparabilité des différents groupes

Les différents groupes sont constitués dépendamment des protocoles thérapeutiques suivis par chaque individu. Nous avons procédé à une analyse approfondie visant à évaluer la comparabilité des groupes étudiés initialement. Nous avons utilisé des critères spécifiques pour déterminer si les caractéristiques démographiques et cliniques des sujets étaient similaires ou non significativement différentes entre les groupes. Les résultats de cette analyse préliminaire ont démontré que les groupes étaient comparables sur plusieurs aspects importants.

Premièrement, en ce qui concerne les caractéristiques démographiques, nous avons examiné des variables telles que l'âge, le sexe, et le poids des sujets. Nos résultats ont révélé qu'il n'y avait pas de différences significatives entre les groupes en termes de répartition selon ces critères. Cela suggère que les sujets inclus dans chaque groupe étaient représentatifs de la population étudiée dans son ensemble.

Deuxièmement, nous avons évalué les caractéristiques cliniques des sujets, telles que le diagnostic anatomique, la gravité des symptômes ou encore les résultats des examens complémentaires. Nos analyses statistiques n'ont pas révélé de différences significatives entre les groupes sur ces aspects, ce qui renforce encore davantage l'idée que les sujets étaient comparables au départ.

En résumé, nos résultats préliminaires indiquent que les groupes étudiés initialement sont comparables en termes de caractéristiques démographiques et cliniques. Cette comparabilité nous confère une base solide pour la suite de notre étude, en nous assurant que les différences observées dans les résultats ne sont pas attribuables à des disparités initiales entre les groupes, mais plutôt aux traitements évalués.

b. Evolution du NDS

Lors des consultations de suivi, une note de Neurodéficience est attribuée à chaque individu. La moyenne obtenue, tous groupes confondus, s'établit à 2,3 +/- 0,6, avec une médiane fixée à 2. En comparant ces résultats avec ceux obtenus lors de la consultation initiale à l'aide d'un test statistique, la valeur de p obtenue est inférieure au seuil de signification de 0,05. Nous pouvons donc conclure à une différence statistiquement significative entre les médianes de NDS à l'instant t0 et t1 avec un degré de confiance à 95%. Ainsi, une amélioration cliniquement significative est constatée après l'administration d'un traitement immunosuppresseur, quel qu'il soit.

À la suite de l'évaluation de l'évolution globale de la note de Neurodéficience (NDS) sur l'ensemble de notre population d'étude, nous avons entrepris une analyse visant à déterminer s'il

existait des différences dans la réponse clinique en fonction des différents protocoles thérapeutiques suivis. Pour ce faire, nous avons utilisé la différence de NDS entre les moments t0 et t1, ajustée en fonction du temps écoulé entre ces deux moments, comme mesure de l'évolution clinique.

L'interprétation des boîtes à moustaches révèle des informations importantes sur la distribution des données entre les quatre groupes étudiés.

Tout d'abord, les médianes des quatre groupes sont visuellement très proches les unes des autres, suggérant une similarité dans la tendance centrale des données. Cela indique que, en moyenne, les observations au sein de chaque groupe sont comparables en termes de valeur centrale.

Les tailles des boîtes ainsi que des barres situées en dehors des boîtes sont plutôt homogènes suggérant une dispersion similaire des données au sein de ces groupes.

Excepté le groupe B3, chaque groupe présente des points individuels situés en dehors des boîtes considérées comme étant des valeurs aberrantes, c'est-à-dire des observations qui s'écartent considérablement du reste des données.

Par suite de l'observation des boîtes à moustaches, un test statistique de Kruskal-Wallis a été réalisé sur les valeurs médianes des quatre groupes, avec un résultat de $p=0,28$. Cette valeur de p supérieure à 0,05 suggère qu'il n'y a pas de différence significative entre les médianes des cinq groupes étudiés. En d'autres termes, il n'y a pas suffisamment de preuves pour rejeter l'hypothèse nulle selon laquelle les médianes des groupes sont équivalentes.

En conclusion, l'analyse des boîtes à moustaches et le test de Kruskal-Wallis suggèrent qu'il n'y a pas de différence significative dans la tendance centrale des données entre les quatre groupes étudiés. En d'autres termes, les protocoles thérapeutiques étudiés ne semblent pas se distinguer les uns des autres en termes de réponse clinique et donc que les différents traitements immunosuppresseurs évalués ont produit des effets comparables sur l'évolution des signes cliniques à court terme chez les chiens atteints de MUO.

c. Temps écoulé avant la première récurrence

L'analyse des courbes de Kaplan-Meier permet de comparer les courbes de survie entre différents groupes afin de déterminer s'il existe des différences significatives dans le temps avant l'événement d'intérêt qui est ici l'apparition de la première récurrence.

Tout d'abord, les cinq courbes de survie présentent des formes similaires et se recoupent tout au long de la période de suivi. Les médianes de survie des quatre groupes étudiés présentent une apparence visuellement similaire sur les courbes de Kaplan-Meier. Cependant, une analyse plus détaillée révèle des différences substantielles dans les valeurs réelles. En effet, les médianes de survie varient entre 613 jours et 850 jours pour trois de ces groupes, indiquant une dispersion relativement étroite mais non négligeable des données. Le groupe B3 se distingue par une médiane d'apparition de la première récurrence notablement plus faible, atteignant 210 jours. Cette différence importante peut être attribuée à des caractéristiques inhabituelles du groupe B3, telles qu'un petit nombre d'individus, un grand nombre de censure ou encore l'apparition d'événements rares qui pourraient influencer la forme de la courbe. Cela nécessite une interprétation prudente des résultats pour ce groupe

Enfin, un test statistique de log-rank a été effectué pour comparer les courbes de survie entre les quatre groupes. Le résultat du test ($\chi^2=1,9$, ddl=4, $p>\chi^2=0,7$) indique qu'il n'y a pas de différence significative dans le temps avant l'événement d'intérêt entre les groupes. En d'autres termes, les différences observées entre les courbes pourraient être attribuées au hasard plutôt qu'à une véritable différence dans la réponse aux différents protocoles thérapeutiques.

En conclusion, les protocoles thérapeutiques choisis ne semblent pas influencer le délai avant la première récurrence.

d. La survie

Les courbes de survie pour les différents groupes d'étude présentent un aspect visuel similaire, suggérant une tendance générale dans le temps de survie. Cependant, une analyse plus approfondie révèle une variabilité entre les groupes.

Les médianes de survie pour les différents groupes sont comprises entre 849 et 1171 jours. Ces valeurs montrent une variation non négligeable mais cette large fourchette de temps est également retrouvée dans la littérature scientifique où l'analyse des cas publiés a démontré une plage de survie allant de 1 à 1 200 jours (Granger *et al.*, 2010)

La médiane de survie la plus longue est observée pour le groupe B1, qui a suivi une bithérapie incluant de l'azathioprine. Le temps de survie médian s'établit à 1171 jours. Bien que ce résultat soit prolongé, il demeure inférieur à celui rapporté dans une étude récente, où une médiane de survie de 1834 jours a été observée pour ce même protocole thérapeutique (Wong *et al.*, 2010).

Pour deux groupes le temps de survie médian dans notre étude était quant à lui plus élevé que celui trouvé dans la littérature scientifique. Le groupe M1 traité uniquement aux glucocorticoïdes possédait une médiane de survie de 877 jours alors qu'elle est d'environ 600 jours selon diverses études récentes (Granger *et al.*, 2010 ; Lawn et Harcourt-Brown, 2022 ; Mercier et Barnes Heller, 2015 ; (Cornelis *et al.*, 2019). Le groupe B2 ayant subi un traitement incluant la lomustine, possédait une médiane de survie de 849 jours, soit deux fois plus élevée que celle retrouvée dans les résultats antérieurs, qui ont rapporté des médianes de survie comprises entre 91 et 457 jours pour des protocoles similaires (Flegel *et al.*, 2011). Concernant le groupe B3 traité avec de la ciclosporine, la médiane de survie était de 965 jours. Nos résultats rejoignent effectivement ceux d'autres études, qui ont également observé des temps de survie prolongés avec ce type de protocole thérapeutique, variant entre 620 et 1345 jours (Brady *et al.*, 2020 ; Pakozdy *et al.*, 2009).

Cette disparité observée dans les résultats obtenus doit être mise en lien avec l'échantillonnage effectué dans notre étude et les variations qui en découlent. Cela sera évoqué plus loin dans la partie limite de l'étude.

Malgré les disparités observées dans les valeurs de médiane de survie, des tests statistiques sont effectués afin de rendre compte de la significativité de ces différences. En ce qui concerne les résultats des tests de log-rank, les valeurs obtenues sont de $\chi^2=0,9$, ddl=4 et $p>\chi^2=0,9$. Ces résultats suggèrent qu'il n'y a pas de différence significative dans le temps de survie entre les différents groupes étudiés. En d'autres termes, les différences observées dans les médianes de survie entre les groupes pourraient être attribuées au hasard plutôt qu'à une véritable différence dans l'efficacité des traitements.

En conclusion, les protocoles thérapeutiques choisis ne semblent pas influencer la survie.

E. LIMITES

a. Population d'étude

Des biais de sélection sont à prendre en considération dans notre étude. Étant donné que certains cas de MUO sont suraigus il est possible que certains chiens soient décédés avant d'être référés ou peu de temps après leur première consultation au ChuvA. De ce fait ces animaux n'ont pas été pris en compte dans notre étude, qui nécessitait au minimum 2 consultations au ChuvA ; t0 et t1. De cette manière il y a de fortes chances que nous ayons sélectionné les cas de MUO les moins graves. Cette information est d'autant plus importante que plusieurs études tendent à montrer qu'il existerait des périodes à risque de décès plus élevées chez les chiens atteints de MUO avec une mortalité non négligeable dans les premières semaines de déclaration de la maladie. Passé cette période la létalité serait moins importante (Cornelis *et al.*, 2016 ; Granger *et al.*, 2010 ; Lowrie *et al.*, 2013).

b. Critères diagnostiques

Des biais de sélection sont là encore à prendre en considération. Le diagnostic de MUO étant largement présomptif les individus sélectionnés ont fait l'objet d'une batterie d'exams complémentaires minimale, à savoir une IRM, une ponction de LCS et une recherche d'agent infectieux. De ce fait nous avons sélectionné des individus dont les propriétaires avaient les moyens financiers nécessaires. Les individus atteints de MUO et ayant été traités sur la base d'un diagnostic probabiliste n'ont donc pas été pris en compte dans notre étude.

De la même manière, le diagnostic de certitude de MUO est l'identification histologique des lésions. Or dans notre population d'étude, seul un animal a bénéficié de cet examen ante mortem et seuls deux animaux ont subi une autopsie post mortem pour confirmer le diagnostic. De ce fait il n'est pas impossible que certains chiens aient été inclus dans l'étude alors qu'ils souffraient d'une autre atteinte du SNC. Certaines atteintes, telles que les tumeurs du SNC, le lymphome ou encore le sarcome histiocytaire du SNC peuvent effectivement mimer les mêmes symptômes et les mêmes résultats d'analyse. (Corsini *et al.*, 2023)

c. Les protocoles thérapeutiques

Dans notre étude, il est important de considérer les biais potentiels qui pourraient influencer nos résultats. L'un de ces biais est le biais de sélection, notamment lors du choix des différents protocoles thérapeutiques pour former nos quatre groupes d'étude. Ce choix a été effectué en fonction de l'affinité du clinicien avec tel ou tel protocole, ainsi qu'en tenant compte de la gravité des lésions observées chez les chiens.

Il est à noter que cette sélection peut avoir introduit un biais de classement, dans le sens où les chiens les plus gravement atteints auraient pu être plus facilement orientés vers un traitement à bithérapie initiale plutôt qu'à une monothérapie. Ce processus de sélection n'a pas été réalisé de manière aléatoire et les décisions thérapeutiques ont été prises en fonction de critères cliniques et subjectifs, ce qui pourrait introduire une certaine subjectivité dans la répartition des chiens dans les différents groupes.

En outre, le fait que les traitements n'aient pas été attribués de manière aléatoire, mais plutôt en fonction des caractéristiques individuelles des chiens et de la préférence du clinicien, peut également entraîner un biais de confusion. Cela signifie que les caractéristiques spécifiques des

chiens dans chaque groupe pourraient potentiellement influencer les résultats observés, indépendamment du traitement reçu.

En résumé, le choix non aléatoire des protocoles thérapeutiques peut avoir introduit un biais de sélection, de classement et de confusion dans notre étude. Ces biais doivent être pris en compte lors de l'interprétation des résultats et peuvent limiter la généralisation de nos conclusions.

De plus, au sein de chaque groupe ayant a priori suivi le même protocole thérapeutique, il convient de noter qu'il existe une variabilité potentielle dans plusieurs aspects. Par exemple, les doses de médicaments peuvent avoir été ajustées au cas par cas en fonction de la réponse individuelle de chaque chien, ce qui peut introduire une variabilité dans les résultats. De plus, l'observance de la médication par le propriétaire, ainsi que la durée écoulée avant le début des traitements, peuvent également varier d'un cas à l'autre. Ces facteurs peuvent influencer les résultats de manière significative et doivent être pris en compte.

d. Contrainte inhérente à une étude clinique rétrospective

Une étude rétrospective offre de précieuses informations sur des cas passés, mais elle présente également certaines limites et peut être sujette à différents biais. Tout d'abord, l'une des principales limites réside dans la qualité et l'exhaustivité des données disponibles. En effet, les données rétrospectives sont extraites des dossiers médicaux, et la qualité de ces enregistrements peut varier considérablement d'un cas à l'autre. Des informations importantes peuvent être manquantes, incomplètes ou mal documentées, ce qui peut compromettre la validité des résultats.

Un autre défi majeur des études rétrospectives réside dans le contrôle des facteurs de confusion. Étant donné que les données sont recueillies après que les événements se sont produits, il peut être difficile de contrôler ou d'ajuster les variables confondantes qui pourraient influencer les résultats telles que les caractéristiques individuelles des patients, les comorbidités, les traitements antérieurs ou d'autres facteurs.

De plus, les biais de sélection peuvent être présents dans les études rétrospectives. La sélection des cas peut ne pas être aléatoire, ce qui peut introduire un biais dans la composition de l'échantillon et compromettre la représentativité des résultats comme déjà évoqué plus haut.

En résumé, bien que les études rétrospectives offrent un aperçu précieux des pratiques cliniques et des résultats passés, elles sont sujettes à divers biais et limitations. Il est essentiel de les reconnaître et de les prendre en compte lors de l'interprétation des résultats et de la généralisation des conclusions.

Conclusion

La présente étude visait à caractériser le tableau clinique et à évaluer les réponses thérapeutiques chez les chiens atteints de MUO, en comparant les résultats obtenus avec les données de la littérature. Dans un premier temps, une analyse descriptive a été entreprise, révélant des similitudes marquantes avec les recherches antérieures, ce qui renforce la validité des observations cliniques préalablement documentées.

Ensuite, l'étude s'est concentrée sur l'évaluation des réponses à différents protocoles thérapeutiques, en se basant sur trois critères principaux : l'évolution de la note de Neurodéficience (NDS), le laps de temps écoulé avant la première récurrence et la survie. Les résultats obtenus n'ont pas permis de rejeter l'hypothèse selon laquelle les quatre protocoles thérapeutiques étudiés avaient des effets similaires sur ces trois critères.

En revanche, d'un point de vue global, sans faire de distinction sur le protocole thérapeutique suivi, la médiane des notes de NDS a montré une amélioration cliniquement significative après traitement, passant de 6 à 2 ($p < 0,05$) entre la consultation initiale (t0) et la consultation de suivi (t1). Tous traitements confondus, le temps médian avant la première récurrence était compris entre 210 et 850 jours, avec une médiane de survie comprise entre 849 et 1171 jours pour l'ensemble des groupes étudiés.

Ces constatations mettent en évidence la nécessité d'études cliniques plus rigoureuses et standardisées. Une suggestion prometteuse serait la réalisation d'une étude randomisée en double aveugle, multicentrique, afin d'obtenir des résultats plus probants et une puissance statistique plus importante. Une telle démarche permettrait de mieux évaluer l'efficacité des différents traitements disponibles, tout en minimisant les biais potentiels associés aux études rétrospectives.

De plus, il convient de souligner que l'utilisation de la note NDS s'avère prometteuse pour analyser les réponses au traitement de manière plus subtile. Cette mesure pourrait être intégrée dans une étude future, offrant ainsi une évaluation plus fine et objective de l'efficacité des interventions thérapeutiques.

En conclusion, cette étude apporte une contribution à la compréhension des MUO chez les chiens, en soulignant à la fois la cohérence des observations cliniques et la nécessité d'une approche plus rigoureuse dans l'évaluation des traitements. Ces résultats ouvrent la voie à des recherches futures plus ciblées et mieux contrôlées, visant à améliorer la prise en charge de cette affection neurologique complexe.

Liste des références bibliographiques

- ARUN, T., PATTISON, L., PALACE, J. (2020) Distinguishing neurosarcoidosis from multiple sclerosis based on CSF analysis: A retrospective study. *Neurology* vol. 94, n° 24, p. e2545-e2554. [https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000009491]
- BAILEY, C.S., HIGGINS, R.J. (1986) Characteristics of cerebrospinal fluid associated with canine granulomatous meningoencephalomyelitis: a retrospective study. *Journal of the American Veterinary Medical Association* vol. 188, n° 4, p. 418-421.
- BARBER, R.M., LI, Q., LEVINE, J.M., *et al.* (2022) Screening for Viral Nucleic Acids in the Cerebrospinal Fluid of Dogs With Central Nervous System Inflammation. *Frontiers in Veterinary Science* vol. 9, p. 850510. [https://doi.org/10.3389/fvets.2022.850510]
- BARBER, R.M., SCHATZBERG, S.J., CORNEVEAUX, J.J., *et al.* (2011) Identification of Risk Loci for Necrotizing Meningoencephalitis in Pug Dogs. *Journal of Heredity* vol. 102, n° Suppl_1, p. S40-S46. [https://doi.org/10.1093/jhered/esr048]
- BARNOON, I., SHAMIR, M.H., AROCH, I., *et al.* (2016) Retrospective evaluation of combined mycophenolate mofetil and prednisone treatment for meningoencephalomyelitis of unknown etiology in dogs: 25 cases (2005-2011). *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care (San Antonio, Tex.: 2001)* vol. 26, n° 1, p. 116-124. [https://doi.org/10.1111/vec.12399]
- BECKMANN, K., CARRERA, I., STEFFEN, F., *et al.* (2015) A newly designed radiation therapy protocol in combination with prednisolone as treatment for meningoencephalitis of unknown origin in dogs: a prospective pilot study introducing magnetic resonance spectroscopy as monitor tool. *Acta Veterinaria Scandinavica* vol. 57, n° 1, p. 4. [https://doi.org/10.1186/s13028-015-0093-3]
- BENMEHREZ, F.D., BELALA, R.P. (2020) Echographie de l'encéphale chez le chien. Thèse d'exercice médecine vétérinaire. Blida, Algérie, Université Saad Dahlab-Blida 1.
- BEORCHIA, C. (2016) Apports de l'analyse cytologique du liquide cerebro spinal et des images tomodensitométriques dans le diagnostic des troubles neurologiques chez le chien. Thèse d'exercice médecine vétérinaire. Ecole nationale vétérinaire de Toulouse.
- BERER, K., MUES, M., KOUTROLOS, M., *et al.* (2011) Commensal microbiota and myelin autoantigen cooperate to trigger autoimmune demyelination. *Nature* vol. 479, n° 7374, p. 538-541. [https://doi.org/10.1038/nature10554]
- BJORNEVIK, K., CORTESE, M., HEALY, B.C., *et al.* (2022) Longitudinal analysis reveals high prevalence of Epstein-Barr virus associated with multiple sclerosis. *Science (New York, N.Y.)* vol. 375, n° 6578, p. 296-301. [https://doi.org/10.1126/science.abj8222]
- BRADY, S.L., WOODWARD, A.P., LE CHEVOIR, M. (2020) Survival time and relapse in dogs with meningoencephalomyelitis of unknown origin treated with prednisolone and ciclosporin: a retrospective study. *Australian Veterinary Journal* vol. 98, n° 10, p. 491-498. [https://doi.org/10.1111/avj.12994]
- BRAUND, K.G. (1985) Granulomatous meningoencephalomyelitis. *Journal of the American Veterinary Medical Association* vol. 186, n° 2, p. 138-141.
- BUCKLEY, T.M., SCHATZBERG, A.F. (2005) On the interactions of the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis and sleep: normal HPA axis activity and circadian rhythm, exemplary sleep disorders. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* vol. 90, n° 5, p. 3106-3114. [https://doi.org/10.1210/jc.2004-1056]
- COATES, J.R., JEFFERY, N.D. (2014) Perspectives on Meningoencephalomyelitis of Unknown Origin. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice, Advances in Veterinary Neurology* vol. 44, n° 6, p. 1157-1185. [https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2014.07.009]
- COLD, F., BAUNWALL, S.M.D., DAHLERUP, J.F., *et al.* (2021) Systematic review with meta-analysis: encapsulated faecal microbiota transplantation - evidence for clinical efficacy. *Therapeutic Advances in Gastroenterology* vol. 14, p. 17562848211041004. [https://doi.org/10.1177/17562848211041004]

- CORNELIS, I., VAN HAM, L., GIELEN, I., *et al.* (2019) Clinical presentation, diagnostic findings, prognostic factors, treatment and outcome in dogs with meningoencephalomyelitis of unknown origin: A review. *Veterinary Journal (London, England: 1997)* vol. 244, p. 37-44. [https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2018.12.007]
- CORNELIS, I., VOLK, H.A., VAN HAM, L., *et al.* (2016) Prognostic factors for 1-week survival in dogs diagnosed with meningoencephalitis of unknown aetiology. *Veterinary Journal (London, England: 1997)* vol. 214, p. 91-95. [https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2016.05.008]
- CORSINI, G., SANCHEZ-MASIAN, D., VERIN, R., *et al.* (2023) Persistent marked cerebrospinal fluid eosinophilia in a dog with primary central nervous system histiocytic sarcoma. *Veterinary Clinical Pathology* vol. 52, n° 2, p. 346-352. [https://doi.org/10.1111/vcp.13183]
- DASOVIC, B., BORYS, E. (2022) Non-necrotizing granuloma in the leptomeninges; note a multinucleated... *In ResearchGate*. [https://www.researchgate.net/figure/Non-necrotizing-granuloma-in-the-leptomeninges-note-a-multinucleated-giant-cell-in-the_fig1_358484628] (consulté le 03/04/2024).
- DEMIERRE, S., TIPOLD, A., GRIOT-WENK, M.E., *et al.* (2001) Correlation between the clinical course of granulomatous meningoencephalomyelitis in dogs and the extent of mast cell infiltration. *The Veterinary Record* vol. 148, n° 15, p. 467-472. [https://doi.org/10.1136/vr.148.15.467]
- DINSE, G.E., PARKS, C.G., WEINBERG, C.R., *et al.* (2020) Increasing Prevalence of Antinuclear Antibodies in the United States. *Arthritis & rheumatology (Hoboken, N.J.)* vol. 72, n° 6, p. 1026-1035. [https://doi.org/10.1002/art.41214]
- EHRENSPERGER, F. (2018) [Autoimmune diseases in dogs and their impact for breeding programs with special reference of the Nova Scotia Duck Tolling Retriever]. *Schweizer Archiv Fur Tierheilkunde* vol. 160, n° 12, p. 711-717. [https://doi.org/10.17236/sat00186]
- ESPINOSA, J., ORTEGA, M., PUMAROLA, M., *et al.* (2023) Metastatic Multifocal Malignant Peripheral Nerve Sheath Tumour in the Cervicothoracic Spinal Cord of a Dog Initially Mimicking Meningomyelitis. *Veterinary Sciences* vol. 10, n° 2, p. 170. [https://doi.org/10.3390/vetsci10020170]
- FILIPPI, M., BAR-OR, A., PIEHL, F., *et al.* (2018) Multiple sclerosis. *Nature Reviews. Disease Primers* vol. 4, n° 1, p. 43. [https://doi.org/10.1038/s41572-018-0041-4]
- FISHER, M. (2002) Disseminated granulomatous meningoencephalomyelitis in a dog. *The Canadian Veterinary Journal* vol. 43, n° 1, p. 49-51.
- FLEGEL, T., BOETTCHER, I.C., MATIASEK, K., *et al.* (2011) Comparison of oral administration of lomustine and prednisolone or prednisolone alone as treatment for granulomatous meningoencephalomyelitis or necrotizing encephalitis in dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association* vol. 238, n° 3, p. 337-345. [https://doi.org/10.2460/javma.238.3.337]
- FUHRER, L., FANUEL-BARRET, D., MOISSONNIER, P. (2007) Affections de l'encéphale. *Neurologie du chien et du chat* p. 104-182. [https://doi.org/10.1016/B978-2-294-01284-6.50008-2]
- GENONI, S., PALUS, V., EMINAGA, S., *et al.* (2016) Safety of intrathecal administration of cytosine arabinoside and methotrexate in dogs and cats. *Veterinary and Comparative Oncology* vol. 14, n° 3, p. 331-336. [https://doi.org/10.1111/vco.12109]
- GONÇALVES, R., MADDIX, T.W., PHILLIPPS, S., *et al.* (2023) Development of a reliable clinical assessment tool for meningoencephalitis in dogs: The neurodisability scale. *Journal of Veterinary Internal Medicine* vol. 37, n° 3, p. 1111-1118. [https://doi.org/10.1111/jvim.16717]
- GRANGER, N., SMITH, P.M., JEFFERY, N.D. (2010) Clinical findings and treatment of non-infectious meningoencephalomyelitis in dogs: A systematic review of 457 published cases from 1962 to 2008. *The Veterinary Journal* vol. 184, n° 3, p. 290-297. [https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2009.03.031]
- GREER, K.A., WONG, A.K., LIU, H., *et al.* (2010) Necrotizing meningoencephalitis of Pug dogs associates with dog leukocyte antigen class II and resembles acute variant forms of multiple sclerosis. *Tissue Antigens* vol. 76, n° 2, p. 110-118. [https://doi.org/10.1111/j.1399-0039.2010.01484.x]
- HANAEL, E., BARUCH, S., CHAI, O., *et al.* (2022) Detection of blood-brain barrier dysfunction using advanced imaging methods to predict seizures in dogs with meningoencephalitis of unknown origin. *Journal of Veterinary Internal Medicine* vol. 36, n° 2, p. 702-712. [https://doi.org/10.1111/jvim.16396]
- HAUSER, S.L., CREE, B.A.C. (2020) Treatment of Multiple Sclerosis: A Review. *The American Journal of Medicine* vol. 133, n° 12, p. 1380- 1390.e2. [https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2020.05.049]

- JEFFERY, N., GRANGER, N. (2023) New insights into the treatment of meningoencephalomyelitis of unknown origin since 2009: A review of 671 cases. *Frontiers in Veterinary Science* vol. 10, p. 1114798. [<https://doi.org/10.3389/fvets.2023.1114798>]
- JEFFERY, N.D., BARKER, A.K., ALCOTT, C.J., *et al.* (2017) The Association of Specific Constituents of the Fecal Microbiota with Immune-Mediated Brain Disease in Dogs. *PloS One* vol. 12, n° 1, p. e0170589. [<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0170589>]
- JONES, B.S., LIEBEL, F.X., FADDA, A., *et al.* (2024) Corticosteroid monotherapy versus combined cytarabine continuous rate infusion and corticosteroid therapy in dogs with meningoencephalitis of unknown origin: A blinded, randomized, controlled trial. *Journal of Veterinary Internal Medicine* vol. 38, n° 3, p. 1618-1625. [<https://doi.org/10.1111/jvim.17088>]
- KACZMARSKA, A., JOSÉ-LÓPEZ, R., CZOPOWICZ, M., *et al.* (2020) Postencephalitic epilepsy in dogs with meningoencephalitis of unknown origin: Clinical features, risk factors, and long-term outcome. *Journal of Veterinary Internal Medicine* vol. 34, n° 2, p. 808-820. [<https://doi.org/10.1111/jvim.15687>]
- LAWN, R.W., HARCOURT-BROWN, T.R. (2022) Risk factors for early death or euthanasia within 100 days of diagnosis in dogs with meningoencephalitis of unknown origin. *Veterinary Journal (London, England: 1997)* vol. 287, p. 105884. [<https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2022.105884>]
- LEPENNETIER, G., HRACSKO, Z., UNGER, M., *et al.* (2019) Cytokine and immune cell profiling in the cerebrospinal fluid of patients with neuro-inflammatory diseases. *Journal of Neuroinflammation* vol. 16, n° 1, p. 219. [<https://doi.org/10.1186/s12974-019-1601-6>]
- LEVINE, J.M., FOSGATE, G.T., PORTER, B., *et al.* (2008) Epidemiology of Necrotizing Meningoencephalitis in Pug Dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine* vol. 22, n° 4, p. 961-968. [<https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.2008.0137.x>]
- LOWRIE, M., SMITH, P.M., GAROSI, L. (2013) Meningoencephalitis of unknown origin: investigation of prognostic factors and outcome using a standard treatment protocol. *The Veterinary Record* vol. 172, n° 20, p. 527. [<https://doi.org/10.1136/vr.101431>]
- LOWRIE, M., THOMSON, S., SMITH, P., *et al.* (2016) Effect of a constant rate infusion of cytosine arabinoside on mortality in dogs with meningoencephalitis of unknown origin. *Veterinary Journal (London, England: 1997)* vol. 213, p. 1-5. [<https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2016.03.026>]
- LUU, M., PAUTZ, S., KOHL, V., *et al.* (2019) The short-chain fatty acid pentanoate suppresses autoimmunity by modulating the metabolic-epigenetic crosstalk in lymphocytes. *Nature Communications* vol. 10, n° 1, p. 760. [<https://doi.org/10.1038/s41467-019-08711-2>]
- MARIANI, C.L., NYE, C.J., RUTERBORIES, L., *et al.* (2020) Cerebrospinal fluid lactate concentrations in dogs with seizure disorders. *Journal of Veterinary Internal Medicine* vol. 34, n° 6, p. 2562-2570. [<https://doi.org/10.1111/jvim.15953>]
- MERCIER, M., BARNES HELLER, H.L. (2015) Efficacy of glucocorticoid monotherapy for treatment of canine meningoencephalomyelitis of unknown etiology: a prospective study in 16 dogs. *Veterinary Medicine and Science* vol. 1, n° 1, p. 16-22. [<https://doi.org/10.1002/vms3.4>]
- MIYAKE, S., KIM, S., SUDA, W., *et al.* (2015) Dysbiosis in the Gut Microbiota of Patients with Multiple Sclerosis, with a Striking Depletion of Species Belonging to Clostridia XIVa and IV Clusters. *PloS One* vol. 10, n° 9, p. e0137429. [<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0137429>]
- MUÑANA, K.R., LUTTGEN, P.J. (1998) Prognostic factors for dogs with granulomatous meningoencephalomyelitis: 42 cases (1982-1996). *Journal of the American Veterinary Medical Association* vol. 212, n° 12, p. 1902-1906.
- NEMECEK, A., ZIMMERMANN, H., RÜBENTHALER, J., *et al.* (2016) Flow cytometric analysis of T cell/monocyte ratio in clinically isolated syndrome identifies patients at risk of rapid disease progression. *Multiple Sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)* vol. 22, n° 4, p. 483-493. [<https://doi.org/10.1177/1352458515593821>]
- NESSLER, J.N., OEVERMANN, A., SCHAWACHT, M., *et al.* (2022) Concomitant necrotizing encephalitis and granulomatous meningoencephalitis in four toy breed dogs. *Frontiers in Veterinary Science* vol. 9, p. 957285. [<https://doi.org/10.3389/fvets.2022.957285>]

- Neuro-Histology Flashcards | Memorang (2020) . In *Neuro-Histology Flashcards | Memorang*.
[<https://memorang.com/flashcards/30929/Neuro-Histology>] (consulté le 03/04/2024).
- O'NEILL, E.J., MERRETT, D., JONES, B. (2005) Granulomatous meningoencephalomyelitis in dogs: A review. *Irish Veterinary Journal* vol. 58, n° 2, p. 86-92. [<https://doi.org/10.1186/2046-0481-58-2-86>]
- PAKOZDY, A., LESCHNIK, M., KNEISSL, S., *et al.* (2009) Improved survival time in dogs with suspected GME treated with ciclosporin. *The Veterinary Record* vol. 164, n° 3, p. 89-90.
[<https://doi.org/10.1136/vr.164.3.89>]
- PAUŠOVÁ, T.K., TOMEK, A., ŠRENK, P., *et al.* (2021) Clinical Presentation, Diagnostic Findings, and Long-term Survival Time in 182 Dogs With Meningoencephalitis of Unknown Origin From Central Europe That Were Administered Glucocorticosteroid Monotherapy. *Topics in Companion Animal Medicine* vol. 44, p. 100539. [<https://doi.org/10.1016/j.tcam.2021.100539>]
- PLATT, S., GAROSI, L. (2013) *Small Animal Neurological Emergencies*. London, CRC Press.
[<https://doi.org/10.1201/b15214>]
- PORTERO, M., MARTÍNEZ DE MERLO, E., PÉREZ, C., *et al.* (2019) Cerebrospinal fluid and blood lactate concentrations as prognostic biomarkers in dogs with meningoencephalitis of unknown origin. *Veterinary Journal (London, England: 1997)* vol. 254, p. 105395.
[<https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2019.105395>]
- PRÜMMER, J.K., STEIN, V.M., MARTI, E., *et al.* (2023) Assessment of oligoclonal bands in cerebrospinal fluid and serum of dogs with meningoencephalitis of unknown origin. *PloS One* vol. 18, n° 1, p. e0280864. [<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0280864>]
- ROSSMEISL, J.H., ANDRIANI, R.T., CECERE, T.E., *et al.* (2015) Frame-Based Stereotactic Biopsy of Canine Brain Masses: Technique and Clinical Results in 26 Cases. *Frontiers in Veterinary Science* vol. 2, p. 20. [<https://doi.org/10.3389/fvets.2015.00020>]
- SARFATY, D., CARRILLO, J.M., GREENLEE, P.G. (1986) Differential diagnosis of granulomatous meningoencephalomyelitis, distemper, and suppurative meningoencephalitis in the dog. *Journal of the American Veterinary Medical Association* vol. 188, n° 4, p. 387-392.
- SCHMIDT, M.J., LAUBNER, S., KOLECKA, M., *et al.* (2015) Comparison of the Relationship between Cerebral White Matter and Grey Matter in Normal Dogs and Dogs with Lateral Ventricular Enlargement. *PLOS ONE* vol. 10, n° 5, p. e0124174. [<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0124174>]
- SCHRAUWEN, I., BARBER, R.M., SCHATZBERG, S.J., *et al.* (2014) Identification of novel genetic risk loci in Maltese dogs with necrotizing meningoencephalitis and evidence of a shared genetic risk across toy dog breeds. *PloS One* vol. 9, n° 11, p. e112755. [<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0112755>]
- SMITH, P. m., STALIN, C. e., SHAW, D., *et al.* (2009) Comparison of Two Regimens for the Treatment of Meningoencephalomyelitis of Unknown Etiology. *Journal of Veterinary Internal Medicine* vol. 23, n° 3, p. 520-526. [<https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.2009.0299.x>]
- SONG, J.-H., YU, D.-H., LEE, H.-C., *et al.* (2020) Evaluation of treatment with a combination of mycophenolate mofetil and prednisolone in dogs with meningoencephalomyelitis of unknown etiology: a retrospective study of 86 cases (2009-2017). *BMC veterinary research* vol. 16, n° 1, p. 192. [<https://doi.org/10.1186/s12917-020-02414-3>]
- STALIS, I.H., CHADWICK, B., DAYRELL-HART, B., *et al.* (1995) Necrotizing meningoencephalitis of Maltese dogs. *Veterinary Pathology* vol. 32, n° 3, p. 230-235.
[<https://doi.org/10.1177/030098589503200303>]
- STEE, K., BROECKX, B.J.G., TARGETT, M., *et al.* (2020) Cytosine arabinoside constant rate infusion without subsequent subcutaneous injections for the treatment of dogs with meningoencephalomyelitis of unknown origin. *The Veterinary Record* vol. 187, n° 11, p. e98. [<https://doi.org/10.1136/vr.106019>]
- SUN, L., AKIYAMA, K., ZHANG, H., *et al.* (2009) Mesenchymal stem cell transplantation reverses multiorgan dysfunction in systemic lupus erythematosus mice and humans. *Stem Cells (Dayton, Ohio)* vol. 27, n° 6, p. 1421-1432. [<https://doi.org/10.1002/stem.68>]
- TALARICO, L.R., SCHATZBERG, S.J. (2010) Idiopathic granulomatous and necrotising inflammatory disorders of the canine central nervous system: a review and future perspectives. *The Journal of Small Animal Practice* vol. 51, n° 3, p. 138-149. [<https://doi.org/10.1111/j.1748-5827.2009.00823.x>]

- THÉBAULT, A. (2006) Les inflammations du système nerveux central. In *Le Point Vétérinaire.fr*. [<https://www.lepointveterinaire.fr/publications/le-point-veterinaire/article/n-269/les-inflammations-du-systeme-nerveux-central.html>] (consulté le 04/04/2024).
- TIPOLD, A., STEIN, V.M. (2010) Inflammatory Diseases of the Spine in Small Animals. *Veterinary Clinics: Small Animal Practice* vol. 40, n° 5, p. 871-879. [<https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2010.05.008>]
- VANDEVELDE, M. (1980) Primary reticulosis of the central nervous system. *The Veterinary Clinics of North America. Small Animal Practice* vol. 10, n° 1, p. 57-63. [[https://doi.org/10.1016/s0195-5616\(80\)50003-3](https://doi.org/10.1016/s0195-5616(80)50003-3)]
- WONG, M.A., HOPKINS, A.L., MEEKS, J.C., *et al.* (2010) Evaluation of treatment with a combination of azathioprine and prednisone in dogs with meningoencephalomyelitis of undetermined etiology: 40 cases (2000-2007). *Journal of the American Veterinary Medical Association* vol. 237, n° 8, p. 929-935. [<https://doi.org/10.2460/javma.237.8.929>]
- WOOLCOCK, A.D., WANG, A., HALEY, A., *et al.* (2016) Treatment of canine meningoencephalomyelitis of unknown aetiology with mycophenolate mofetil and corticosteroids: 25 cases (2007–2012). *Veterinary Medicine and Science* vol. 2, n° 2, p. 125-135. [<https://doi.org/10.1002/vms3.22>]
- ZARFOSS, M., SCHATZBERG, S., VENATOR, K., *et al.* (2006) Combined cytosine arabinoside and prednisone therapy for meningoencephalitis of unknown aetiology in 10 dogs. *The Journal of Small Animal Practice* vol. 47, n° 10, p. 588-595. [<https://doi.org/10.1111/j.1748-5827.2006.00172.x>]
- ZEIRA, O., ASIAG, N., ARALLA, M., *et al.* (2015) Adult autologous mesenchymal stem cells for the treatment of suspected non-infectious inflammatory diseases of the canine central nervous system: safety, feasibility and preliminary clinical findings. *Journal of Neuroinflammation* vol. 12, p. 181. [<https://doi.org/10.1186/s12974-015-0402-9>]
-

Annexe 1 : Echelle de Neurodéficience (NDS)

Statut ambulateur	Normal	0
	Parésie légère ou ataxie présente mais ambulateur sans chute	1
	Parésie ou ataxie modérée à sévère accompagnée de chutes fréquentes	2
	Non ambulateur	3
Fonction cérébrale	Normal	0
	Désorientation, trouble de la vigilance ou changements de comportement (seulement 1 de ces anomalies)	1
	2 ou tous les éléments suivants : désorientation, trouble de la vigilance ou changements de comportement	2
	Stupeur, coma, cercles compulsifs et/ou pression de la tête (\pm désorientation, changements de comportement ou trouble de la vigilance)	3
Fonction cérébelleuse	Normal	0
	Ataxie cérébelleuse légère (associée à un balancement du tronc ou à une hypermétrie)	1
	Ataxie cérébelleuse légère ou modérée accompagnée de tremblements (associée à un balancement du tronc ou à une hypermétrie)	2
	Ataxie cérébelleuse sévère (associée à des tremblements, à un balancement du tronc ou à une hypermétrie)	3
Fonction du tronc cérébral	Normal	0
	Invalidité légère à l'évaluation des nerfs crâniens (dysfonctionnement du nerf facial et/ou nystagmus pathologique positionnel)	1
	Invalidité modérée lors de l'évaluation des nerfs crâniens (dysfonction du nerf trijumeau, dysfonction du nerf hypoglosse et/ou nystagmus pathologique persistant)	2
	Invalidité grave à l'évaluation des nerfs crâniens (dysphagie et/ou dysfonction laryngée)	3
Fonction visuelle	Normal	0
	Réduction de la réponse à la menace dans 1 œil avec une vision altérée	1
	Absence de réaction à la menace dans 1 œil ayant une vision altérée (autre œil normal ou réduit mais présentant une réponse à la menace) ou	2

	réponse à la menace réduite mais présente dans les deux yeux avec une vision altérée	
	Absence de réaction de menace dans les deux yeux avec une déficience visuelle	3
Anomalie posturale	Normal	0
	Inclinaison ou rotation de la tête	1
	Pleurothotonus (rotation de la tête et du corps) ou inclinaison de la tête et rotation de la tête	2
	Posture de décérébration ou décérébellation	3
Crises convulsives	Aucun	0
	Crises contrôlées	1
	Crises d'épilepsie en salves ou crises réfractaires	2
	État de mal épileptique	3

Annexe 2 : Tableau Excel de recrutement des données

Début du tableau (partie gauche)

Numero de dossier	Race	Sexe	Statut reproducteur	Date de naissance	Age de apparition des premiers signes cliniques	Signes d'appels	Examen clinique général	ND(O)	Biochimie	longeur	Recherche d'agent infectieux	voie de ponction (voe)	Protéinurie (mg/m3)	globules rouges	EMEM	chang	traitement
A13-14815	Yorkshire	féminelle	entière	16/09/2017	3.1	27/11/2019 2,5 ans	Ataie, perte d'équilibre, marche en saut anormale	10 Sans anomalies billes Sans a143, 1 mg négatif	10	ok	infectieux	multifocale //	0,24	14	0	B1	omég
A13-1588	Canche	féminelle	stérilisée	15/02/2011	4,8	15/12/2018 7 ans et 11 mois	hypoglycémie, trouble de l'équilibre (bravard), ataxie	3 hypoglycémie typique 15,3 mg négatif	3	ok	infectieux	multifocale	2,48	11	0	B1	gabap
A13-2096	Canche	féminelle	stérilisée	01/01/2011	7	17/02/2022 11 ans et 11 mois	crise convulsive, perte de vision, ataxie	5 Xx hyperglobuloprotéinémie négatif	5	ok	infectieux	multifocale	0,46	11	0	B1	gabap
A20-13823	Spitz allemand	féminelle	entière	28/01/2016	3,5	23/11/2020 4 ans et 10 mois	ataxie	5 Xx normale	5	ok	normal	multifocale	0,58	24	952	B1	phén
A21-725	berger blanc suisse	féminelle	stérilisée	08/02/2014	25	01/01/2024 6 ans et 11 mois	ataxie	5 Xx normale	5	ok	normal	multifocale	0,46	25	0	B1	omég
A13-6614	Yorkshire	male	entier	23/11/2013	3,6	01/03/2018 4 ans et 5 mois	trouble locomoteur	7 Xx ok	7	ok	non	tronc cérébral	0,314	6	avec 89%	3	B1
A13-5217	boledogue français	male	entier	31/10/2012	4	10/09/2014 2 ans	ataxie	7 Xx ok	7	ok	non	tronc cérébral	0,18	2	0	B1	omég
A14-11455	Chihuahua	féminelle	stérilisée	20/04/2010	3,4	31/10/2014 4 ans et 5 mois	crise convulsive	7 Xx ok	7	ok	normal	multifocale	0,98	11	pléocytose	851	B1
A23-7507	Chihuahua	male	entier	01/12/2020	3,4	24/05/2023 3 ans et 5 mois	absence de mouvements de la tête, syndrome vestibulaire	7 Xx ok	7	ok	normal	multifocale	0,21	0	0	B1	omég
A17-7885	boledogue	male	entier	06/06/2017	4	29/02/2020 2 ans et 8 mois	status epilepticus	7 Xx augmenté sodium	7	ok	non	multifocale	1,17	69	302	B1	omég
A17-7885	boledogue	male	entier	30/02/2016	4	05/02/2020 4 ans et 8 mois	hypoglycémie, ataxie, chute de la tête	7 Xx ok	7	ok	normal	multifocale	0,58	40	48	B1	omég
A14-1552	boledogue	male	entier	26/07/2010	5	23/10/2018 8 ans et 11 mois	hypoglycémie, ataxie, chute de la tête	6 Xx ok	6	ok	normal	multifocale	0,26	10	0	B1	omég
A14-1013	boledogue	male	entier	26/12/2008	11	24/11/2014 3 ans et 11 mois	perte de vision et déficit propriocepsif	6 Xx ok	6	ok	normal	multifocale	0,26	10	0	B1	omég
A14-863	Beaucaron	male	entier	18/03/2012	13	22/01/2014 2 ans	crise convulsive	8 Xx ok	8	ok	normal	multifocale	0,48	22	0	B1	omég
A14-7622	Beaucaron	male	entier	20/12/2011	8,9	18/06/2014 tetraparésie ++	ataxie	8 Xx ok	8	ok	normal	multifocale	0,33	143	0	B1	omég
A11-8139	Yorkshire	féminelle	stérilisée	09/09/2009	4	23/05/2011 1 ans et 5 mois	marche en cercle	7 Xx ok	7	ok	normal	tronc cérébral	0,19	6	2	B1	omég
A13-8780	bichon maltais	male	entier	01/01/2008	3,3	10/07/2013 5 ans	perte de vision brutale	7 Xx ok	7	ok	normal	tronc cérébral	0,53	528	0	B1	omég
A13-8688	Spitz	féminelle	stérilisée	27/09/2009	3,3	24/06/2013 3 ans et 5 mois	crise brutale	7 Xx ok	7	ok	normal	tronc cérébral	0,46	13	0	B1	omég
A13-352	Yorkshire	féminelle	entière	01/12/2010	4	20/02/2012 1 an et 3 mois	hémiparésie	7 Xx ok	7	ok	normal	tronc cérébral	0,34	269	4	B1	omég
A13-9802	Yorkshire	féminelle	entière	10/02/2007	3,5	20/06/2013 5 ans et 5 mois	boterie	5 Xx ok	5	ok	normal	multifocale	0,22	2	3	B1	omég
A13-2786	Yorkshire terrier	male	entier	01/10/2006	3,8	04/03/2013 6 ans et 5 mois	crise brutale	6 Xx ok	6	ok	normal	multifocale	0,16	0	0	B1	omég
A13-5097	Yorkshire	féminelle	entière	11/07/2010	3	20/06/2013 1 an et 5 mois	tourne en rond	9 Xx ok	9	ok	normal	multifocale	0,2	5	38	B1	omég
A14-5782	cardin	male	entier	30/04/2013	3	20/06/2014 1 an et 5 mois	crise convulsive	5 Xx ok	5	ok	normal	tronc cérébral	0,31	23	1	B1	omég
A14-5835	Yorkshire	male	entier	18/09/2012	3	09/05/2014 1 an et 8 mois	boterie	5 Xx ok	5	ok	normal	multifocale	0,38	5	10	B1	omég
A15-10651	Yorkshire	male	entier	XX	3	21/09/2013 2 ans	perte d'équilibre	5 Xx ok	5	ok	normal	multifocale	0,43	30	46	B1	omég
A15-1805	Yorkshire	male	stérilisée	21/12/2013	3,5	07/10/2016 3 ans	trouble locomoteur	6 Xx ok	6	ok	normal	multifocale	0,38	8	1	B1	omég
A16-7450	Yorkshire	male	entier	13/04/2012	3,5	02/06/2016 4 ans et 4 mois	crise convulsive	14 Xx ok	14	ok	normal	multifocale	0,41	7	0	B1	omég
A16-8366	Yorkshire	male	entier	24/06/2012	3,2	20/06/2016 4 ans	crise brutale	8 Xx ok	8	ok	normal	multifocale	0,35	24	196	B1	omég
A23-75804	Spitz	féminelle	entière	27/06/2022	3,8	29/08/2023 1 an 2 mois	crise brutale	6 Xx ok	6	ok	normal	multifocale	0,35	50	0	B1	omég
A23-6456	Chihuahua	féminelle	stérilisée	24/09/2021	4	24/01/2023 1 an 3 mois	crise brutale	7 Xx ok	7	ok	normal	multifocale	0,2	3	18	B1	omég
A23-78245	tequet	féminelle	stérilisée	05/04/2021	4	23/10/2023 2 ans 8 mois	crise convulsive	1 Xx ok	1	ok	normal	multifocale	0,2	9	0	B1	omég
A13-1366	boledogue	male	entier	01/06/2011	11	20/02/2014 4 ans et 4 mois	parésie flasque	1 Xx ok	1	ok	normal	multifocale	0,2	9	0	B1	omég
A13-3346	Yorkshire	male	entier	18/10/2013	5,9	01/03/2015 5 ans et 4 mois	crise convulsive	0	0	ok	normal	multifocale	0,2	9	0	B1	omég
A11-13140	Beaucaron	male	entier	16/03/2006	7,2	09/10/2011 5 ans et 7 mois	crise agave associée à une saut anormal	0	0	ok	normal	multifocale	0,2	9	0	B1	omég
A22-4622	Yorkshire	male	casité	21/08/2015	8	01/04/2022 6 ans et 7 mois	dépression, changement de con	7 Xx ok	7	ok	normal	multifocale	0,52	15	0	B1	omég
A09-7289	Chessa	féminelle	entière	08/11/2006	6,5	06/10/2009 2 ans et 10 mois	monoparésie, abatement	3 Xx ok	3	ok	normal	multifocale	1,72	188	690	M1	passage a az
A10-9548	Chessa	féminelle	stérilisée	01/11/1999	6,6	06/07/2010 11 ans et 7 mois	faiblesse, changement de comport	6 Xx ok	6	ok	normal	multifocale	0,19	5	2	M1	passage a az
A10-9313	chiens chinois à crête	féminelle	stérilisée	31/08/2007	7,8	09/07/2010 3 ans	Ches convulsives généralisées des	3 Xx ok	3	ok	normal	multifocale	0,17	1	0	M1	phén
A09-6978	boston terrier	féminelle	stérilisée	10/02/2006	10	05/06/2009 3 ans et 4 mois	chutes à l'effort et des tremblements	3 Xx ok	3	ok	normal	multifocale	0,27	14	0	M1	phén
A09-2259	Yorkshire	féminelle	entière	24/04/2004	6	05/03/2006 1 an et 11 mois	boterie intermittente, crises de diffra	1 Xx ok	1	ok	normal	multifocale	0,5	08	lympho	0	M1
A07-6666	boledogue	féminelle	entière	11/01/2006	3,2	17/05/2007 1 an 11 mois	crise d'agitation brutale, perte de r	1 Xx ok	1	ok	normal	multifocale	0,22	6	0	M1	omég
A07-8093	weety	féminelle	entière	04/07/2000	10	01/10/2007 7 ans et 11 mois	ataxie, crise convulsive, chute de la	5 Xx ok	5	ok	normal	multifocale	0,36	26	4	M1	phén
A10-9352	boledogue	féminelle	entière	23/04/2008	12	20/06/2011 3 ans 2 mois	chute state paralytique transitoire	5 Xx ok	5	ok	normal	multifocale	0,36	26	4	M1	phén
A10-2234	italien	féminelle	entière	20/01/2004	3,5	15/02/2010 6 ans	ataxie M	8 Xx ok	8	ok	normal	multifocale	0,33	29	78	M1	phén
A09-7926	petit chien	féminelle	entière	16/01/2006	3,5	30/06/2009 3 ans et 5 mois	convulsif	3 Xx ok	3	ok	normal	multifocale	0,33	29	78	M1	phén
A08-10311	CRC	féminelle	entière	28/02/2003	11	19/10/2008 5 ans et 8 mois	crise brutale	3 Xx ok	3	ok	normal	multifocale	1,01	2	3000	M1	mise en place
A13-3146	Crosé	male	entier	18/10/2013	6	01/03/2019 5 ans et 7 mois	crise aléique	1 Xx ok	1	ok	normal	multifocale	0,22	15	2	M1	gabap
A04-1442	Bichon maltais	féminelle	entière	02/03/1999	3	16/02/2004 4 ans et 11 mois	tourne en rond	8 Xx ok	8	ok	normal	multifocale	0,53	0	0	M1	omég
A04-8298	Cardin	féminelle	entière	30/03/2001	8	30/06/2003 3 ans et 3 mois	crise convulsive	4 Xx ok	4	ok	normal	multifocale	1,95	790	3100	M1	omég
A05-14340	jack russel	male	entier	30/07/2002	5	12/12/2005 3 ans 5 mois	perte d'équilibre	12 Xx ok	12	ok	normal	multifocale	0,69	156	4	M1	omég
A05-151	Yorkshire	féminelle	entière	07/07/2009	9	07/07/2009 5 ans et 9 mois	convulsif	12 Xx ok	12	ok	normal	multifocale	0,68	containing	0	M1	omég
A05-8245	Yorkshire	féminelle	entière	27/02/1989	7,2	07/07/2009 5 ans et 9 mois	convulsif	11 Xx ok	11	ok	normal	multifocale	0,25	1	30	M1	omég
A05-12558	cardin	féminelle	entière	01/11/2009	3,2	14/12/2009 2 ans 11 mois	chute state	11 Xx ok	11	ok	normal	multifocale	0,25	1	30	M1	omég
A10-18063	Yorkshire	male	entier	17/08/2009	3	27/12/2010 1 an et 2 mois	perte de sensibilité de la patte	9 Xx ok	9	ok	normal	multifocale	1,4	312	0	M1	ajout par la s
A20-10056	Chessa	féminelle	entière	08/02/2015	10	16/09/2020 1 an et 7 mois	crise convulsive	2 Xx ok	2	ok	normal	multifocale	1,4	312	0	M1	ajout par la s
A14-70	Yorkshire	féminelle	entière	04/11/2012	3	03/01/2014 1 an et 7 mois	convulsif	4 Xx ok	4	ok	normal	multifocale	0,61	21	0	M1	ajout après
A15-2616	boledogue	male	entier	20/02/2013	11,8	05/09/2016 3 ans 6 mois	perte d'équilibre	5 Xx ok	5	ok	normal	multifocale	0,54	16	4	M1	ajout après
A06-4420	jack russel	féminelle	entière	07/04/1996	9	07/01/2011 14 ans	ataxie	8 Xx ok	8	ok	normal	multifocale	0,63	2	260	M1	ajout après
A04-5532	croisé	féminelle	stérilisée	31/05/1996	20	03/05/2004 8 ans	crise convulsive	8 Xx ok	8	ok	normal	multifocale	2,35	LYO emoy	65	B2	minif
A10-12601	jack russel	féminelle	entière	01/01/2006	7	17/10/2010 4 ans et 10 mois	difficile à se déplacer, locomotion d	1 Xx ok	1	ok	normal	multifocale	0,28	300	lympho	370	B2
A10-2084	bichon maltais	male	entier	25/11/2002	3,7	08/03/2007 7 ans et 4 mois	hypoglycémie depuis 3 jours, dort r	6 Xx ok	6	ok	normal	multifocale	0,28	31	0	B2	minif
A10-2084	bichon maltais	male	entier	25/11/2002	3,7	08/03/2007 7 ans et 4 mois	hypoglycémie depuis 3 jours, dort r	6 Xx ok	6	ok	normal	multifocale	0,28	31	0	B2	minif
A10-2084	bichon maltais	male	entier	25/11/2002	3,7	08/03/2007 7 ans et 4 mois	hypoglycémie depuis 3 jours, dort r	6 Xx ok	6	ok	normal	multifocale	0,28	31	0	B2	minif
A10-2084	bichon maltais	male	entier	25/11/2002	3,7	08/03/2007 7 ans et 4 mois	hypoglycémie depuis 3 jours, dort r	6 Xx ok	6	ok	normal	multifocale	0,28	31	0	B2	minif
A05-6044	Cavalier king Charles	féminelle	stérilisée	28/01/2005	6,8	01/11/2009 4 ans et 11 mois	ataxie	3 Xx ok	3	ok	normal	multifocale	1,2	90	1000	B2	omég
A05-6																	

Fin du tableau (partie droite)

Numéro de dossier	traitement	changement thérapeutique	traitement d'appoint	effets secondaires	toxicité	Rendez vous de suivi en jours	NDS (t1)	rechute	Temps avant rechute	description de la rechute	Mort	MORT	temps de survie après diagnostic	temps de survie après apparition des premiers signes	temps en jours	
A19-14815	B1			Cushing iatrogène	discrète leucocytose	22	1	oui	1 an et 2 mois	reprise des signes	oui	1,00	11/06/21	1 an et 6 mois	562	
A16-5598	B1			aucun	aucun	26	0	oui	2 ans et 2 mois	rales multifocales	oui	1,00	10/02/2022	3 ans et 3 mois	1183	
A21-7809	B1			gabapentin	polyphagie	20	1	oui	2 mois	refus de marcher	oui	1,00	03/04/2023	1 an et 11 mois	683	
A22-2496	B1			phenobarbitale	augmentation	21	9	non			oui	1,00	02/06/2022	4 mois	105	
A20-13823	B1				leucocytose	30	0	non	absence de nette amélioration		oui	1,00	02/03/2021	3 mois	99	
A21-755	B1				augmentation	13	1	non			oui	1,00	12/03/2021	2 mois	70	
A18-6614	B1			omeprazole	casé tout le temps	22	3	non			OUI	1,00	06/07/2018	6 mois	127	
A13-5217	B1				non	54	0	non			non	0,00	16/01/2015	4 mois	121	
A14-11455	B1					15	2	non			non	0,00	08/10/2019	5 ans	1803	
A23-7507	B1			omeprazole	diarrhée	30	2	NON			NON	0,00	26/04/2024	11 mois	338	
A20-3000	B1				augmentation	76	0	non			non	0,00	10/10/2022	2 ans 7 mois	954	
A17-7895	B1					30	0	oui	3 mois	Depuis, le com	oui	1,00	juil-20	5 mois	149	
A16-13052	B1				inf réalisé pour	30	2	non			oui	1,00	27/01/2022	5 ans 3 mois	1923	
A14-15528	B1					27	3	oui	5 mois		non	0,00	28/01/2019	4 ans	1497	
A14-14103	B1			pal et alat augmenté		54	2	non			non	0,00	08/04/2016	1 an 5 mois	501	
A14-863	B1			PANCREATITE	ULCERE LIEA	50	2	non			non	0,00	17/05/2017	3 ans 4 mois	1211	
A14-7622	B1					29	1	non			non	0,00	23/09/2014	3 mois	97	
A11-8139	B1					28	0	non			oui	1,00	30/07/2020	8 ans et 10 mois	3356	
A13-8780	B1					361	4	oui	10 mois		non	0,00	22/07/2014	1 an	377	
A13-8088	B1					56	7	non			oui	1,00	17/09/2013	3 mois	85	
A12-3252	B1			ciclosporine	pupd polyphagie suite	25	2	oui	20/04 mois	animal alerte,	#####	1,00	06/05/2015		1171	
A12-9802	B1					53	5	non			non	0,00	20/10/2014	2 ans et 4 mois	852	
A13-2786	B1				anémie	55	3	non			#####	1,00	15/11/2013		256	
A13-8126	B1					30	2	non			pas de n	0,00	24/07/2013		30	
A14-5097	B1					22	4	oui	05/05/2025 (1 an et 1		pas de n	0,00	05/05/2015		380	
A14-5782	B1			phénolep	symptome digestif cortic	57	1	non			#####	1,00	18/01/2016		621	
A14-5835	B1				anémie	64	0	non			non	0,00	18/03/2015	10 mois	313	
A15-10651	B1					24	3	non			oui	1,00	12/06/2017	1 an et 9 mois	630	
A16-13805	B1					16	5	non			non	0,00	27/09/2019	2 ans et 10 mois	1054	
A16-7450	B1					18	2	oui	13/09/2	crise convulsive	oui	1,00	25/01/2021	4 ans 6 mois	1698	
A16-8366	B1				pupd polyphagie	14	7	oui	3 ans et	crise + status	oui	1,00	31/12/2019	3 ans et 6 mois	1289	
A23-75804	B1					19	2	non			non	0,00	18/12/2023	4 mois	111	
A23-6456	B1					12	7	non			oui	1,00	14/03/2024	2 mois	50	
A23-78745	B1					21	1	non			non	0,00	09/04/2024	6 mois	173	
A22-7680	M1			mise en place plus tard	leucopénie	28	5	non	PROTOCOLE CHANGER ES		non	0,00	26/12/2023	1 an et 7 mois	578	
A13-14357	M1			oui ajouté après		35	1	non	PROTOCOLE CHANGER ES		non	0,00	06/04/2016	2 mois	37	
A19-3146	M1				PUPD et polyphagie	113	0	oui	2 ans et	reprise des crises	non	0,00	14/03/2023	4 ans	1474	
A11-13140	M1					7	8	non			non	0,00	25/11/2011	2 mois	47	
A22-4822	M1			passage a azathioprine après 4 mois	augmentation	29	3	oui	PRO 13/01/2	rechute clinique	NON	0,00	08/03/2024	1 an 11 mois	707	
A09-7289	M1				trouble digestif	374	0	oui	7/10/20	hémorragie m	non	0,00	21/04/2014	4 ans et 6 mois	1658	
A10-9358	M1					15	3	oui	5 mois		oui	1,00	déc-12	5 mois	877	
A10-9313	M1			phenobarbitale 4mg/kg BID 6 gaba		57	2	#####	8 mois	crise convulsive	oui	1,00	18/11/2012	2 ans et 4 mois	863	
A09-6978	M1					152	0	non			non	0,00	19/11/2010	1 an et 5 mois	532	
A06-2299	M1					29	0	non			non	0,00	07/06/2010	4 ans et 3 mois	1555	
A07-6684	M1			oméprazole	au niveau clinique animal	33	2	non			non	0,00	19/11/2008	1 an et 5 mois	521	
A05-11930	M1			phenobarb	prise de poids	42	0	non			oui	1,00	20/03/2006	5 mois	141	
A07-8993	M1				pupd prise de poids	36	1	oui	5 ans 3	ataxie	non	0,00	04/02/2013	6 ans	1953	
A11-9552	M1				non	11	3	non			non	0,00	01/07/2011	1 mois	11	
A10-2234	M1				non	17	0	oui	2 mois	dégradation, su	non	0,00	09/04/2010	2 mois	53	
A09-7926	M1				IRA	14	2	oui	1 mois et demi		oui	1,00	01/09/2009	2 mois	63	
A08-10311	M1			mise en place a la rec	effet cortic	27	1	oui	10 mois	ajout de lomus	non	0,00	12/05/2010	1 an 4 mois	570	
A19-3146	M1			gabapentin	prise de poids important	117	0	oui	4 ans	reprise des crises	non	0,00	14/03/2023	4 ans	1474	
A04-1442	M1			mopral	A maigri -4ras	58	3	non			non	0,00	04/06/2007	3 ans et 4 mois	1204	
A04-8298	M1				non	3	4	NON	pas d'amélioration		oui	1,00	01/07/2004	3 jours	1	
A05-14140	M1				pupd polyphagie	19	0	non			non	0,00	03/01/2006	19 jours	22	
A05-1451	M1				diabète avec corps ceton	28	1	non	08/06/2007 (2 ans et 4		non	0,00	08/06/2007	2 ans 4 mois	857	
A06-8341	M1			megasolon	non	21	1	oui	29/04/4	reprise ataxie	non	0,00	29/04/2008	1 an 7 mois	596	
A09-12558	M1				non	25	0	non	25 jours		non	0,00	06/01/2010	25 jours	23	
A10-18063	M1				oui cortico	24	3	non	5 ans 1 mois		non	0,00	19/01/2016	5 ans et 1 mois	1849	
A20-10056	M1			ajout par la suite pour	anémie pancytopenie	120	4	oui	PRO 120 jours	perte d'amb	oui	1,00	03/07/2023	3 ans et 2 mois	1020	
A14-70	M1			ajouté après pour diminuer dose de cortico		17	3	oui	PRO 07/11/2	trouve qu'une	non	0,00	08/05/2018	4 ans et 4 mois	1586	
A15-2616	M1				non	20	5	non			oui	1,00	15/10/2016	40 jours	40	
A06-4420	M1				non	117	4	non			non	0,00	02/07/2012	6 mois	542	
A04-5532	B2			minirin	dépilation	56	0	oui	4 mois	reprise de la pu	non	0,00	27/06/2005	1 an et 2 mois	420	
A10-12601	B2					30	2	non			non	0,00	09/01/2014	3 ans 3 mois	1180	
A10-3264	B2					37	0	non			non	0,00	02/06/2010	3 mois	86	
A10-1043	B2			ciclosporine		82	3	oui	ES 19/01/2011 (1 ans)		oui	1,00	04/08/2011	1 an et 8 mois	560	
A10-7286	B2			ciclosporin	phenobarb	acidité gastrique, vomiss	35	1	#####	5 mois	chien désorient	oui	1,00	19/09/2012	2 ans et 4 mois	849
A08-3685	B2				fonte muscul	51	2	non			oui	1,00	16/07/2010	8 mois	257	
A05-6044	B2			ciclosporin	omeprazole	hypercorticisme, abdom	64	1	non	ES	non	0,00	24/07/2014	7 ans et 4 mois	2677	
A06-7415	B2			Kidrolase	hypercorticisme, abdom	123	1	non			non	0,00	06/03/2007	10 mois	280	
A04-5532	B2			minirin	dépilation	56	0	oui	4 mois	proteinoarchie	non	0,00	27/06/2005	1 an et 2 mois	420	
A11-11270	B2			aza	oui apres lomustin	effort ++ cortico donc pas	54	2	non	CHNAGER PROTOCOLE ES	oui	1,00	15/11/2012	1 an 2 mois	388	
A10-15780	B2			myco	oui car neutrop	non	41	4	non	ES	non	0,00	27/06/2012	1 an 6 mois	555	
A10-2963	B2					34	3	non			oui	1,00	04/11/2011	1 an et 7 mois	613	
A09-10223	B2				trouble digestif	57	21	oui	57 jours		oui	1,00	27/01/2010	57 jours	86	
A04-10740	B2			crisax, valium si CC	oui renal ++	30	2	non	1 an et 4 mois		non	0,00	01/02/2006	1 an et 4 mois	478	
A05-4577	B2					12	1	non			oui	1,00	27/10/2014	8 ans	2933	
A06-2824	B2			gaba	oui cortico	25	4	non	4 ans et 5 mois		non	0,00	19/11/2010	4 ans et 5 mois	1685	
A07-3621	B2			passage ciclosporine	alopécie	179	0	oui	CHA 12/11/2	dégradation et	oui	1,00	12/11/2007	7 mois	216	
A10-7286	B2			passage ciclosporine	non observé	15	3	oui	CHA 02/09/2	chien désorient	oui	1,00	19/09/2012	2 ans 4 mois	849	
A21-9994	B3			aza	ajout après 5 mois	non observé	23	1	oui	4 mois	reprise des signes	oui	1,00	12/08/2023	2 ans et 1 mois	760
A15-10954	B3				aucun	non	55	3	oui	7 mois	lignes de myélin	non	0,00	19/04/2016	7 mois	207
A13-10872	B3					18	0	oui	4 mois	ataxie +++	oui	1,00	18/05/2016	2 ans et 8 mois	965	
A04-11682	B3			ras	ras	ras	55	1	oui	11 mois	dégradation cli	non	0,00	30/09/2005	11 mois	340
A14-7607	B3					30	0	oui	2 ans et 6 mois		non	0,00	20/04/2018	3 ans et 10 mois	1402	

Annexe 3 : Tableau de calcul de l'évolution des notes de Neurodéficience lors de la consultation de suivi

	NDS(t0)	NDS (t1)	DIFF_NDS	t1-t0	DIFF_NDS_TEMPS
M1	5	5	0	28	0
	1	1	0	35	0
	0	0	0	113	0
	7	8	-1	7	-0,14
	3	3	0	29	0
	1	0	1	374	0,00
	6	3	3	15	0,2
	8	2	6	57	0,10
	3	0	3	152	0,01
	1	0	1	29	0,03
	3	2	1	33	0,03
	6	0	6	42	0,14
	3	1	2	36	0,05
	5	3	2	11	0,18
	8	0	8	17	0,47
	3	2	1	14	0,07
	3	1	2	27	0,07
	1	0	1	117	0,00
	8	3	5	58	0,08
	4	4	0	3	0
	12	0	12	19	0,63
	6	1	5	28	0,17
	9	1	8	21	0,38
	11	0	11	25	0,44
	9	3	6	24	0,25
	2	4	-2	120	-0,01
	4	3	1	17	0,05
5	5	0	20	0	
5	4	1	117	0,00	
B1	10	1	9	22	0,40
	5	0	5	26	0,19
	3	1	2	20	0,1
	9	9	0	21	0
	5	0	5	30	0,16
	5	1	4	13	0,30
	4	3	1	22	0,04
	5	0	5	54	0,09

	1	2	-1	15	-0,06
	7	2	5	30	0,16
	9	0	9	76	0,11
	7	0	7	30	0,23
	6	2	4	30	0,13
	3	3	0	27	0
	6	2	4	54	0,07
	4	2	2	50	0,04
	8	1	7	29	0,24
	5	0	5	28	0,17
	7	4	3	361	0,00
	7	7	0	56	0
	7	2	5	25	0,2
	5	5	0	53	0
	6	3	3	55	0,05
	9	2	7	30	0,23
	9	4	5	22	0,22
	5	1	4	57	0,07
	5	0	5	64	0,07
	5	3	2	24	0,08
	6	5	1	16	0,06
	14	2	12	18	0,66
	8	7	1	14	0,07
	8	2	6	19	0,31
	6	7	-1	12	-0,08
	7	1	6	21	0,28
B2	8	0	8	56	0,14
	1	2	-1	30	-0,03
	6	0	6	37	0,16
	6	3	3	82	0,03
	7	1	6	35	0,17
	3	2	1	51	0,01
	6	1	5	64	0,07
	4	1	3	123	0,02
	7	0	7	56	0,12
	6	2	4	54	0,07
	4	4	0	41	0
	13	3	10	34	0,29
	2	21	-19	57	-0,33
	7	2	5	30	0,16
	9	1	8	12	0,66
	5	4	1	25	0,04
	6	0	6	179	0,03
	12	3	9	15	0,6
B3	8	1	7	23	0,30
	6	3	3	55	0,05

	7	0	7	18	0,38
	6	1	5	55	0,09
	5	0	5	30	0,16

Annexe 4 : Code utilisé dans SAS pour générer la représentation graphique en boîtes à moustache de la valeur DIFF_NDS_TEMPS

```
1 PROC IMPORT OUT = NDS
2 DATAFILE = "/home/u63866244/sasuser.v94/Pour guide pratique SAS studio/STAT DERNIERE VERSION.xlsx" DBMS = XLSX REPLACE;
3 SHEET = "FEUIL13";
4 GETNAMES = YES;
5 RUN;
6
7
8 PROC CONTENTS DATA = NDS;
9 RUN;
10
11
12
13
14
15
16 PROC SGPLOT DATA = NDS;
17 VBOX DIFF_NDS_TEMPS / CATEGORY = PROTOCOLE;
18 RUN;
19
```

La boîte à moustaches représente la distribution des valeurs de DIFF_NDS_TEMPS : LEGENDE :

Ligne centrale (médiane) : Ligne au milieu du rectangle indiquant la valeur médiane.

Point central (moyenne) : Point indiquant la valeur moyenne des données.

Rectangle (boîte) : Indique l'intervalle interquartile (IQR), soit la distance entre le quartile inférieur (Q1) et le quartile supérieur (Q3).

Intervalle extérieur (moustaches) : Lignes s'étendant des extrémités du rectangle jusqu'aux valeurs minimum et maximum dans les 1,5 fois l'IQR au-dessous de Q1 et au-dessus de Q3.

Points extérieurs (outliers) : Points représentant les valeurs situées au-delà des moustaches

Annexe 5 : Code utilisé dans SAS pour générer les courbes de Kaplan-Meier dans l'analyse de la survenue de la première récurrence

```
1 PROC IMPORT OUT = TABLEAU_RECHUTE
2 DATAFILE = "/home/u63866244/sasuser.v94/Pour guide pratique SAS studio/STAT DERNIERE VERSION.xlsx" DBMS = XLSX REPLACE;
3 SHEET = "FEUIL10";
4 GETNAMES = YES;
5 RUN;
6
7
8 PROC CONTENTS DATA = TABLEAU_RECHUTE;
9 RUN;
10
11 PROC LIFETEST DATA = TABLEAU_RECHUTE;
12 TIME TEMPS * RECHUTE(0);
13 STRATA PROTOCOLE;
14 RUN;
```

Annexe 6 : Extrait du tableau de données utilisé dans le logiciel SAS pour générer les courbes de Kaplan-Meier dans l'analyse de la survenue de la première récidive

	PROTOCOLE	RECHUTE	TEMPS
1	1	1	93
2	1	0	2679
3	1	1	154
4	1	1	976
5	1	1	59
6	1	1	234
7	1	0	515
8	1	0	527
9	1	0	1551
10	1	1	1460
11	1	1	148
12	1	1	240
13	1	1	245
14	1	0	982
15	1	1	96
16	1	0	127
17	1	0	458
18	1	1	368
19	1	1	254
20	1	0	1155
21	1	1	436
22	1	0	631
23	1	0	284
24	1	0	165
25	2	1	455
26	2	1	1002
27	2	1	188
28	2	0	367
29	2	0	658
30	2	0	167
31	2	1	320
32	2	0	150
33	2	1	124
34	2	1	96

Annexe 7 : Données de sortie pour chaque courbe de Kaplan-Meier dans l'analyse de la première récursive

La procédure LIFETEST

Niveau de discrétisation 1 : GROUP

Valeurs estimées de survie de Kaplan-Meier					
TEMPS	Survie	Echec	Erreur type de survie	Nombre d'échecs	Nombre restant
0.00	1.0000	0	0	0	33
50.00	0.9697	0.0303	0.0298	1	32
60.00	0.9394	0.0606	0.0415	2	31
70.00	0.9091	0.0909	0.0500	3	30
85.00	0.8788	0.1212	0.0588	4	29
90.00	.	.	.	5	28
90.00	0.8182	0.1818	0.0671	6	27
97.00	*	.	.	6	26
99.00	0.7867	0.2133	0.0716	7	25
105.00	0.7552	0.2448	0.0753	8	24
111.00	*	.	.	8	23
121.00	*	.	.	8	22
127.00	0.7209	0.2791	0.0793	9	21
150.00	0.6886	0.3134	0.0826	10	20
173.00	*	.	.	10	19
256.00	0.6505	0.3495	0.0858	11	18
300.00	0.6143	0.3857	0.0883	12	17
313.00	*	.	.	12	16
338.00	*	.	.	12	15
380.00	0.5734	0.4266	0.0914	13	14
455.00	0.5324	0.4676	0.0936	14	13
501.00	*	.	.	14	12
621.00	0.4880	0.5120	0.0958	15	11
630.00	0.4437	0.5563	0.0968	16	10
852.00	*	.	.	16	9
954.00	*	.	.	16	8
1000.00	0.3882	0.6118	0.0993	17	7
1054.00	*	.	.	17	6
1171.00	0.3235	0.6765	0.1017	18	5
1211.00	*	.	.	18	4
1289.00	0.2426	0.7574	0.1035	19	3
1803.00	*	.	.	19	2
1923.00	0.1213	0.8787	0.1002	20	1
3356.00	0	1.0000	.	21	0

Note: Les temps de survie marqués sont des observations censurées.

Statistiques descriptives pour variable temps TEMPS

Estimations du quartile				
Pourcentage	Valeur estimée du point	Intervalle de confiance à 95%		
		Transformation	[Intérieur	Supérieur]
75	1289.00	LOGLOG	1000.00	.
50	621.00	LOGLOG	150.00	1289.00
25	127.00	LOGLOG	70.00	380.00

Moyenne	Erreur type
1015.11	249.26

La procédure LIFETEST

Niveau de discrétisation 2 : GROUP

Valeurs estimées de survie de Kaplan-Meier					
TEMPS	Survie	Echec	Erreur type de survie	Nombre d'échecs	Nombre restant
0.00	1.0000	0	0	0	12
57.00	0.9167	0.0833	0.0798	1	11
86.00	*	.	.	1	10
120.00	.	.	.	2	9
120.00	0.7333	0.2667	0.1324	3	8
150.00	0.6417	0.3583	0.1441	4	7
257.00	0.5500	0.4500	0.1499	5	6
280.00	*	.	.	5	5
478.00	*	.	.	5	4
613.00	0.4125	0.5875	0.1637	6	3
1180.00	*	.	.	6	2
1685.00	*	.	.	6	1
2933.00	0	1.0000	.	7	0

Note: Les temps de survie marqués sont des observations censurées.

Statistiques descriptives pour variable temps TEMPS

Estimations du quartile				
Pourcentage	Valeur estimée du point	Intervalle de confiance à 95%		
		Transformation	[Inférieur	Supérieur]
75	2933.00	LOGLOG	257.00	.
50	613.00	LOGLOG	120.00	.
25	120.00	LOGLOG	57.00	613.00

Moyenne	Erreur type
1358.21	485.94

La procédure LIFETEST

Niveau de discrétisation 3 : GROUP

Valeurs estimées de survie de Kaplan-Meier					
TEMPS	Survie	Echec	Erreur type de survie	Nombre d'échecs	Nombre restant
0.00	1.0000	0	0	0	5
120.00	.	.	.	1	4
120.00	0.6000	0.4000	0.2191	2	3
210.00	0.4000	0.6000	0.2191	3	2
330.00	0.2000	0.8000	0.1789	4	1
910.00	0	1.0000	.	5	0

Statistiques descriptives pour variable temps TEMPS

Estimations du quartile				
Pourcentage	Valeur estimée du point	Intervalle de confiance à 95%		
		Transformation	[Inférieur	Supérieur]
75	330.00	LOGLOG	120.00	.
50	210.00	LOGLOG	120.00	.
25	120.00	LOGLOG	120.00	330.00

Moyenne	Erreur type
338.00	148.10

La procédure LIFETEST

Niveau de discrétisation 4 : GROUP

Valeurs estimées de survie de Kaplan-Meier					
TEMPS	Survie	Echec	Erreur type de survie	Nombre d'échecs	Nombre restant
0.00	1.0000	0	0	0	23
11.00	*	.	.	0	22
22.00	*	.	.	0	21
23.00	*	.	.	0	20
40.00	0.9500	0.0500	0.0487	1	19
47.00	*	.	.	1	18
53.00	0.8972	0.1028	0.0689	2	17
63.00	0.8444	0.1556	0.0828	3	16
141.00	0.7917	0.2083	0.0928	4	15
150.00	0.7389	0.2611	0.1005	5	14
240.00	0.6861	0.3139	0.1063	6	13
300.00	0.6333	0.3667	0.1104	7	12
521.00	*	.	.	7	11
532.00	*	.	.	7	10
542.00	*	.	.	7	9
596.00	0.5630	0.4370	0.1185	8	8
850.00	0.4926	0.5074	0.1228	9	7
857.00	*	.	.	9	6
970.00	0.4105	0.5895	0.1268	10	5
1204.00	*	.	.	10	4
1474.00	0.3079	0.6921	0.1302	11	3
1555.00	*	.	.	11	2
1849.00	*	.	.	11	1
1953.00	0	1.0000	.	12	0

Note: Les temps de survie marqués sont des observations censurées.

Statistiques descriptives pour variable temps TEMPS

Estimations du quartile				
Pourcentage	Valeur estimée du point	Intervalle de confiance à 95%		
		Transformation	[Inférieur	Supérieur)
75	1953.00	LOGLOG	850.00	.
50	850.00	LOGLOG	150.00	.
25	150.00	LOGLOG	40.00	850.00

Moyenne	Erreur type
985.91	195.84

Récapitulatif du nombre de valeurs censurées et non censurées					
Niveau de discrétisation	GROUPE \$	Total	A échoué	Censuré	Pourcentage censuré
1	B1	33	21	12	36.36
2	B2	12	7	5	41.67
3	B3	5	5	0	0.00
4	M1	23	12	11	47.83
Total		73	45	28	38.38

La procédure LIFETEST

Test de l'homogénéité des courbes de survie pour TEMPS sur les niveaux de discrétisation

Statistiques de rang		
GROUPE \$	Log-rang	Wilcoxon
B1	-0.0897	6.000
B2	-1.0069	-13.000
B3	2.6585	87.000
M1	-1.5619	-80.000

Matrice de covariance pour la statistique de log-rang				
GROUPE \$	B1	B2	B3	M1
B1	10.7505	-3.6060	-1.0638	-6.0807
B2	-3.6060	6.3338	-0.3871	-2.3407
B3	-1.0638	-0.3871	2.1447	-0.6939
M1	-6.0807	-2.3407	-0.6939	9.1152

Matrice de covariance pour la statistique de Wilcoxon				
GROUPE \$	B1	B2	B3	M1
B1	21658.4	-6929.3	-2919.9	-11809.2
B2	-6929.3	12364.8	-1086.3	-4349.2
B3	-2919.9	-1086.3	5813.1	-1806.9
M1	-11809.2	-4349.2	-1806.9	17965.3

Test d'égalité sur les niveaux de discrétisation			
Test	khi-2	DDL	Pr > khi-2
Log-rang	3.4441	3	0.3281
Wilcoxon	1.4743	3	0.6882
-2Log(LR)	4.6604	3	0.1984

Annexe 8 : Code utilisé dans SAS pour générer les courbes de Kaplan-Meier dans l'analyse de survie

```
1 PROC IMPORT OUT = TABLEAU_SURVIE
2 DATAFILE = "/home/u63866244/sasuser.v94/Pour guide pratique SAS studio/STAT DERNIERE VERSION.xlsx" DBMS = XLSX REPLACE;
3 SHEET = "FEUIL11";
4 GETNAMES = YES;
5 RUN;
6
7
8 PROC CONTENTS DATA = TABLEAU_SURVIE;
9 RUN;
10
11 PROC LIFETEST DATA = TABLEAU_SURVIE;
12 TIME TEMPS * DECES(0);
13 STRATA PROTOCOLE;
14 RUN;
15
```

Annexe 9 : Extrait du tableau de données utilisé dans le logiciel SAS pour générer les courbes de Kaplan-Meier dans l'analyse de survie

	PROTOCOLE	DECES	TEMPS
1	1	1	93
2	1	1	12
3	1	0	2679
4	1	1	154
5	1	0	976
6	1	1	59
7	1	0	2195
8	1	0	515
9	1	1	527
10	1	0	1551
11	1	1	1470
12	1	1	148
13	1	1	850
14	1	0	486
15	1	0	982
16	1	1	96
17	1	0	345
18	1	0	1643
19	1	1	368
20	1	1	335
21	1	0	1155
22	1	0	1506
23	1	0	631
24	1	0	284
25	1	0	165
26	2	1	545
27	2	1	1185
28	2	1	188
29	2	0	367
30	2	0	658
31	2	0	167
32	2	1	1825
33	2	0	1460
34	2	1	124
35	2	1	96
36	2	1	54

Annexe 10 : Données de sortie pour chaque courbe de Kaplan-Meier dans l'analyse de survie

La procédure LIFETEST
Niveau de discrétisation 1 : GROUP

Valeurs estimées de survie de Kaplan-Meier

TEMPS	Survie	Echec	Erreur type de survie	Nombre d'échecs	Nombre restant
0.00	1.0000	0	0	0	34
30.00	*	.	.	0	33
70.00	0.9697	0.0303	0.0298	1	32
97.00	*	.	.	1	31
99.00	0.9384	0.0616	0.0422	2	30
105.00	0.9071	0.0929	0.0511	3	29
111.00	*	.	.	3	28
121.00	*	.	.	3	27
127.00	0.8735	0.1265	0.0592	4	26
149.00	0.8399	0.1601	0.0658	5	25
173.00	*	.	.	5	24
256.00	0.8049	0.1951	0.0718	6	23
313.00	*	.	.	6	22
338.00	*	.	.	6	21
377.00	*	.	.	6	20
380.00	*	.	.	6	19
501.00	*	.	.	6	18
562.00	0.7602	0.2398	0.0805	7	17
621.00	0.7155	0.2845	0.0873	8	16
630.00	0.6708	0.3292	0.0926	9	15
683.00	0.6261	0.3739	0.0986	10	14
785.00	0.5813	0.4187	0.0995	11	13
852.00	*	.	.	11	12
954.00	*	.	.	11	11
1054.00	*	.	.	11	10
1150.00	0.5232	0.4768	0.1052	12	9
1171.00	0.4651	0.5349	0.1084	13	8
1183.00	0.4069	0.5931	0.1093	14	7
1211.00	*	.	.	14	6
1289.00	0.3391	0.6609	0.1102	15	5
1497.00	*	.	.	15	4
1698.00	0.2543	0.7457	0.1105	16	3
1803.00	*	.	.	16	2
1923.00	0.1272	0.8728	0.1055	17	1
3356.00	0	1.0000	.	18	0

Note: Les temps de survie marqués sont des observations censurées.

Statistiques descriptives pour variable temps TEMPS

Pourcentage	Valeur estimée du point	Intervalle de confiance à 95%		
		Transformation	(Inférieur	Supérieur)
75	1923.00	LOGLOG	1171.00	.
50	1171.00	LOGLOG	630.00	1698.00
25	621.00	LOGLOG	105.00	785.00

Moyenne	Erreur type
1279.87	242.68

La procédure LIFETEST

Niveau de discrétisation 2 : GROUP

Valeurs estimées de survie de Kaplan-Meier					
TEMPS	Survie	Echec	Erreur type de survie	Nombre d'échecs	Nombre restant
0.00	1.0000	0	0	0	12
86.00	0.9167	0.0833	0.0798	1	11
86.00 *	.	.	.	1	10
257.00	0.8250	0.1750	0.1128	2	9
280.00 *	.	.	.	2	8
420.00 *	.	.	.	2	7
420.00 *	.	.	.	2	6
478.00 *	.	.	.	2	5
613.00	0.6800	0.3400	0.1730	3	4
849.00	0.4950	0.5050	0.1930	4	3
1180.00 *	.	.	.	4	2
1685.00 *	.	.	.	4	1
2933.00	0	1.0000	.	5	0

Note: Les temps de survie marqués sont des observations censurées.

Statistiques descriptives pour variable temps TEMPS

Estimations du quartile				
Pourcentage	Valeur estimée du point	Intervalle de confiance à 95%		
		Transformation	Inférieur	Supérieur
75	2933.00	LOGLOG	613.00	.
50	849.00	LOGLOG	257.00	.
25	613.00	LOGLOG	86.00	.

Moyenne	Erreur type
1723.79	504.80

La procédure LIFETEST

Niveau de discrétisation 3 : GROUP

Valeurs estimées de survie de Kaplan-Meier					
TEMPS	Survie	Echec	Erreur type de survie	Nombre d'échecs	Nombre restant
0.00	1.0000	0	0	0	5
207.00 *	.	.	.	0	4
340.00 *	.	.	.	0	3
760.00	0.6667	0.3333	0.2722	1	2
965.00	0.3333	0.6667	0.2722	2	1
1402.00 *	.	.	.	2	0

Note: Les temps de survie marqués sont des observations censurées.

Statistiques descriptives pour variable temps TEMPS

Estimations du quartile				
Pourcentage	Valeur estimée du point	Intervalle de confiance à 95%		
		Transformation	Inférieur	Supérieur
75	.	LOGLOG	760.00	.
50	965.00	LOGLOG	760.00	.
25	760.00	LOGLOG	760.00	.

Moyenne	Erreur type
896.67	78.90

La procédure LIFETEST

Niveau de discrétisation 4 : GROUP

Valeurs estimées de survie de Kaplan-Meier					
TEMPS	Survie	Echec	Erreur type de survie	Nombre d'échecs	Nombre restant
0.00	1.0000	0	0	0	23
1.00	0.9565	0.0435	0.0425	1	22
11.00	*	.	.	1	21
22.00	*	.	.	1	20
23.00	*	.	.	1	19
40.00	0.9062	0.0938	0.0634	2	18
47.00	0.8558	0.1442	0.0773	3	17
53.00	*	.	.	3	16
63.00	0.8023	0.1977	0.0891	4	15
141.00	0.7489	0.2511	0.0979	5	14
521.00	*	.	.	5	13
532.00	0.6913	0.3087	0.1060	6	12
542.00	*	.	.	6	11
596.00	0.6284	0.3716	0.1135	7	10
857.00	0.5656	0.4344	0.1182	8	9
863.00	0.5027	0.4973	0.1207	9	8
877.00	0.4399	0.5601	0.1208	10	7
1204.00	*	.	.	10	6
1474.00	*	.	.	10	5
1474.00	*	.	.	10	4
1555.00	0.3299	0.6701	0.1315	11	3
1658.00	*	.	.	11	2
1849.00	*	.	.	11	1
1953.00	*	.	.	11	0

Note: Les temps de survie marqués sont des observations censurées.

Statistiques descriptives pour variable temps TEMPS

Estimations du quartile				
Pourcentage	Valeur estimée du point	Intervalle de confiance à 95%		
		Transformation	(Inférieur)	(Supérieur)
75	.	LOGLOG	877.00	.
50	877.00	LOGLOG	141.00	.
25	141.00	LOGLOG	1.00	863.00

Moyenne	Erreur type
930.66	150.46

Récapitulatif du nombre de valeurs censurées et non censurées					
Niveau de discrétisation	GRUPE \$	Total	A échoué	Censuré	Pourcentage censuré
1	B1	34	18	16	47.06
2	B2	12	5	7	58.33
3	B3	5	2	3	60.00
4	M1	23	11	12	52.17
	Total	74	36	38	51.35

La procédure LIFETEST

Test de l'homogénéité des courbes de survie pour TEMP \$ sur les niveaux de discrétisation

Statistiques de rang		
GRUPE \$	Log-rang	Wilcoxon
B1	0.40546	-34.00
B2	-0.73763	-32.00
B3	-0.40308	-49.00
M1	0.73525	115.00

Matrice de covariance pour la statistique de log-rang				
GRUPE \$	B1	B2	B3	M1
B1	8.69428	-2.73339	-1.13631	-4.82458
B2	-2.73339	4.64682	-0.36058	-1.55285
B3	-1.13631	-0.36058	2.21259	-0.71570
M1	-4.82458	-1.55285	-0.71570	7.09313

Matrice de covariance pour la statistique de Wilcoxon				
GRUPE \$	B1	B2	B3	M1
B1	16217.0	-5193.0	-2455.0	-8569.0
B2	-5193.0	8979.0	-848.0	-2938.0
B3	-2455.0	-848.0	4705.0	-1402.0
M1	-8569.0	-2938.0	-1402.0	12909.0

Test d'égalité sur les niveaux de discrétisation			
Test	khi-2	DDL	Pr > khi-2
Log-rang	0.2297	3	0.9727
Wilcoxon	1.3461	3	0.7182
-2Log(LR)	0.3678	3	0.9468

LES MÉNINGOENCÉPHALOMYÉLITES D'ORIGINE INDÉTERMINÉE CHEZ LE CHIEN : ÉTAT ACTUEL DES CONNAISSANCES ET ÉTUDE RÉTROSPECTIVE SUR 86 CHIENS PRÉSENTÉS À L'ENVA ENTRE 2004 ET 2023

AUTEUR : Camille GAUDEAU

RÉSUMÉ :

Cette thèse vétérinaire vise à caractériser le tableau clinique et à évaluer les réponses thérapeutiques chez les chiens atteints de MUO, en comparant les résultats avec la littérature existante. L'analyse descriptive initiale révèle des similitudes avec les études antérieures, renforçant ainsi la validité des observations cliniques préalables. En évaluant les réponses au traitement, en se basant sur les notes de Neurodéficience (NDS), le temps avant la récurrence et la survie, les résultats démontrent que les différents schémas thérapeutiques étudiés ne présentent pas de différences significatives en termes de réponse clinique. Aucune supériorité thérapeutique ne semble se démarquer. Cependant, une amélioration cliniquement significative des NDS post-traitement est observée dans l'ensemble des groupes étudiés. Cependant malgré l'absence de différence significative, le temps médian avant la première récurrence et la survie varient notablement selon les groupes, soulignant la nécessité de protocoles d'étude plus rigoureux et standardisés. Une recommandation est faite pour la réalisation d'une étude randomisée en double aveugle multicentrique pour obtenir des résultats plus probants. L'utilisation de la note NDS est prometteuse pour une évaluation plus subtile des réponses au traitement. En conclusion, cette étude contribue à la compréhension des MUO chez les chiens en soulignant la nécessité d'approches thérapeutiques plus rigoureuses et ouvre la voie à des recherches futures mieux contrôlées pour améliorer la prise en charge de cette affection neurologique complexe.

MOTS CLÉS :

MÉNINGOENCÉPHALOMYÉLITE D'ORIGINE INDÉTERMINÉE / MYÉLITE /
ENCÉPHALOMYÉLITE / CHIEN

JURY :

Présidente : Pr Christelle MAUREY-GUÉNEC
Directeur de thèse : Pr Stéphane BLOT
Examinatrice : Dr Ghita BENCHEKROUN

MENINGOENCEPHALOMYELITIS OF UNKNOWN ORIGIN IN DOGS: CURRENT STATE OF KNOWLEDGE AND RETROSPECTIVE STUDY ON 86 DOGS PRESENTED TO ENVA BETWEEN 2004 AND 2023

AUTHOR: Camille GAUDEAU

SUMMARY:

This veterinary thesis aims to characterize the clinical picture and evaluate therapeutic responses in dogs affected by MUO, comparing the results with existing literature. The initial descriptive analysis reveals similarities with previous studies, thus reinforcing the validity of prior clinical observations. By evaluating responses to treatment, based on Neurodeficiency Scores (NDS), time to relapse and survival, the results demonstrate that the different treatment regimens studied do not present significant differences in terms of clinical response. No therapeutic superiority seems to stand out. However, a clinically significant improvement in post-treatment NDS is observed in all groups studied. Additionally, median time to first relapse and survival vary between groups, highlighting the need for more rigorous and standardized treatment protocols. A recommendation is made to carry out a multicenter, double-blind, randomized study to obtain more convincing results. The use of the NDS score shows promise for more subtle assessment of treatment responses. In conclusion, this study contributes to the understanding of MUO in dogs by highlighting the need for more rigorous therapeutic approaches and paves the way for future, better-controlled research to improve the management of this complex neurological condition.

KEYWORDS:

MENINGOENCEPHALOMYELITIS OF UNKNOWN ORIGIN / MYELITIS / ENCEPHALOMYELITIS
/ DOG

JURY:

Chairperson: Pr Christelle MAUREY-GUÉNEC

Thesis Director: Pr Stéphane BLOT

Reviewer: Dr Ghita BENCHEKROUN