



Disponible en ligne sur
ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France
EM|consulte
www.em-consulte.com



MISE AU POINT

Les atrophies progressives de la rétine chez le chien : que doit connaître le praticien en 2021 ?[☆]



Progressive retinal atrophies in the dog: what has the practitioner to know in 2021?

G. Chaudieu^{a,*}, S. Médan^b, P. Quignon^c, C. André^c,
S. Molon-Noblot^d

^a 18, allée de la Brune, 63122 Ceyrat, France

^b 52, boulevard Maurice-Pourchon, 63100 Clermont-Ferrand, France

^c UMR 6290 CNRS, institut de génétique et développement, faculté de médecine, université de Rennes 1, 35043 Rennes, France

^d Centre de recherches MSD Chibret, route de Marsat-Riom, 63963 Clermont-Ferrand cedex 9, France

Reçu le 15 avril 2021 ; accepté le 12 mai 2021

Disponible sur Internet le 27 juillet 2021

MOTS CLÉS

Atrophie progressive de la rétine (APR) ;
Chien ;
Génétique ;
Rétinopathie ;
Test génétique

Résumé Les atrophies progressives de la rétine chez le chien sont initialement explorées par un examen clinique approfondi et des examens complémentaires selon nécessité. La description d'un phénotype typique est une condition nécessaire pour exploiter les données fournies par l'étude des générations de sujets d'intérêt. Malgré des signes physiques comparables, des évolutions différentes doivent interroger le clinicien, car homogénéité ophtalmoscopique ne signifie pas homogénéité génétique. Jointe à une description fiable, interprétable des signes cliniques, c'est la connaissance aussi détaillée que possible de la physiopathologie de l'affection qui permet d'entreprendre son étude génétique moléculaire dans de bonnes conditions, afin de choisir les meilleures stratégies d'étude (gènes candidats, analyses de liaison, séquençage du génome entier) pour identifier les mutations impliquées. Ces différentes étapes ont pour but de valider et proposer des tests génétiques diagnostiques, dont les résultats doivent toujours être confrontés à ceux de la clinique. Les modalités de ces stratégies sont illustrées à l'aide d'exemples de dégénérescences rétinianes dans différentes races.

© 2021 Publié par Elsevier Masson SAS au nom de AFVAC.

[☆] Crédits de formation continue. — La lecture de cet article ouvre droit à 0,05 CFC. La déclaration de lecture, individuelle et volontaire, est à effectuer auprès du CNVFCC (cf. sommaire).

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : gilles.chaudieu@gmail.com (G. Chaudieu).

KEYWORDS

Dog;
Genetic;
Genetic test;
Progressive retinal atrophy (PRA);
Retinopathy

Summary Progressive retinal atrophies in dogs are first explored by thorough clinical examination and complementary examinations when needed. The description of a typical phenotype is a necessary condition to take advantage of genealogies, which include dogs of interest. Although common physical signs are observed, different evolutions should question the clinician on their origins, as comparable fundus appearance does not mean a similar genetic background. The association between an appropriate use of the clinical study and the physiopathological knowledge do permit to plan the strategies through the better genetic approaches (candidate genes, linkage analysis, whole genome sequencing) to identify the genes mutations involved in these diseases. The goal remains to validate and propose genetic diagnostic tests, the results of which should always be used in comparison with clinical findings. The diagnostic procedures are successively described and discussed through examples of retinal degenerative processes in different breeds.

© 2021 Published by Elsevier Masson SAS on behalf of AFVAC.

Introduction

L'atrophie progressive de la rétine (APR) est une affection présente dans un nombre conséquent de races canines (un peu plus d'une centaine selon l'expérience des auteurs), décrite comme héréditaire ou suspectée comme telle. Elle a été rapportée pour la première fois par Harald Magnusson en Suède, en 1909, chez le Setter Gordon : dans une portée issue de deux parents consanguins cliniquement indemnes, les premiers signes fonctionnels de déficit visuel apparaissaient vers 6 mois, la cécité nocturne vers 1 an [1] et la cécité complète plus tardivement, au plus tôt vers 4 ans. Les signes observés étaient une diminution du calibre vasculaire rétinien, une papille optique grise, et un fond d'œil hétérogène comportant des zones pigmentées [1,2]. L'obtention de chiots atteints à partir de géniteurs sains était en faveur d'un déterminisme héréditaire autosomique récessif. Wyman écrivait en 1986 que les signes cliniques apparaissaient dans cette race pour certains chiens entre 2 et 4 ans, pour d'autres entre 4 et 10 ans, et qu'un cas de cécité nocturne stationnaire avait été remarqué chez un chien âgé de 5 ans [3].

En 1907, Eugène Nicolas décrivait chez un jeune chien de chasse, devenu aveugle sans cause apparente, un fond d'œil présentant une « atrophie totale » bilatérale avec les signes suivants : « papilles absolument blanches, mal délimitées sur les bords sans trace de réseau vasculaire, pas le moindre filet rouge ou blanc pouvant rappeler une circulation antérieure dans la rétine qui, peut-être, fait complètement défaut ; l'absence complète du tapis permet de voir la choroïde sous-jacente, faiblement pigmentée montrant un réseau très serré de vaisseaux complètement sclérosés » [4].

En 2013, nous rapportions des observations dans l'effectif de Setters Gordon français : signes ophtalmoscopiques d'APR chez des chiens âgés de 5 à 8 ans, parfois cataracte secondaire chez des sujets à lésions très évoluées (Fig. 1A et B), et rappelions la possibilité plus rare d'apparition de signes physiques et fonctionnels d'APR chez des sujets plus jeunes, âgés de 1,5 à 3 ans [5]. En 2013, Downs et al. identifiaient une mutation du gène *C2orf71* (*rod cone degeneration type 4-Progressive Retinal Atrophy [rcd4-PRA]*)

responsable d'une forme tardive d'APR dans la race dont ils estimaient que 40 % des représentants étaient porteurs au Royaume-Uni [6].

Ce court rappel historique introductif ne fait référence qu'au Setter Gordon, mais contient les éléments importants d'une revue qui prend en compte les principales références de la littérature, dont le nombre s'est considérablement accru ces 20 dernières années, et une expérience clinique allant de 1980 à 2020 :

- l'examen clinique, la consultation des généalogies des chiens malades sont les investigations initiales dans l'étude d'une APR [1–3]. Les explorations biochimiques, électrophysiologiques, morphologiques ont ensuite permis d'élucider différents mécanismes physiopathologiques, donc de reconnaître différents types d'APR. Les progrès de la génétique moléculaire ont enfin précisé l'origine d'un certain nombre de ces affections par la mise en évidence des mutations géniques responsables [7] ;
- ainsi qu'en témoignent ces contributions initiales [1–4], la description d'un phénotype bien caractérisé est une condition nécessaire dont le respect incomplet peut introduire des biais néfastes à l'étude d'une APR [8]. Au passage, notons que les observations de Magnusson [1,2] faisaient référence à ce que l'on connaissait des rétinites pigmentaires chez l'Homme, suggérant de façon prémonitoire l'intérêt majeur d'un approche médicale comparée dans ce domaine ;
- malgré des signes physiques comparables dans une même population, l'apparition de dégénérescences rétiennes progressives plus ou moins différenciées dans la vie des chiens et leur évolution variable au sein d'une même race [2–5,8,9] doivent interroger le clinicien ;
- ces deux dernières décennies, l'identification de mutations géniques responsables d'une forme précise d'APR dans certaines races [6–8] a définitivement confirmé la coexistence de différentes affections, dont l'homogénéité ophtalmoscopique ne correspond pas à une origine génétique unique.

Ce texte n'est pas une revue formelle de l'état des connaissances sur les dégénérescences des couches externes de la rétine chez le chien. Après quelques rappels de

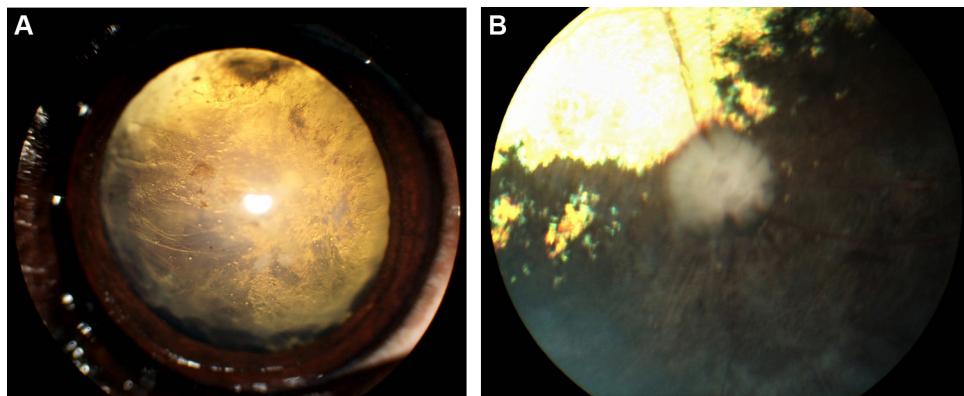


Figure 1. A. Setter Gordon âgé de 9 ans. Cataracte corticale secondaire à l’atrophie progressive de la rétine (APR). Noter la progression centripète à partir de lésions équatoriales et la mydriase liée à l’APR. B. Setter Gordon âgé de 10 ans, atrophie rétinienne généralisée (forme terminale de *rcd4-progressive retinal atrophy [PRA]*). Noter l’hyper-réflexion du tapis avec migrations pigmentaires, les lésions claires de dégénérescence de l’épithélium pigmentaire en zone sans tapis, l’atténuation (voire la disparition) de la vascularisation rétinienne, la couleur grisée et le contour pigmenté très irrégulier de la papille ; le chien est aveugle.

nomenclature, la conduite de l’examen clinique est détaillée, le choix et l’interprétation d’examens complémentaires envisagés. L’exploitation des résultats obtenus est ensuite confrontée à l’étude généalogique et/ou au diagnostic génétique : cela est plutôt aisément dans des effectifs dédiés à l’étude d’une forme d’APR [8,10], mais beaucoup moins facile dans le cadre d’investigations menées au sein de populations « tout-venant » ; l’expérience montre toutefois qu’un suivi attentif de ce type d’effectif peut être utile à la recherche clinique.

Quelques définitions

APRs : dystrophies, dysplasies, dégénérescences

La rétine comprend dix couches, dont les deux plus externes – photorécepteurs et épithélium pigmentaire – ne peuvent être dissociées physiologiquement compte tenu de leurs liens métaboliques. Le terme consacré par l’usage pour les affections héréditaires dégénératives généralisées de ces structures, le plus souvent responsables de cécité au terme de leur évolution, est atrophie progressive de la rétine (APR), ou *progressive retinal atrophy* (PRA).

Cette affection peut se manifester avant que la rétine n’ait acquis sa structure adulte définitive (processus dysplasique), ou plus souvent après (processus dystrophique). Dans les deux cas, la rétine nerveuse est l’objet d’un processus de dégénérescence, qui correspond à la perte de ses qualités morphologiques et fonctionnelles : la phase ultime de la dégénérescence est l’atrophie des éléments cellulaires dont la mort est programmée (apoptose). PRA est ajoutée à l’abréviation qui caractérise l’affection :

- soit celle du processus physiopathologique : le qualificatif dégénérescence (*degeneration*) caractérise dans une quarantaine de races la *progressive rod cone degeneration-Progressive Retinal Atrophy* (*prcd-PRA*) [11–13] pour la forme plus fréquente d’APR, qui est au plan physiopathologique une dystrophie des photorécepteurs, c’est-à-dire un défaut de métabolisme des

photorécepteurs qui se manifeste alors que la rétine a normalement atteint son stade ultime de développement. Ce type d’affection ne se manifeste au plus tôt dans la vie de l’animal qu’après l’âge de 12 à 15 mois. Dégénérescence est aussi retenue quand on veut marquer le caractère précoce ou tardif d’une dystrophie : dégénérescence rétinienne précoce chez le Chien d’élan norvégien (*early retinal degeneration [erd]*) [14] ; dégénérescence rétinienne tardive des Setter anglais, Gordon et irlandais, du Berger polonais de plaine et du Terrier tibétain (dégenèrèscence des bâtonnets et des cônes de type 4, *rod cone degeneration 4 [rcd4]*) [6,15]. Dystrophie est plutôt utilisée lorsqu’une dégénérescence des cônes est préférentiellement impliquée, avec différentes abréviations pour *cone rod dystrophy* : *CORD1* chez le Chihuahua, le Springer anglais et le Field spaniel, les Teckels nains à poil court, dur et long, l’Épagneul papillon [16–21], *CRD* du Teckel standard à poil dur [22], *crd1* du Staffordshire terrier américain et *crd2* du Pitbull terrier américain [23], *crd3* du Glen of Imaal terrier [24,25]. On parle également de dystrophie pour une affection primaire de l’épithélium pigmentaire (*retinal pigment epithelial dystrophy [rped]*) autrefois qualifiée d’atrophie centrale de la rétine, maintenant considérée comme très dépendante des conditions d’environnement dans différentes races [5,9,26,27]. La morphologie définitive des photorécepteurs rétiniens est acquise, à l’issue d’une phase de maturation, entre la cinquième et la septième semaine d’âge. On qualifie de dysplasie des photorécepteurs un défaut de développement des bâtonnets et/ou des cônes, qui se traduit par une immaturité morphologique et physiologique avec apparition de signes cliniques dès la fin de leur phase de maturation (*rod cone dysplasia [rcd]* : *rcd 1 du Setter anglais, rcd 1a du Sloughi, rcd2 du Colley, rcd3 du Corgi gallois Cardigan*) [28–32] ;

- soit celle du mode de transmission : *X-LPRA1 (X-linked PRA1)* lorsque la transmission est liée au chromosome X comme chez le Husky sibérien et le Samoyède [33–36], *Dominant PRA* lorsque la transmission se fait sur le mode dominant comme chez le Mastiff et le Bullmastiff [37,38] ;

- soit celle de la race : APR du Golden Retriever de type 1 et de type 2 (GR-PRA 1 et 2) [39,40], APR de type 1 du Basenji (*Bas-PRA1*) [41], APR du Schapendoes [42,43].

Cas « particuliers »

Lorsque la symptomatologie est très spécifique au plan fonctionnel, elle peut donner son nom à la maladie : *congenital stationary night blindness* (*csnb*) du Berger de Brie [44,45], achromatopsie du Braque allemand et du Malamute d'Alaska (*achromatopsia*) [46].

Rétinopathie est un terme qu'on pourrait (devrait) considérer comme applicable à toutes les affections de la rétine. Il est en pratique dédié aux affections multifocales. Leur déterminisme héréditaire peut être inconnu, incertain ou discuté, comme pour les rétinopathies du Lévrier Barzoï (*Borzoï's retinopathy*) [47,48], du Berger picard [49], du Border Collie [50] ; il est génétiquement identifié pour la rétinopathie multifocale canine de type 1, 2 et 3 (*canine multifocal retinopathy, cmr1, 2 et 3*) [51–54] ; la physiopathologie peut être complexe, impliquant également la choroïde chez le Chien chinois à crête (*Chinese crested dog chorioretinopathy*) [55] ; dans certains cas, tout déterminisme héréditaire peut être réfuté par certains auteurs, notamment dans la vaste entité des rétinopathies des « chiens de travail » (*working dog retinopathy*) [56].

Comment effectuer l'examen clinique ?

Rappels

Les APRs constituent un ensemble de maladies qui partagent des phénotypes communs. Elles sont majoritairement responsables d'une baisse de la vision nocturne liée à l'atteinte plus précoce et plus grave des bâtonnets avant que l'atteinte des cônes affecte la vision diurne et qu'un déficit majeur, quelles que soient les conditions d'éclairage, s'installe. Le terme ultime de cette évolution est la cécité induite par l'atrophie rétinienne.

On peut subdiviser l'ensemble des APRs en fonction de leur âge d'apparition et de leur vitesse d'évolution : des formes dysplasiques seront responsables de déficit précoce en vision nocturne puis de cécité chez de jeunes adultes ; des formes dystrophiques affecteront des adultes, parfois d'âge mûr et la cécité nocturne, dans ce cas, ne sera initialement repérable que chez des sujets d'âge compris entre 3 et 5 ans [5,9]. Plus l'apparition des signes cliniques est tardive, plus lente sera la progression des symptômes (Fig. 2A–C).

La plupart des formes d'APRs génétiquement identifiées sont transmises dans l'espèce canine sur le mode autosomique récessif (Tableaux 1 et 2) à deux exceptions près :

- APR récessive liée au chromosome X chez le Husky sibérien et le Samoyède (*X-LPRA1*, délétion du gène *RPGR*) [34,35] ; *nb* : chez le Braque de Weimar, une large délétion du même gène *RPGR*, différente de la précédente, a été identifiée comme mutation de novo [57,58] ;
- APR autosomique dominante (*Dominant PRA*) chez le Mastiff et le Bullmastiff (mutation non-sens du gène *Rho*) [37,38].

En règle générale, les APRs affectent d'abord le système des bâtonnets, puis celui des cônes [8–10]. Certaines dystrophies affectent préférentiellement le système des cônes (*cone rod dystrophy*) chez le Chihuahua, le Springer anglais et le Field spaniel ; les Teckels nains à poil court, dur et long ; l'Épagneul papillon (*CORD1*) [16–21], le Teckel standard à poil dur (*CRD*) [22], le Staffordshire terrier américain et le Pitbull américain (*crd1* et *crd2*) [23], le Glen of Imaal Terrier (*crd3*) [24,25]. Une seule dégénérescence précoce exclusive des cônes (*cone degeneration*) est actuellement caractérisée dans 6 races, liée à différentes mutations du gène *cyclic nucleotid gated channel β 3 (CNGB3)*, les signes allant d'une simple photophobie (Braque allemand, mutation non-sens) à la cécité de jour (Malamute d'Alaska, grande délétion exonique responsable de l'achromatopsie) [46].

Objectiver simplement le déficit visuel du chien

Nous avons évoqué le déficit de vision nocturne comme élément de suspicion dans la majorité des APRs : soumettre un animal suspect à un parcours d'obstacles en milieu inconnu, en ambiance assombrie puis éclairée est un temps essentiel du diagnostic clinique dans la plupart des formes d'APR [60]. Il existe des situations où la cécité nocturne n'est pas identifiable : l'achromatopsie du Malamute d'Alaska se manifeste par une cécité diurne précoce, la vision nocturne n'est jamais affectée [5,46] ; lors de dystrophie de l'épithélium pigmentaire, la vision est améliorée en milieu modérément éclairé, et une vision centrale subsiste plusieurs années compte tenu de l'atteinte tardive des photorécepteurs, permettant même à un stade évolué le repérage d'objets lointains en mouvement alors que les obstacles fixes rapprochés ne sont pas évités, notamment en ambiance très éclairée [59]. Les formes débutantes de rétinopathies focales, notamment chez le Berger de Picardie [49], le Border Collie [50], le Lévrier Barzoï [60], ne s'accompagnent pas de déficit visuel, et leur évolution est variable selon les sujets ; lors de choriorétinopathie du Chien chinois à crête, la vision est assez souvent conservée chez des sujets d'âge mûr [55]. Le parcours d'obstacle en milieu inconnu en ambiances éclairée et assombrie, interprété en fonction d'une connaissance raciale fonctionnelle des différentes formes d'APR, demeure indispensable pour apprécier les capacités visuelles d'un chien suspect.

Le clignement à la menace peut fournir des « faux positifs APR » (chiens normaux particulièrement stoïques qui ne clignent pas, rares mais qui existent) et des « faux négatifs APR » (chiens à vision centrale résiduelle qui suivent le mouvement de la main) [59] ; le test de la boule de coton, quoique de réponse variable d'un animal à l'autre, peut limiter ce caractère aléatoire.

Le réflexe photomoteur pupillaire, sous-cortical, est adapté à la détection de lésions sur les voies de la vision. Il n'est ni sensible ni spécifique pour tester le fonctionnement rétinien : en effet, il peut persister même à des stades avancés d'APR [9,10,59]. Cependant, notre expérience fait majoritairement état de réponses ralenties, incomplètes avec une instabilité du myosis si on maintient la stimulation lumineuse.

Tableau 1 Formes d'APR et mutation impliquées dans les races canines.

Formes d'APR et mode de transmission	Races concernées	Gène défectueux
Achromatopsie de type 1 AR	Berger australien, Berger australien toy, Berger australien miniature ou Berger américain nain, Braque allemand, Husky sibérien, Malamute d'Alaska	CNGB3 [46,59,68]
Achromatopsie de type 2 AR	Retriever du Labrador et Labradoodle/Cobberdog australien, Berger allemand (mutation différente du Labrador)	GNGA3 ^a
Achromatopsie/cécité de jour AR	Caniche standard (Day Blindness/Retinal Degeneration [DB/RD] test)	^b
Atrophie progressive de la rétine du Berger des Shetland (CNGA1-PRA) AR	Berger des Shetland	GNGA01 ^c
Atrophie progressive de la rétine du Spitz des Wisigoths (MERTK-PRA) AR	Spitz des Wisigoths (Swedish Vallhund)	MERTK ^{d,e}
Atrophie progressive de la rétine de mode dominant (Dominant PRA) AD	Bullmastiff, Mastiff	Rho [38,105–107]
Atrophie progressive de la rétine de type 1 du Basenji (Bas_PRA1) AR	Basenji	SAG [41]
Atrophie progressive de la rétine de type 1 du Golden Retriever (GR-PRA1) AR	Golden Retriever, Lhassa apso, Schnauzer nain	SCL4A3 [39]
Atrophie progressive de la rétine de type 2 du Golden Retriever (GR-PRA2) AR	Golden Retriever, Retriever du Labrador	TTC8 [40]
Atrophie progressive de la rétine de type 1 du Petit lévrier italien (IG-PRA1) AR	Petit lévrier italien	^{f,g}
Atrophie progressive de la rétine de type 3 (PRA3) AR	Épagneul tibétain, Terrier tibétain	FAM161A ^h
Atrophie progressive de la rétine de type 4 (PRA4) AR	Lhassa apso	IMPG2 ⁱ
Atrophie progressive de la rétine de l'Épagneul nain continental (Papillon-PRA1) AR	Épagneuls papillon et phalène	CNGB1 [115–117]
Atrophie progressive de la rétine généralisée (gPRA) AR	Schapendoes	CCDC66 [42,43]
Atrophie progressive de la rétine du Puli (i) et du Schnauzer géant (j)	Puli (i) et Schnauzer géant (j)	BBS4 ^j , NECAP1 ^k
Atrophie progressive de la rétine liée au chromosome X (X-LPRA)	Husky sibérien, Samoyède ; Braque de Weimar	
Cécité congénitale stationnaire nocturne (csnb) AR	Berger de Brie	
Cécité diurne (Day blindness/Retinal degeneration)	Beagle	
Dégénérescence progressive des bâtonnets et des cônes (prcd-PRA ⁿ) AR ⁿ	Caniche moyen, Goldendoodle, Labradoodle/Goldendoodle cross Berger américain nain (« miniature ») ou Berger australien nain, Berger anglais (Colley de ferme), Berger australien, Berger de Laponie, Biewer Terrier (Yorkshire Terrier allemand), Bolonka Zwetna (Bichon bigarré), Bouvier australien, Bouvier australien à queue courte, Bouvier d'Entlebuch, Caniche moyen, Caniche nain, Caniche toy, Chien d'ours de Carélie, Chien chinois à crête, Chien d'élan norvégien, Chien d'eau espagnol, Chien d'eau portugais, Chien esquimaux américains, Chien finnois de Laponie, Chien suédois de Laponie, Cobberdog australien, Cockapoo, Cocker Spaniel américain, Cocker Spaniel anglais, Coton de Tuléar, Field Spaniel, Finnish Lapphund, Golden Retriever, Kuvasz, Labradoodle, Malipoo, Markiesje, Retriever de la baie de Chesapeake, Retriever de la Nouvelle-Écosse, Retriever du Labrador, Schipperke, Schnauzer géant, Spitz allemand, Terrier à poil soyeux, Yorkshire Terrier Chien d'élan norvégien	RPGR [33–36,57,58] RPE65 [44,45,85–92] LRIT3 ^l ^m PRCD [11–13,77,94,114]
Dégénérescence rétinienne précoce (erd-PRA) AR		STK38L [15]

Tableau 1 (Continued)

Formes d'APR et mode de transmission	Races concernées	Gène défectueux
Dégénérescence rétinienne précoce (erd-PRA) AR	Chien d'eau espagnol	PDE6B [120]
Dégénérescence tardive des bâtonnets et des cônes de type 4 (rcd4-PRA) AR	Berger polonais de plaine, Bouvier australien, Caniche standard (<i>par opposition au Caniche cordé</i>), Setter anglais, Setter de Llewellyn, Setter Gordon, Setter irlandais, Petit Munsterlander, Terrier tibétain	C2Orf71 [6]
Dysplasie des bâtonnets et des cônes de type 1 (rcd1-PRA) AR	Setter irlandais	PDE6B [28,29,84]
Dysplasie des bâtonnets et des cônes de type 1A (rcd1A-PRA) AR	Sloughi	PDE6B [30]
Dysplasie des bâtonnets et des cônes de type 2 (rcd2-PRA) AR	Colley à poil long et à poil court	RD3 [31,104]
Dysplasie des bâtonnets et des cônes de type 3 (rcd3-PRA) AR	Corgi gallois Pembroke et Cardigan	PDE6A [32]
Dysplasie des photorécepteurs (type A/Type B PRA) AR	Schnauzer nain : voir paragraphe « Bons tests, mauvais tests ? »	[121–125]
Dystrophie des cônes et des bâtonnets (<i>CORD1, crd4</i>) AR	Beagle, Bulldog anglais, Carlin, Chihuahua, Clumber spaniel, Cocker spaniel anglais, Épagneul nain continental Papillon, Épagneul français, Field spaniel, Labradoodle, Retriever à poil bouclé, Retriever du Labrador, Springer spaniel anglais, Teckels nain et standard à poil dur, à poil long et à poil ras	RPGRIP1 [16–21]
Dystrophie des cônes et des bâtonnets (CRD) AR	Teckel à poil dur nain et standard, Teckel à poil ras	NPHP4 [22]
Dystrophie des cônes et des bâtonnets de type 1 (crd1) AR	Pitbull Terrier américain, Staffordshire Terrier américain	PDE6B [23]
Dystrophie des cônes et des bâtonnets de type 2 (crd2) AR	Pitbull Terrier américain	IQCB1 [23]
Dystrophie des cônes et des bâtonnets de type 3 (crd3) AR	Glen of Imaal Terrier	ADAM9 [24,25]
Rétinopathie multifocale canine de type 1 (<i>cmr1</i>) AR	Berger américain nain, Berger américain nain (« miniature ») ou Berger australien nain, Berger australien, Berger australien toy, Boerboel, Bullmastiff, Bouledogue français, Bulldog américain, Bulldog anglais, Cane Corso, Chien de montagne des Pyrénées, Dogue de Bordeaux, Mastiff, Perro de Presa Canario	BEST1 (VMD2) [51,52,54]
Rétinopathie multifocale canine de type 2 (<i>cmr2</i>) AR	Coton de Tuléar	BEST1 (VMD2) [52]
Rétinopathie multifocale canine de type 3 (<i>cmr3</i>) AR	Berger de Laponie	BEST1 (VMD2) [53]

APR : atrophie progressive de la rétine ; AR : autosomique récessif ; AD : autosomique dominant.

^a Wiik AC, Ropstad EO, Ekestens B, Karlstam L, Wade CM, Lingaa F. Progressive retinal atrophy in Shetland sheepdog is associated with a mutation in the CNGA1 gene. Anim Genet 2015;46:515–21.

^b Source Optigen non publiée : <http://www.optigen.com/>, Day Blindness/Retinal Degeneration DB/RD Test Description from the OptiGen website, written by Dr. Gustavo Aguirre.

^c Tanaka N, Dutrow EV, Miyadera K, Delemotte L, MacDermaid CM, Reinstein SL, et al. Canine CNGA3 gene mutations provide novel insights into human achromatopsia-associated channelopathies and treatment. PLoS One 2015;10:e0138943.

^d Cooper AE, Ahonen S, Rowlan JS, Duncan A, Seppälä EH, Vanhapelto P, et al. A novel form of progressive retinal atrophy in Swedish Vallhund Dogs. PLoS One 2014;9(9):e106610. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0106610>.

^e Everson R, Pettitt L, Forman OP, Dower-Tylee O, McLaughlin B, Ahonen S, et al. An intronic LINE-1 insertion in MERTK is strongly associated with retinopathy in Swedish Vallhund dogs. PLoS One 2017;12(8):e0183021. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0183021>.

^f Goldstein O, Pearce-Kelling SE, Acland GM. Adult onset autosomal recessive hereditary retinal degeneration in Italian Greyhound dogs. Inv Ophthalmol Vis Sci 2011;52:4351.

^g UC Davis Veterinary Genetics Laboratory, susceptibility to Progressive Retinal Atrophy (PRA) in Italian Greyhounds: “Mutations in 5 loci are associated with susceptibility to 90% of the PRA in Italian Greyhounds”.

^h Downs LM, Mellersh CS. An Intronic SINE insertion in FAM161A that causes exon-skipping is associated with progressive retinal atrophy in Tibetan Spaniels and Tibetan Terriers. PLoS One 2014;9:e93990.

ⁱ Hitti-Malin RJ, Burmeister LM, Ricketts SL, Lewis TW, Pettitt L, Boursnell M, et al. A LINE-1 insertion situated in the promoter of IMPG2 is associated with autosomal recessive progressive retinal atrophy in Lhasa Apso dogs. BMC Genet 2020;21:100. <https://doi.org/10.1186/s12863-020-00911-w>.

^j Chew T, Haase B, Bathgate R, Willet CE, Kaukonen MK, Lohi TH, et al. A coding variant in the gene Bardet–Biedl Syndrome 4 (BBS4) is associated with a novel form of canine progressive retinal atrophy. 2017;7(7):2327-2335. <https://doi.org/10.1534/g3.117.043109>.

^k Hitti RJ, Oliver JA, Schofield EC, Bauer A, Kaukonen M, Forman OP, et al. Whole genome sequencing of giant Schnauzer dogs with progressive retinal atrophy establishes NECAP1 as a novel candidate gene for retinal degeneration. Genes 2019;10(5):385. <https://doi.org/10.3390/genes10050385>.

^l Das RG, Becker D, Jagannathan V, Goldstein O, Santana E, Carlin K, et al. Genome-wide association study and whole-genome sequencing identify a deletion in LRIT3 associated with canine congenital stationary night blindness. Sci Rep;9:14166. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-50573-7>. [PMID 31578364]

^m Source Optigen non publiée : <http://www.optigen.com/>.

ⁿ Quelques races supplémentaires pour lesquelles certains laboratoires valident le test pourraient être citées, elles ne se trouvent pas ici faute d'informations cliniques suffisantes des auteurs sur ces races.

Tableau 2 Éléments diagnostiques de quelques APR chez le chien.

Race	Structure atteinte	Mode de transmission	Dénomination	Âge de diagnostic (ophtalmoscope)	Âge de diagnostic (ERG)
Berger de Brie	EP et PR	AR	<i>csnb</i> , dystrophie rétinienne <i>rped</i> , CPRA	4–6 ans > 18 mois	5 semaines Néant
Berger de Brie	EP	AR	<i>prcd-PRA</i>	3–5 ans	9 mois–2 ans
Caniches nain et toy	PR	AR	<i>prcd-PRA</i>	3–5 ans	1,5 an
Chien d'eau portugais	PR	AR	<i>prcd-PRA</i>	2,5–3 ans	9 mois
Cocker américain	PR	AR	<i>prcd-PRA</i>	3–8 ans	2–3 ans
Cocker anglais	PR	AR	<i>prcd-PRA</i>	16 semaines	6 semaines
Colley		AR	<i>rcd 2</i>	9 mois–1 an	5 semaines
Chien d'élan norvégien	PR	AR	<i>erd</i>	13 mois–5 ans	9 mois–1,5 an
Épagneuls papillon et phalène	PR	AR	Papillon-PRA1	3–5 ans	1,5 an
Épagneul du Tibet	PR	AR	PRA3	2 ans	1 an
Husky sibérien	PR	Lié à l'X	<i>XL-PRA</i>	Néant, angiographie, cécité diurne à 16 semaines	6 semaines
Malamute d'Alaska	PR	AR	Achromatopsie, <i>cd</i>		
Retriever du Labrador	PR	AR	<i>prcd-PRA</i>	3–6 ans	1,5 an
Retriever du Labrador	EP	AD pi (?)	<i>rped</i>	> 18 mois	Néant
Schnauzer nain	PR	AR	<i>rcd</i> (< PRA type A >)	1–1,5 an	6 semaines
Setter irlandais	PR	AR	<i>rcd 1</i>	16 semaines	6 semaines
Teckel à poil dur	PR	AR	PRA (tardive)	4–7 ans	2 ans
Teckel nain et standard	PR	AR	<i>CORD1</i> , <i>crd4-PRA</i>	6 mois	4 mois
Terrier du Tibet	PR	AR	PRA3	1–1,5 an	10 mois

APR : atrophie progressive de la rétine ; AD pi : autosomique dominant à pénétrance incomplète ; AR : autosomique récessif ; EP : épithélium pigmentaire ; PR : photorécepteurs ; *csnb* : *congenital stationary night blindness* ; *prcd-PRA* : *progressive rod cone degeneration-progressive retinal atrophy* ; *erd* : *early retinal degeneration* ; *rped* : *retinal pigment epithelial dystrophy* ; *rcd* : *rod cone degeneration*.

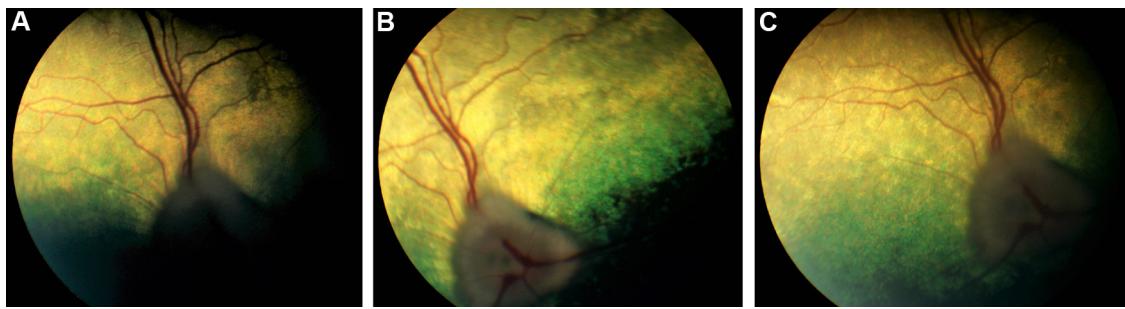


Figure 2. Retriever du Labrador, APR, œil droit. A. Vision conservée, âge : 8 ans. Granularité périphérique hétérogène du tapis, calibre vasculaire subnormal. B. Vision conservée, âge : 9 ans. Granularité hétérogène du tapis augmentée, calibre artériolaire atténué. C. Vision conservée, âge : 11 ans. Granularité du tapis diffuse, généralisée ; calibre artériolaire atténué identique.

Enfin, il faut écouter et interroger les propriétaires avec attention : certains auront remarqué la mydriase, l'aspect brillant/phosphorescent des yeux dans l'obscurité, et parfois l'hésitation au déplacement manifestée par leur chien en ambiance assombrie. Certains décriront de bonne foi une perte de vision subite, et on découvrira en les interrogeant qu'ils viennent de changer le chien d'environnement, ayant réalisé à leur insu un test du parcours d'obstacles en milieu inconnu alors que l'APR est évoluée : il ne sera pas toujours facile de les convaincre de leur méprise, et de les persuader que la cécité d'installation progressive avait permis à leurs chiens de s'habituer à une baisse de vision graduelle dans des environnements qu'il connaissaient parfaitement.

Que faut-il rechercher ? Comment ? Pourquoi ?

En ophtalmoscopie

Nous effectuons l'examen du fond d'œil en ophtalmoscopie indirecte binoculaire à l'aide d'une lentille 30δ puis d'une lentille 20δ selon besoins, l'intensité de l'éclairage étant adaptée à la présence de l'hyper-réflexion diffuse possible du tapis. Les modifications de la zone du tapis sont le plus souvent bilatérales et symétriques. Elles sont liées à l'amincissement de la couche des photorécepteurs qui augmente la réflexion de l'éclairage incident par le tapis [9,59]. Cependant, avant l'hyper-réflexion diffuse ne s'installe, on constate :

- une granularité de la zone du tapis qui de développe à partir de la périphérie du fond d'œil (Fig. 2A–C) ;
- et/ou une bande horizontale de réflexion modifiée, parallèle à la limite ventrale zone du tapis-zone sans tapis, notamment pour prcd-PRA : cette bande, d'abord étroite, a une couleur grisâtre, puis elle s'élargit et devient de plus en plus réfléchissante avec la progression des lésions dégénératives des photorécepteurs (Fig. 3) [9,59].

Cette évolution peut être différente, notamment :

- chez les lévriers Greyhound et Whippet (APR présumée autosomique récessive) où le stade précoce se caractérise par une hyper-réflexion supra/para-papillaire qui envahit toute la zone du tapis vers l'âge de 5 ans, quand s'installe la cécité nocturne (Fig. 4) [5,61,62] ;
- chez le Mastiff, race à surface de tapis importante, où la forme dominante d'APR est caractérisée par une hyper-réflexion qui s'installe initialement en région centrale

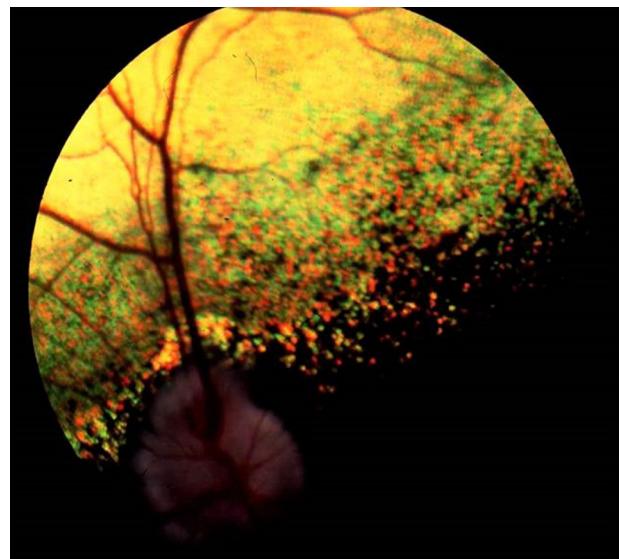


Figure 3. Cocker américain âgé de 6,5 ans, *progressive rod cone degeneration-progressive retinal atrophy (prcd-PRA)*. La lésion hyper-réfléchissante horizontale au contact de la zone sans tapis est limitée dorsalement par une bande de granularité augmentée de la ZT, réalisant l'aspect typique majoritairement observé dans la race chez des chiens de 3 à 5 ans ; le calibre vasculaire est normal ; la vision nocturne est déficiente.

- péri-papillaire puis se développe plus lentement en zone périphérique du fond d'œil [9] ;
- chez le Chien chinois à crête, où des taches pigmentées, dont certaines – typiques – à centre clair, apparaissent en périphérie du fond d'œil, qu'elles envahissent progressivement chez des chiens âgés de 3 à 8 ans ; plus les taches sont nombreuses, plus leur pourtour devient hypo-réfléchissant (Fig. 5) [55] ;
- dans les races affectées de dystrophie de l'épithélium pigmentaire (Berger de Brie, Border Collie, Cocker anglais, Retrievers Golden et du Labrador, Terriers...), les lésions, moins symétriques, se présentent comme des inclusions de lipopigment brun-grisâtre en mottes, plutôt périphériques et temporales au départ, qui envahissent progressivement la totalité du fond d'œil et deviennent coalescentes (Fig. 6) ; l'hyper-réflexion n'est notée qu'à ces stades évolués [5,9,59].

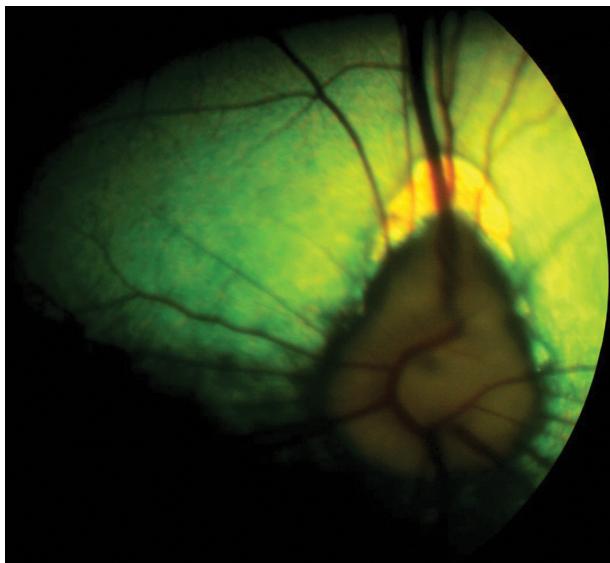


Figure 4. Lévrier Whippet âgé de 5 ans, atrophie rétinienne débutante. Seule une hyper-réflexion supra-papillaire qui progressera de façon centrifuge, typique dans cette race, est présente ; le chien ne présente pas de déficit visuel à ce stade.

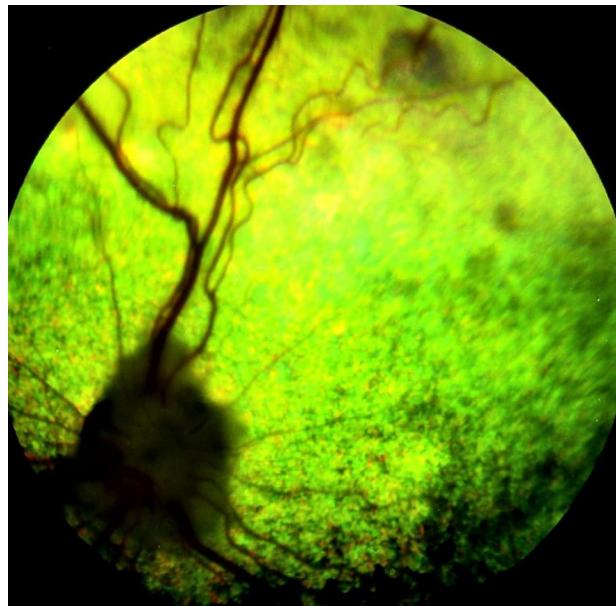


Figure 6. Retriever du Labrador âgé de 3 ans, dystrophie de l'épithélium pigmentaire (*retinal pigment epithelium dystrophy [rped]*), œil gauche. Noter en phase débutante la présence de mottes pigmentées brunâtres lipofusciniques en zone temporelle du tapis ; la vision est normale.

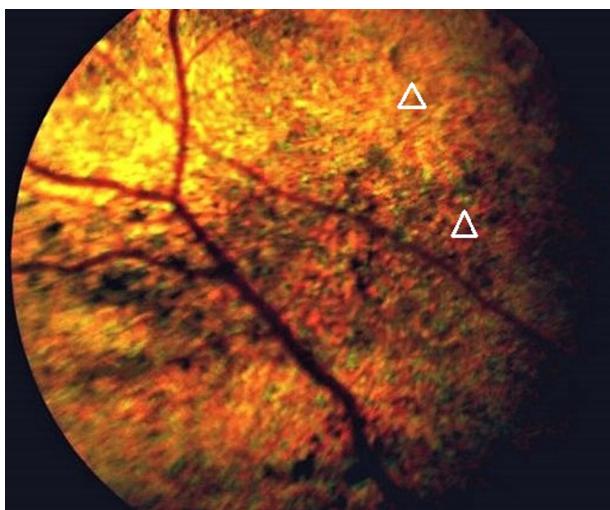


Figure 5. Chien chinois à crête âgé de 7 ans, choriorétinopathie pigmentaire. Taches pigmentées en périphérie du fond d'œil, dont certaines ont un aspect typique (« *pimple-like* ») avec centre clair (flèches), et correspondent à une hyperplasie focale de l'épithélium pigmentaire ; ce chien était voyant.

Les particularités concernant les rétinopathies multifocales seront présentées au paragraphe consacré à l'approche généalogique/génétique.

Pour ce qui concerne la zone sans tapis, les signes d'amincissement de la neurorétine sont moins faciles à reconnaître : cela complique un peu le diagnostic ophtalmoscopique précoce chez les races naines, où l'on n'observe souvent qu'un tapis de taille réduite, et dans certaines autres races (Schnauzer, Teckel à poil dur). Les lésions de la zone sans tapis ont pu être décrites comme ayant un aspect « pavé » [59], en liaison avec le développement de zones dépigmentées grossièrement polygonales, associées le plus souvent à des migrations pigmentaires, liées

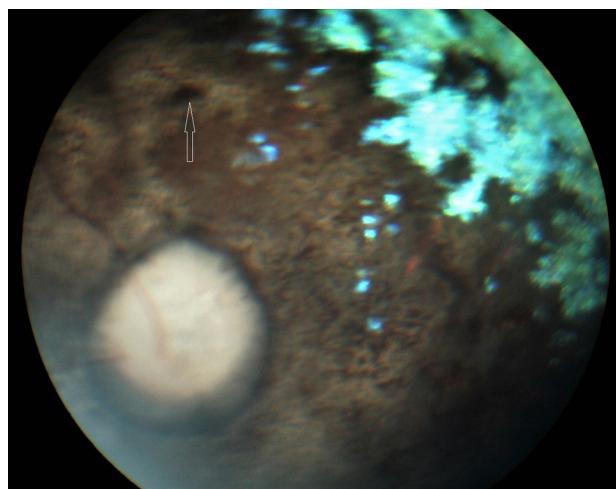


Figure 7. Teckel standard à poil dur âgé de 8 ans, atrophie rétinienne évoluée. Noter les plages polygonales décolorées de la zone sans tapis et la migration pigmentaire au centre de l'une d'elles (flèche), la quasi-disparition des vaisseaux et la pâleur papillaire.

à l'hypertrophie des cellules (Fig. 7). La coalescence des lésions et l'atrophie complète de l'épithélium pigmentaire démasquent la vascularisation choroidienne dans les formes terminales (Fig. 8).

À l'amincissement rétinien est associée une diminution du calibre vasculaire (Fig. 1B, 7, 8), initialement artériaire, qui débute discrètement en périphérie du fond d'œil puis se généralise. Elle se traduit aux stades terminaux par une diminution du nombre puis une disparition des vaisseaux sanguins (présence de fantômes de vaisseaux au centre du fond d'œil) : ces phénomènes seraient en rapport avec l'amincissement rétinien, par mise au contact

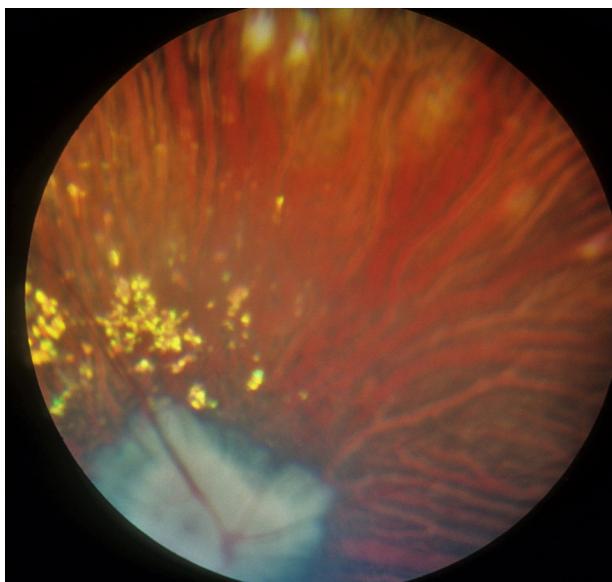


Figure 8. Caniche nain âgé de 8 ans, *progressive rod cone degeneration-progressive retinal atrophy (prcd-PRA)*, stade terminal. La vascularisation choroïdienne (vascularisation dense, rectiligne, radiaire) est démasquée par l'atrophie de l'épithélium pigmentaire ; la veinule rétinienne dorsale très amincie est encore visible, la papille est pâle et ses bords sont irréguliers.

de la couche vasculaire choroïdienne des artéries et veines rétiennes, responsable d'une vasoconstriction par augmentation de la pression intra-rétinienne en oxygène [63]. Le calibre vasculaire doit être observé en se rappelant que la vascularisation du fond d'œil chez le chien présente des variations individuelles, interraciales notamment, considérables : les chiens de petite race ont un réseau vasculaire de plus faible calibre et moins étendu que les grandes, les chiens âgés ont souvent un calibre vasculaire qui pourrait apparaître atténué [59] (observations des auteurs). Avant de prendre en compte une diminution de calibre vasculaire, il convient de bien observer les autres structures du fond d'œil pour savoir si leur aspect est évocateur d'APR, cette atténuation restant par ailleurs une information de premier ordre lorsque le fond d'œil n'est pas pigmenté (Fig. 9A et B).

Enfin, la dégénérescence axonale des cellules ganglionnaires se traduit, en fin d'évolution, par un aplatissement périphérique de la papille et une modification de sa couleur qui devient pâle (Fig. 9B) ou gris -ardoisé (Fig. 9A) ; les vaisseaux du cercle vasculaire papillaire diminuent de calibre (Fig. 8 et 9A) au point que le disque optique apparaît avasculaire dans les formes évoluées (Fig. 1B et 9B) [9,59].

En biomicroscopie

La cataracte est une complication fréquente et classique des stades évolués d'APR, notamment de *prcd-PRCD*, mais aussi d'autres formes (Fig. 1A) [5,9,59,62]. Elle est corticale postérieure au départ et la vacuolisation radiaire caractéristique du cortex progresse rapidement vers une opacification lenticulaire complète. On pense qu'elle est liée à la libération, à partir des lipides membranaires des articles externes des photorécepteurs, d'acide docosahexanoïque auto-oxydé en aldéhyde et radicaux lipidiques connus comme responsables de cataractogénèse [64]. De ce fait, l'examen au biomicroscope ($\times 10$) après dilatation pupillaire médicamenteuse (Tropicamide collyre, Mydriaticum® unidoses à 2 mg/0,4 mL) est indiqué, notamment pour rechercher les lésions corticales vacuolaires équatoriales initiales (Fig. 10).

Dans le même temps, l'observation du vitré antérieur au biomicroscope ($\times 10$, fente moyenne) révèle fréquemment, pour peu que les lésions rétiennes soient assez avancées, une dégénérescence corticale qui se manifeste par un aspect hétérogène et la présence de condensats vitréens mobiles plutôt fibrillaires (observations personnelles). Chez le Chien chinois à crête, notre expérience est que la choriorétinopathie peut s'accompagner d'une dégénérescence vitréenne, avec prolapsus vitréen en chambre antérieure, identifiable au biomicroscope, et un cristallin en place chez des sujets génétiquement indemnes de prédisposition à la luxation de ce dernier.

Interpréter l'examen oculaire

Cette confrontation de l'évaluation simple du déficit visuel à l'examen du fond d'œil est importante.

Lors d'atteinte primaire des photorécepteurs, l'examen du fond d'œil est modifié lorsqu'un déficit visuel est constaté ; si la dégénérescence des bâtonnets et cônes

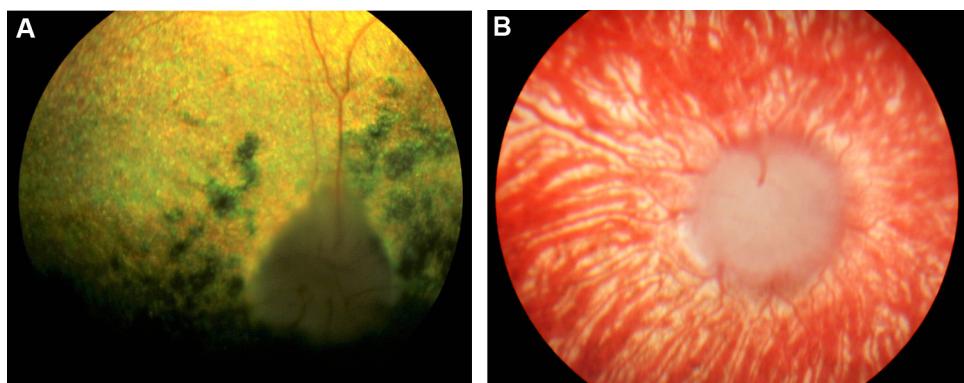


Figure 9. A et B. Border Collie mâle âgé de 5 ans, atrophie rétinienne généralisée. Lésions évoluées, avec migrations pigmentaires ventrales dans la zone du tapis du fond d'œil droit (A), moins évidentes à gauche où seules la diminution du calibre des vaisseaux rétiniens et la pâleur papillaire sont indicatrices sur un fond d'œil dépourvu de tapis et de pigmentation (B).

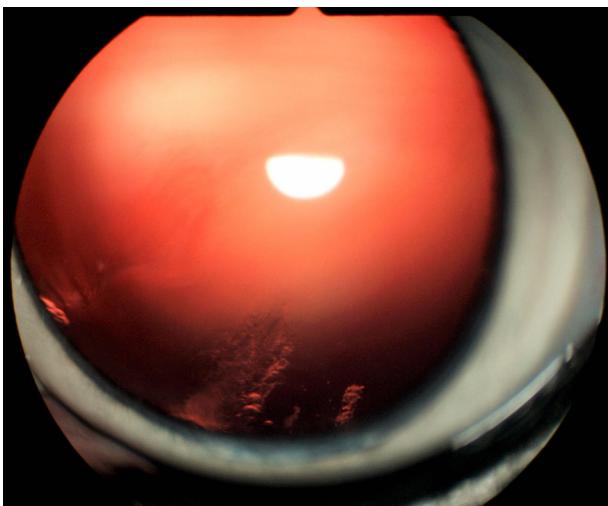


Figure 10. Chien de la Fig. 9B. Lésions initiales de cataracte secondaire l'atrophie progressive de la rétine (APR). Noter l'aspect vacuolaire, la position corticale équatoriale et la direction radiaire typiques.

est d'expression tardive, des lésions discrètes minimes mais spécifiques du fond d'œil peuvent permettre d'établir un diagnostic de suspicion alors qu'aucune modification du comportement visuel n'est constatée. Lors de dégénérescences primaires dysplasiques ou dystrophiques des photorécepteurs, les lésions du fond d'œil sont bilatérales, symétriques, apparaissent à un âge déterminé en fonction de la race et de la maladie [5,9,59,61], mais leur évolution (âge d'apparition et progression) peut être atypique chez certains sujets (Fig. 2A–C). Pour une même maladie (*prcd-PRA*), les âges où le diagnostic ophtalmoscopique est possible peuvent varier selon les effectifs à partir desquels ils sont établis : aux États-Unis, l'apparition des signes ophthalmoscopiques chez le Cocker anglais est décrite sur la côte Est par Aguirre entre 8 et 12 ans d'âge [8], au Texas par Millichamp entre 2 et 4 ans [59] ; nous les observons dès 3 ans dans l'effectif français, comme au Royaume-Uni [65] ; de même, pour le Retriever du Labrador, c'est entre 4 et 6 ans que les modifications du fond d'œil sont rapportées aux États-Unis par Aguirre [8] et en Suède par Garmer [66] alors que, chez les chiens atteints de l'effectif français que nous avons examinés, elles s'installent entre 1,5 et 3 ans pour 42 % et entre 5 et 6 ans pour 58 % d'entre eux [5] ; ces deux « formes » sont confirmées dans l'effectif nord-américain par Rubin [61].

Lors de dystrophie de l'épithélium pigmentaire, les signes ophthalmoscopiques apparaissent vers 18 mois-2 ans d'âge (Fig. 6), avant les signes fonctionnels, souvent indétectables avant 4–5 ans d'âge [59].

Les lésions des rétinopathies multifocales sont généralement découvertes sans même qu'une baisse de vision ne soit repérée (Fig. 11). Aussi bien pour la dystrophie de l'épithélium pigmentaire chez les Spaniels et un certain nombre de races de chiens de berger, que pour les rétinopathies multifocales du Coton de Tuléar, du Mastiff et du Bullmastiff, du Berger de Picardie, du Border Collie, du Chien-loup tchécoslovaque et du Lévrier Barzoï, l'atteinte du fond d'œil non seulement n'est pas toujours symétrique (parfois même unilatérale au départ), mais l'aspect et la

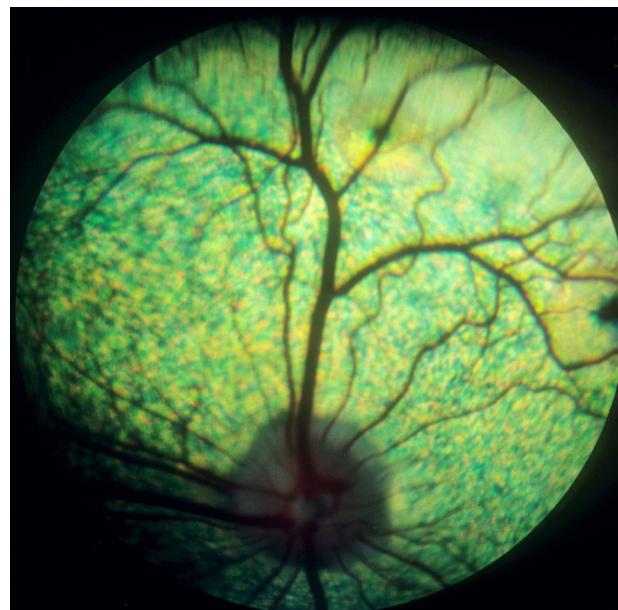


Figure 11. Lévrier Barzoï mâle âgé de 4 ans, rétinopathie focale, œil gauche. Lésions focales, bilatérales, centrées sur une zone pigmentée, intéressant le tapis périphérique ; la vision est normale.

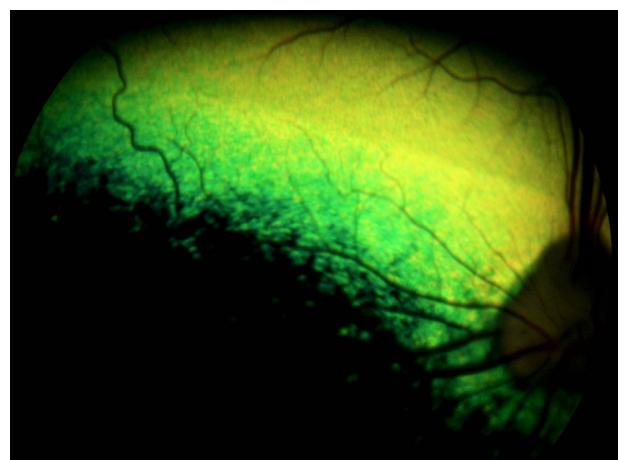


Figure 12. Malamute d'Alaska âgé de 3 ans, achromatopsie, œil droit. Noter le fond d'œil supra-papillaire temporal un peu plus réfléchissant (cela peut correspondre à la ligne de pénétration des artères ciliaires postérieures courtes) et une ligne grisâtre horizontale supra-papillaire inhabituelle dans ce cas ; seule la vision diurne est déficiente.

vitesse d'évolution des lésions sont variables selon les races, voire pour une même race, où d'un œil à l'autre pour le même chien.

Le déficit visuel précoce lié à l'achromatopsie chez le Malamute d'Alaska ne s'accompagne pas de lésions du fond d'œil [67,68] (Fig. 12), la cécité stationnaire nocturne congénitale du Berger de Brie chez le chiot non plus, alors que des taches grisâtres deviennent visibles en zone du tapis après 3 ans d'âge [9].

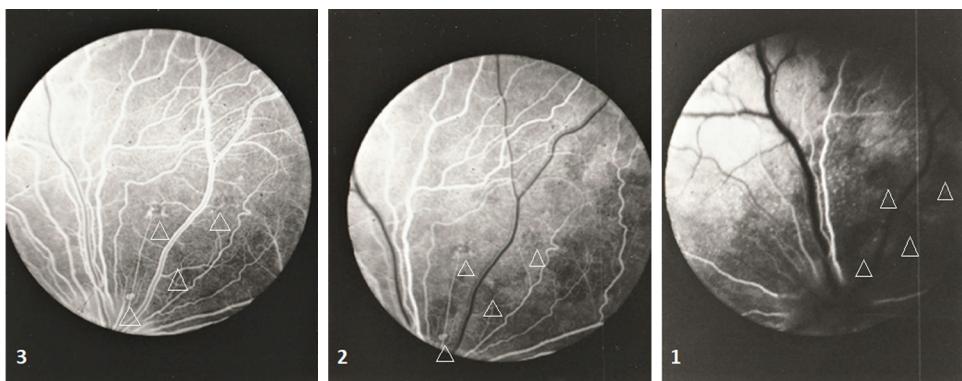


Figure 13. Lévrier Barzoï mâle âgé de 2 ans, angiographie en fluorescence (AF), lésions focales indiquées par des têtes de flèche. Au temps artériel (1), les lésions sont hypofluorescentes ; au temps veineux laminaire (2), elles le restent et l'atrophie de l'épithélium pigmentaire se manifeste par une hyperfluorescence périphérique qui augmente au temps veineux tardif (3).

Quels examens complémentaires choisir, quand et pourquoi les mettre en œuvre ?

L'angiographie en fluorescence (AF)

L'AF est un examen complémentaire précieux en ophtalmologie humaine lors de rétinite pigmentaire débutante. L'atrophie de l'épithélium pigmentaire qui s'installe au cours de la maladie se manifeste par une hyperfluorescence diffuse précoce qui devient plus importante au cours de l'angiogramme, et parfois par une atrophie de la choriocapillaire [69]. On retrouve ces modifications de l'angiogramme chez le chien [70], mais la technique n'a pas connu en ophtalmologie vétérinaire le même développement qu'en médecine humaine. Dans les races où le phénotype n'est pas absolument défini, notamment dans les rétinopathies multifocales, on doit se poser la question du diagnostic différentiel avec des foyers de choriorétinite cicatricielle et cet examen conserve toute sa valeur, car il permet d'apprécier l'état de la barrière hémato-rétinienne, ce qui est essentiel pour localiser l'atteinte initiale à la rétine (Lévrier Barzoï, Fig. 13). Nous avons toujours pu le pratiquer, à de rares exceptions près, sur des chiens vigilents en utilisant un rétinographe Kowa RC2 portable équipé de filtres d'excitation bleu et d'arrêt jaune adaptés. Enfin, l'AF est l'examen complémentaire simple de choix lorsqu'on hésite sur la caractérisation ophtalmoscopique d'une dystrophie de l'épithélium pigmentaire : dès le temps choroïdien, les taches pigmentées en zone du tapis sont hypofluorescentes et le restent pendant tout l'angiogramme (masquage intra-rétinien) [5].

La tomographie en cohérence optique (*optical coherence tomography* [OCT])

L'OCT reste à ce jour moins systématiquement utilisée en ophtalmologie vétérinaire qu'en ophtalmologie humaine, où elle est mise en œuvre pour apprécier l'amincissement rétinien et les lésions d'œdème cystoïde de la macula [69]. Elle connaît cependant un essor notable en ophtalmologie vétérinaire [71]. L'amincissement rétinien consécutif à l'APR chez le chien est mis en évidence exactement comme chez l'Homme. L'OCT permet de reconnaître des lésions

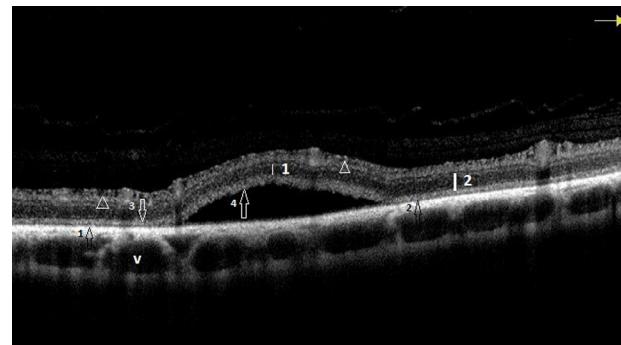


Figure 14. Berger de Picardie âgé de 2 ans, *optical coherence tomography* (OCT), lésion bulleuse (décollement de la neurorétine) de l'œil droit. Manque de netteté de la limite entre zone d'interdigitation (flèche noire 1 : épithélium pigmentaire et sa membrane basale, flèche noire 2 : parties discales terminales des articles externes au contact de l'épithélium pigmentaire) et zone ellipsoïde (flèche blanche 4 : parties mitochondriales externes supra-nucléaires des articles externes des photorécepteurs) en partie rétinienne non décollée. Gonflement des zones ellipsoïde et zone d'interdigitation au niveau du décollement (flèche blanche 4). Images lacunaires dans la couche des cellules ganglionnaires (têtes de flèches). Amincissement de la couche nucléaire externe au niveau de la bulle (ligne blanche fine 1) par rapport à l'épaisseur normale en partie rétinienne non décollée (ligne blanche grasse 2).

spécifiques et leur évolution : chez le Coton de Tulear atteint de *cmr2*, elle identifie les décollements rétiens focaux séreux entre 14 semaines et 1 an d'âge puis leur aplatissement avec le vieillissement [72], comme chez le Chien de montagne des Pyrénées atteint de *cmr1* [73] et le Berger de Picardie. Dans cette dernière race [49], elle confirme la nature bulleuse des décollements rétiens focaux séreux et permet de préciser certaines modalités d'évolution : à une modification initiale de la couche des photorécepteurs caractérisée par un manque de netteté des limites entre les lignes des zones d'interdigitation et ellipsoïde des photorécepteurs, un gonflement de ces mêmes zones, un amincissement de la couche nucléaire externe et des lésions de vacuolisation des cellules ganglionnaires au niveau des lésions focales (Fig. 14), se substitue en quelques mois un amincissement global de

la neurorétine mis en évidence au niveau des mêmes lésions.

L'électrorétinographie (ERG)

L'ERG permet d'obtenir des informations sur le type d'altération de la fonction rétinienne étudié, en permettant d'évaluer la fonction des bâtonnets, celle des cônes ou celle des deux types cellulaires réunis (Fig. 15A et B) :

- si le développement des photorécepteurs n'a pas été normal (dysplasie) avant leur dégénérescence, la morphologie du tracé est modifiée très tôt [74] : pour *rcd1*, la réponse des bâtonnets n'est plus enregistrable dès la 6^e semaine d'âge, celle des cônes rapidement atténuée au fur et à mesure de la dégénérescence rétinienne globale s'installe ;
- si la dégénérescence des photorécepteurs affecte des cellules qui ont atteint une maturité morphologique et physiologique normale ou voisine de la normale : les amplitudes des ondes a et b sont alors diminuées, proportionnellement à la proportion de bâtonnets et cônes dégénérés, mais la morphologie du tracé est conservée (Fig. 15B) [75] ;
- si la morphologie du tracé est modifiée, elle peut donner des renseignements utiles sur les lésions rétiennes impliquées : dans l'erd du Chien d'élan norvégien, elle est dominée par l'onde a, l'onde b qui résulte de la transmission du signal des photorécepteurs aux couches rétiennes internes n'étant plus enregistrable [76] ; l'examen histologique et ultrastructural montre dans ce cas une immaturité et une raréfaction des terminaisons synaptiques des phototécepteurs, responsables d'un défaut de transmission de l'influx aux cellules bipolaires, donc de l'absence d'onde b.

Figure 15: remplacer cônes (rayé) par bâtonnets et signe par signes; supprimer le t laissé après onde b. à la fin de la dernière ligne au-dessus de la figure 15. Pour fournir des informations pertinentes dans l'étude d'une APR, l'ERG doit être mise en œuvre en début d'évolution de la maladie, et sa modification est antérieure à l'apparition de signes ophtalmoscopiques évidents et fonctionnels aisément repérables (Tableau 2). Elle doit aussi être renouvelée au cours de l'évolution, et on comprend alors pourquoi la quasi-totalité des références que nous fournissons dans ce texte proviennent du suivi de colonies de chiens affectés dédiées à l'étude de différentes formes d'APR (aux États-Unis, au Royaume-Uni, en Suède...). On comprend aussi l'importance de l'approche clinique, dans la mesure où certaines de ces affections peuvent devenir des « maladies de colonies », et que les tests génétiques proposés pour certaines d'entre elles peuvent ne pas (plus) être adaptés aux effectifs auxquels nous nous trouvons confrontés (voir ci-après).

Les examens histologiques et ultrastructuraux

Ils donnent des renseignements qui, confrontés à ceux fournis par l'examen clinique et les examens complémentaires ci-dessus, contribuent à la compréhension de la physiopathologie des APRs, et sont des procédures mises en œuvre dans le cadre de la recherche clinique [9,50,55,73].

La règle générale est que ces maladies affectent initialement et plus gravement les bâtonnets, que les dégénérescences des seuls cônes sont rares, et que, si les deux systèmes sont atteints, les lésions du système des cônes sont plus tardives dans l'évolution de l'affection.

Les modifications lésionnelles sont les suivantes :

- raccourcissement, désorganisation et déformations des articles externes, et disparition progressive des articles externes (Fig. 16A), l'âge d'apparition et la distribution des lésions aux deux systèmes (cônes et bâtonnets) varient selon la maladie ;
- raréfaction puis disparition de la couche des grains externes qui correspond à la perte des noyaux des photorécepteurs (Fig. 16A) ; la disparition des photorécepteurs, hétérogène au plan topographique est variable selon le type d'affection : après construction de cartes lésionnelles dans l'espace, les lésions apparaissaient plus graves sur le méridien inférieur que sur les méridiens nasal, temporal et supérieur, avec des variations elles-mêmes notables le long d'un même méridien, notamment chez le Cocker anglais [77] ;
- amincissement terminal considérable de la neurorétine dans laquelle plus aucune couche n'est identifiable (Fig. 16B), où des cellules macrophagiques sont repérables, l'atrophie terminale des photorécepteurs s'accompagnant de gliose.

Pour illustrer ce cheminement de la clinique à l'histopathologie, prenons l'exemple d'une rétinopathie précoce observée dans une population de Bouvier bernois (seule l'OCT n'avait pas été effectuée au titre des examens complémentaires) [78] (Fig. 17A–C). Une cohorte de 62 chiens âgés de 2 mois à 9 ans (24 femelles et 38 mâles) a été examinée sur une période de 3 ans. Le déficit visuel a été constaté chez 8 chiens (7 mâles et 1 femelle), parmi lesquels 6 chiens apparentés, atteints d'ambylopie/cécité de nuit précoce non évolutive (stationnaire) :

- l'examen ophtalmoscopique des sujets atteints n'était pas modifié avant l'âge de 12 mois, auquel apparaissait une bande hyper-réfléchissante juxta- et supra-papillaire, péri-papillaire parfois ; cette modification restait stationnaire à partir du moment où elle était installée ;
- l'AF confirmait, chez un adulte parmi les chiens apparentés atteints, des lésions de type ischémie/épithéliopathie précisément dans la zone du fond d'œil modifiée en ophtalmoscopie après l'âge d'un an (Fig. 17A) ;
- l'ERG, effectuée chez les 6 chiens apparentés atteints, confirmait une dégénérescence des photorécepteurs proportionnelle à l'importance de déficit visuel, avec des tracés de morphologie non discernable en stimulation de niveau scotopique après adaptation en milieu scotopique, révélatrice de dégénérescence précoce préférentielle des cellules en bâtonnet ;
- chez un chien décédé âgé de 9 ans présentant les signes ophtalmoscopiques et fonctionnels (cécité nocturne) de l'affection, l'examen histologique mettait en évidence une dégénérescence des photorécepteurs (désorganisation et vacuolisation des articles externes, raréfaction des noyaux de la couche granulaire externe) nette dans la zone modifiée du tapis (Fig. 17B), alors que seule une désorganisation et une vacuolisation débutante des

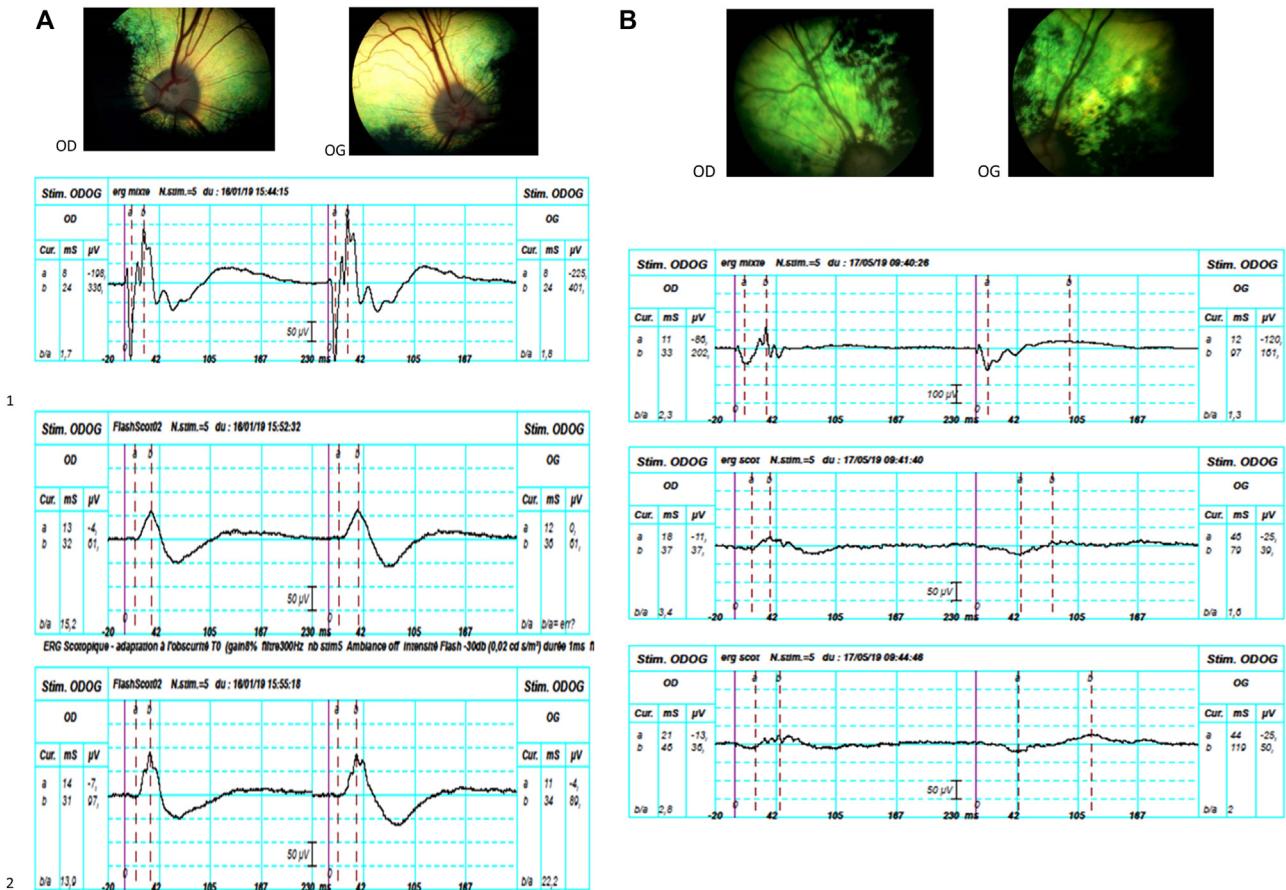


Figure 15. A. Yorkshire terrier âgé de 6 ans, électrotinographie (ERG) normal en ambiance scotopique : stimulations des bâtonnets et des cônes (1), stimulation des bâtonnets (2). B. Yorkshire terrier âgé de 10 ans, ERG modifié en ambiance scotopique : signes récents d'amblyopie nocturne pouvant correspondre à une forme tardive d'atrophie progressive de la rétine (APR) dans la race [5,62] l'amplitude diminuée des tracés (1 et 2), notamment en stimulation des bâtonnets, dont la morphologie est mieux conservée à droite qu'à gauche, confirme l'APR.

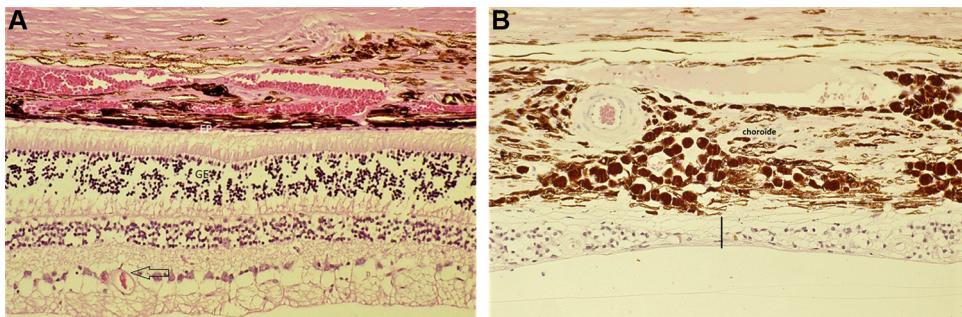


Figure 16. A. Cocker anglais, *progressive rod cone degeneration-progressive retinal atrophy (prcd-PRA)*, microscopie optique, coloration HE, $\times 40$, coupe en zone sans tapis (épithélium pigmentaire [EP] pigmenté) : désorganisation et disparition partielle des articles externes des photorécepteurs et nette diminution de densité nucléaire de leur couche granulaire externe (GE), responsables de l'hyper-réflexion (amincissement de la couche des photorécepteurs) ; la morphologie vasculaire rétinienne reste normale (flèche). B. Retriever du Labrador, *prcd-PRA* au stade terminal, microscopie optique, coloration HE, $\times 40$: extrême amincissement rétinien (trait noir), aucune couche n'est morphologiquement identifiable (atrophie rétinienne complète).

articles externes étaient visibles en zone sans tapis plus périphérique (Fig. 17C).

L'examen histologique était en accord à la fois avec la topographie lésionnelle hétérogène identifiée en ophtalmoscopie et en AF, confirmée comme affectant précocement et préférentiellement les bâtonnets par l'ERG, en accord avec

les signes fonctionnels observés. Ainsi, bien que l'étude ait été limitée en nombre de sujets atteints (Fig. 18), qu'on ne puisse au mieux avancer qu'une prédisposition familiale, le phénotype de la maladie était correctement défini par l'ensemble des examens mis en œuvre. Il y a deux erreurs dans la légende par rapport à l'arbre généalogique Figure

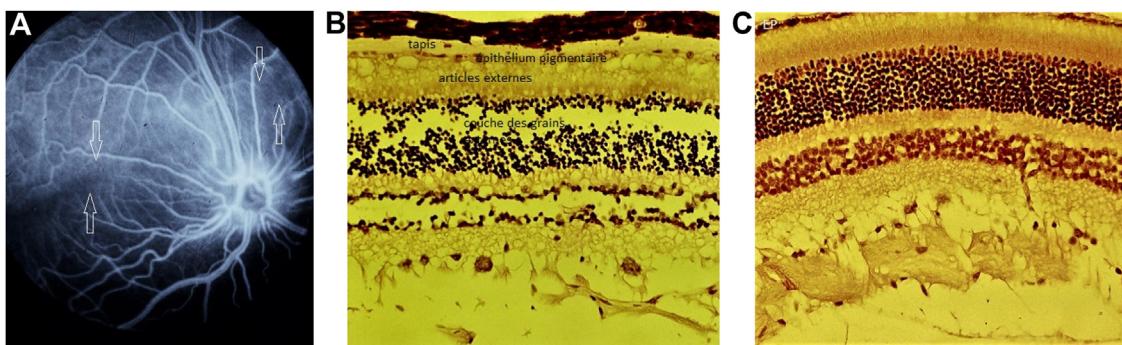
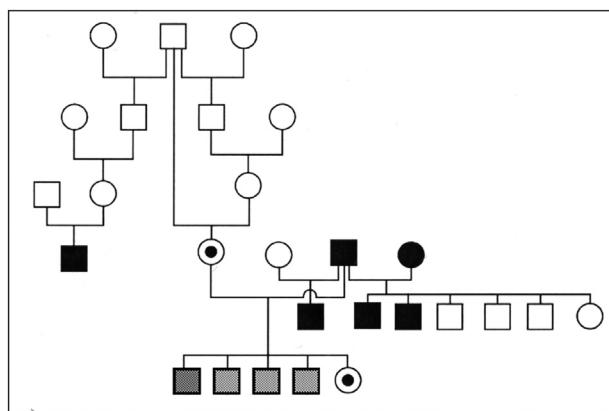


Figure 17. Bouvier bernois, rétinopathie précoce stationnaire. A. Angiographie fluorescénique, temps capillaire : bande horizontale sombre (hypofluorescence, flèche) dans la zone du tapis au-dessus de la papille, parallèle à la limite de la zone sans tapis. B et C. Microscopie optique, coloration HE, $\times 40$, rétine d'un chien affecté âgé de 7 ans (vision conservée) : dégénérescence des photorécepteurs (désorganisation et vacuolisation des articles externes, raréfaction des noyaux de la couche granulaire externe) nette dans la zone du tapis en B ; en C, désorganisation et vacuolisation débutantes des articles externes en zone sans tapis (épithélium pigmentaire [EP] pigmenté).



○□ Femelle et mâle non examinés
●○ Femelle examinée, saine
●■ Femelle et mâle examinés atteints
■■ Mâle mort-né

Figure 18. Généalogie des Bouviers bernois atteints de rétinopathie précoce.

18: femelle et mâle examinés atteints doivent apparaître comme cercle et carré noirs, et femelle examinée saine doit avoir un centre noir (comme les deux femelles de l'arbre généalogique). Avec mes excuses

De la clinique à la recherche : exploitation prudente des résultats

Une excellente caractérisation phénotypique est essentielle pour la recherche moléculaire

L'identification de mutations dans des gènes codant pour les protéines impliquées dans le cycle de la vision s'est traduite par la mise à notre disposition de tests diagnostiques dans un certain nombre de formes d'APRs [79]. Rappelons brièvement les particularités de ce cycle : l'énergie des photons lumineux est convertie par les photorécepteurs en un signal électrique traité dans les couches internes de la rétine avant

transmission au cerveau, d'une part ; d'autre part, le 11-cis-rétinal, dérivé de la vitamine A, est stocké dans les cellules épithéliales avant son passage aux photorécepteurs, où il se lie à l'opsine pour former la rhodopsine, pigment visuel des cônes activé par les photons lumineux.

Une connaissance approfondie des manifestations du type d'APR aide à la recherche relative à ces maladies, contribuant ainsi au développement de tests génétiques. Nous retiendrons deux exemples, choisis parmi des tests dont la qualité est reconnue, dans le but de montrer comment une clinique de qualité permet d'orienter les travaux des chercheurs, afin d'illustrer cette affirmation :

- au titre de la phototransduction proprement dite, la dysplasie des bâtonnets et des cônes du Setter irlandais (*rcd 1*), première APR dont la cause génétique fut identifiée en 1993 [28,29] : la maladie avait été cliniquement reconnue au Royaume-Uni en 1949, puis confirmée par une étude électrophysiologique comme une rétinopathie d'expression précoce [80]. En 1982, il était démontré que les articles externes des photorécepteurs chez les chiots avaient une concentration anormalement élevée de monophosphate de guanosine cyclique (c-GMP), liée à un défaut de son hydrolyse par la phosphodiesterase (PDE), induisant par les canaux c-GMP dépendant une entrée anormale de cations responsable à terme de la mort cellulaire [81]. Ce processus était semblable à celui observé chez la souris *rd* [82]. La mutation du gène codant pour la sous-unité β de la phosphodiesterase, identifiée chez cette souris en 1990 [83], en faisait le candidat idéal à l'identification de la mutation *rcd1* chez le Setter irlandais. En complément de l'électrophysiologie, les études morphologiques en microscopie électronique à transmission permettaient de caractériser l'affection comme un défaut de différenciation post-natale de la rétine entre 2 et 6 semaines, entraînant des lésions de dégénérescence et finalement la mort cellulaire [84] : la physiopathologie de la maladie, parfaitement connue à partir d'études initiales extrêmement solides, avait optimisé les possibilités de la recherche par gène candidat ;
- au titre du couple photorécepteur-épithélium pigmentaire, la cécité nocturne congénitale (*congenital stationary night blindness [csnb]*) : simultanément aux États-Unis [85], en France [86] et en Suède

[87], des observations de cécité nocturne chez des chiots Berger de Brie avaient été rapportées : déficit visuel au moins nocturne, réflexes photomoteurs ralents et dans un certain nombre de cas nystagmus, sans lésions du fond d'œil jusqu'à l'âge de 3 ans, certains sujets ne développant jamais de lésions. L'étude électrophysiologique avait montré dès l'âge de 5 semaines une constante et nette réduction d'amplitude de l'onde b de l'électrorétinogramme après adaptation à l'obscurité, les tracés de certains chiens étant de morphologie non discernable dès l'âge de 8 semaines [87]. Les études histologiques et ultrastructurales décrivaient des inclusions lipidiques ou des vacuoles épithéliales ; elles ne signalaient pas ou ne signalaient que peu de modifications (anomalies d'orientation et d'organisation) des articles externes des photorécepteurs, différences dans l'évolution de la maladie [88,89] (Fig. 19). L'usage de gènes candidats spécifiques des photorécepteurs avait donné en 1997–98 des résultats négatifs [90–92], que la coexistence des modifications ophtalmoscopiques et morphologiques absentes ou discrètes et les données de l'ERG auraient pu laisser présager : rétrospectivement, on aurait pu décider de s'orienter vers des gènes impliqués dans le métabolisme du couple épithélium pigmentaire-photorécepteurs, certes moins nombreux que ceux impliqués dans la phototransduction, mais plus en conformité avec la connaissance physiopathologique de la maladie qu'on avait à l'époque. La mutation du gène codant pour la protéine RPE65 (Retinal Pigment Epithelium specific protein 65 kDa), isomérolhydrolase qui permet la conversion du tout trans-ester de rétinyl en 11-cis-rétinal à disposition des photorécepteurs, identifiée en 1999 [45], donnait un aperçu les limites de l'approche par les seuls gènes candidats dans ce type de situation.

Ces deux situations montrent que les travaux de recherche sont dépendants des examens cliniques et complémentaires qui les précèdent, au premier chef de la qualité des informations fournies par les cliniciens. Ce sont des examens répétés à quelques mois d'intervalle qui donnent des indications sur le caractère progressif d'une affection, par l'examen ophtalmoscopique de sujets apparentés, de leur ascendance et de leur descendance. La fiabilité des investigateurs est fondamentale. Lorsqu'on décide de faire des prélèvements sanguins pour l'étude moléculaire, en particulier lorsque les examinateurs sont multiples, il faut se montrer rigoureux [6] : la présence éventuelle de maladies génétiques oculaires ou acquises de symptomatologie voisine dans une même population peut biaiser la collecte, et un diagnostic phénotypique incomplet ou erroné compromet le processus.

Interpréter les résultats des examens, proposer ou confirmer un mode de transmission héréditaire

L'examen clinique du plus grand nombre possible de sujets apparentés d'une même race est réalisé pour permettre de construire un arbre généalogique étendu. À l'intérieur, un ou plusieurs « pedigrees d'étude » d'effectif plus limité, dans lesquels figurent des sujets d'intérêt, pourront être isolés et donner les informations nécessaires afin de pro-

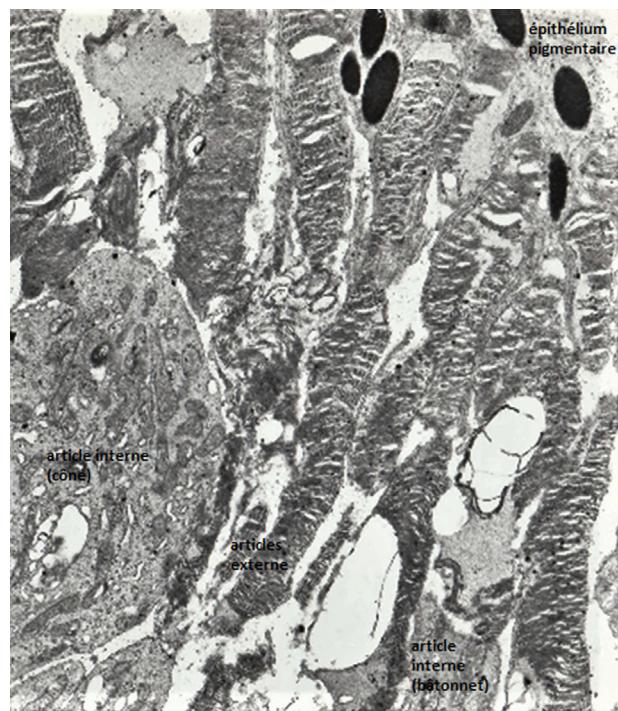


Figure 19. Berger de Brie âgé de 10 semaines, *congenital stationary night blindness (csnb)*, microscopie électronique à transmission. Défaut d'orientation et d'organisation des disques des articles externes à membrane plasmique irrégulière, parfois absente et partie distale parfois vésiculeuse.

poser ou établir un mode de transmission héréditaire [79]. Ce n'est pas toujours facile, ou possible, car il faut avoir examiné un nombre suffisant de chiens pertinents par leurs apparentements dans une population « tout-venant ». C'est beaucoup plus rapidement et facilement faisable dans la mesure où il est possible de produire les sujets nécessaires à l'étude, comme dans beaucoup de références précédemment citées. L'exemple de la dégénérescence précoce de la rétine du Bouvier bernois [78] témoigne de cette difficulté (Fig. 18) : trop peu de chiens examinés (68), donc d'atteints apparentés (6 parmi les 8 affectés), trop de sujets d'intérêt non examinés (3 générations de statut inconnu dans l'ascendance des chiens atteints, des chiots mort-nés dans une portée-test). Dans ces conditions, les accouplements entre des sujets intéressants peuvent prendre du temps. Si on y parvient, il devient possible de constituer le (les) pedigree(s) informatif(s) dont le traitement informatique (une seule inclusion par sujet, détection de liens de parenté) pourra proposer, voire établir un mode de transmission : dans le cadre d'un travail de thèse [93], l'examen de 361 Cockers anglais sur une durée de 13 ans avait permis de construire un pedigree informatif de 180 chiens donnant la possibilité d'identifier avec certitude un certain nombre de porteurs issus des chiens atteints de *prcd-PRA* (Fig. 20), avant que l'identification de la région du CFA9 contenant le gène responsable [18] ne se traduise par la commercialisation du tout premier test génétique de liaison. Même dans le cadre d'une collaboration avec un club de race, le processus peut être long, voire ne pas aboutir. L'exemple des rétinopathies multifocales, auxquelles nous nous intéressons depuis une trentaine d'années [94] illustre bien la complexité du

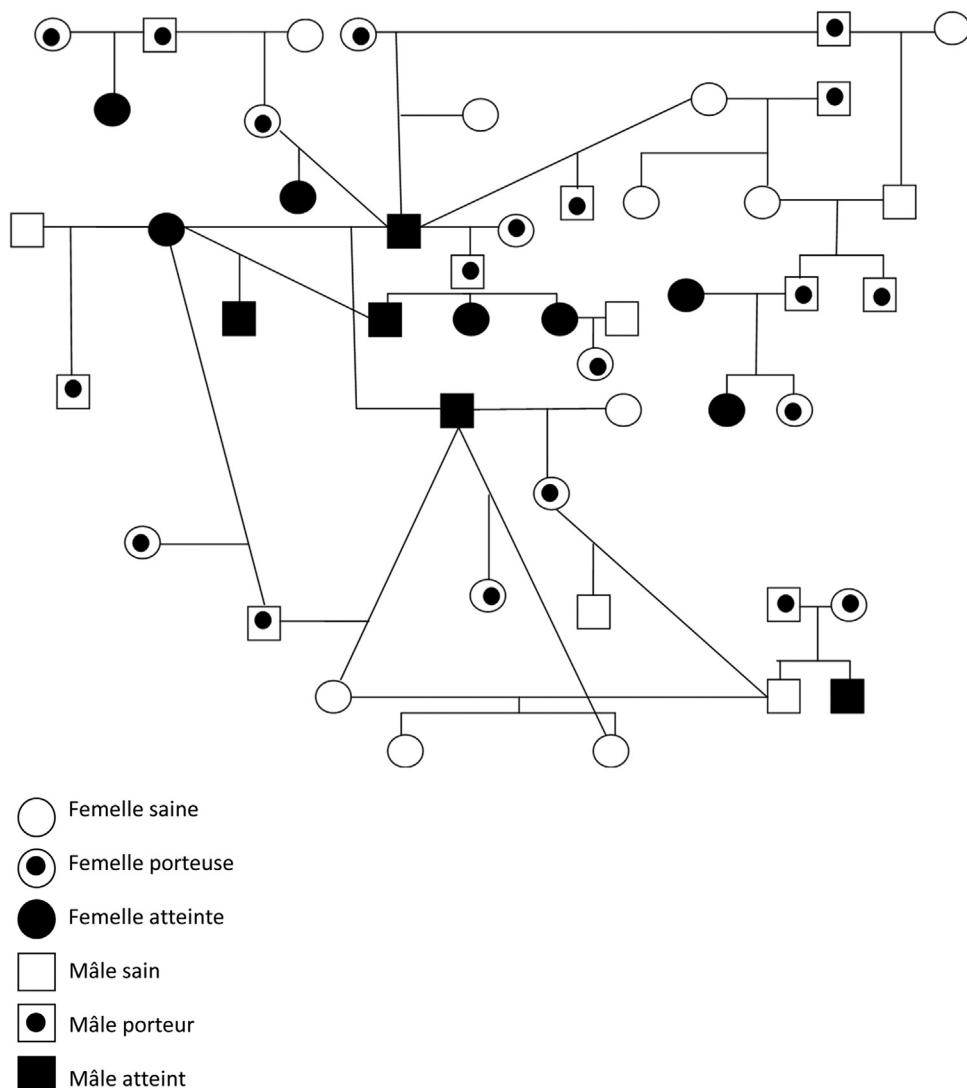


Figure 20. Pedigree de Cockers anglais réalisé avec le logiciel Cyrillic 2.1, d'après [94]. Tous les chiens ont été examinés : la présence des atteints atteste du mode de transmission autosomique récessif et permet d'identifier les porteurs.

diagnostic en relation à la fois avec ces situations et avec une exploitation d'ensemble parfois difficile des différentes données recueillies :

- la rétinopathie multifocale canine (*canine multifocal retinopathy [cmr]*) est bien décrite, tant génétiquement qu'au plan phénotypique [51–54]. Elle se caractérise par des décollements bulleux multifocaux qui apparaissent comme des lésions grises ou brunes en zone du tapis chez de jeunes chiens dans les races Bulldog anglais, Chien de montagne des Pyrénées, Coton de Tuléar, Dogue de Bordeaux, Mastiff et Bull Mastiff. D'autres races ont été identifiées ultérieurement comme pouvant être affectées : les Bergers australiens (*Australian Shepherd, Australian Shepherd Miniature, Australian Shepherd Toy*), le Boerboel, les Bulldog anglais et américain, le Cane Corso (Fig. 21), le chien finnois de Laponie, le Berger de Laponie, le *Perro de Presa Canario*, le Terrier brésilien. Les lésions sont remarquées chez de très jeunes chiens (entre 11 et 17 semaines). Ce sont de petits décollements séreux de la rétine, de nombre et dimensions



Figure 21. Cane corso femelle âgée de 8 mois, *cmr1*, crédit photo : Dr Adolfo Guandalini. Noter les multiples décollements rétiniens focaux séro-sanguins ; l'épithélium pigmentaire hypertrophié donne la teinte brunâtre ; le chien est voyant.

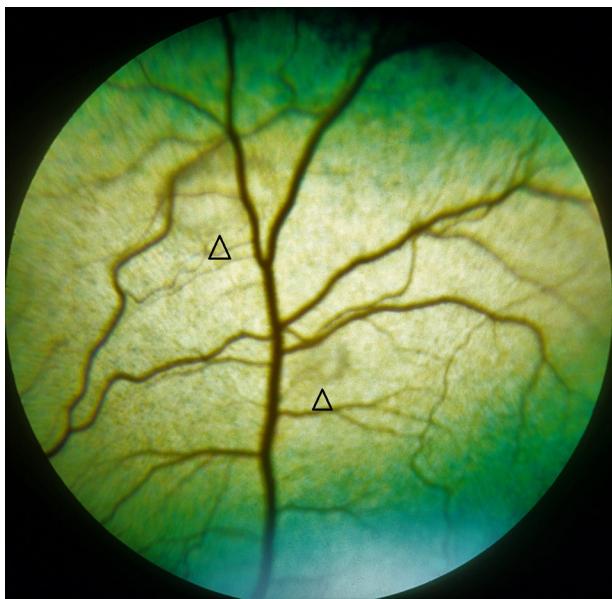


Figure 22. Lévrier Barzoï femelle âgé de 1,5 an, rétinopathie focale. Les lésions, précoces, sont circonscrites par un liseré grisâtre ; ce type de lésion est exceptionnel chez la femelle ; la chienne est voyante.

variables, associés à une hypertrophie de l'épithélium pigmentaire dont la dégénérescence entraîne celle des articles externes des photorécepteurs au contact et de la plexiforme externe [73]. Ces lésions grossissent pour devenir parfois coalescentes et restent stables après 1 an ; après 4 ans, les décollements se réduisent et les foyers lésionnels deviennent hyper-réfléchissants [72]. Chez le Coton de Tuléar, l'ERG montre une diminution non significative des amplitudes de courbes, seul le flicker photopique est significativement différent ; cependant, le comportement visuel des chiens atteints est très majoritairement celui de chiens voyants [72]. L'affection est autosomique récessive, en rapport avec des mutations du gène *vitelliform macular dystrophy 2* (*VMD2*) qui code pour une protéine exprimée dans l'épithélium pigmentaire ; trois mutations sont décrites : *cmr1* (type Mastiff et le Bull Mastiff), *cmr2* (type Coton de Tuléar), *cmr3* (type Berger de Laponie). Le test génétique est disponible et utilisé dans les races citées. En France, la fréquence estimée des mutations incluant les individus hétérozygotes et les individus homozygotes pour l'allèle muté est de 5 à 20 % chez le Mastiff et le Bullmastiff, elle est établie à 27 % chez le Coton de Tuléar (source : <http://www.antagene.com/>). Sur des effectifs de 33 Bulldogs anglais, 40 Bullmastiffs, 161 Coton de Tuléar, et 87 Mastiffs examinés par nos soins, seuls une femelle confirmée homozygote mutée et un mâle Mastiff atteints, sans déficit visuel, ont été détectés, ce qui est peu au vu de la fréquence estimée de la mutation ;

- dans un certain nombre de races, on parle de « rétinopathie des chiens de travail » (*working dog retinopathy*). Observée chez des chiens de berger (Berger belge, Berger de Picardie, Border Collie)..., de chasse (Épagneul breton; Retrievers du Labrador, golden et à poil plat...), lévriers (Afghan, Barzoï, Greyhound, Saluki, Whippet),

elle n'est pas actuellement considérée par la communauté ophtalmologique comme une entité incluse dans les affections rétiennes présumées héréditaires, parce que le phénotype ne serait pas typique, et que d'autres causes (notamment des migrations larvaires parasitaires) pourraient expliquer les lésions observées, mais il est à noter que les sujets atteints sont surtout des mâles [56,59,60] ; • une étude chez 180 lévriers Barzoï (91 mâles et 89 femelles) californiens (population consanguine) concluait à une prédisposition familiale nette avec 20 mâles et 5 femelles atteints de rétinopathie multifocale [95]. Nous avons examiné 267 chiens français (147 mâles et 120 femelles) âgés de 1 à 10 ans sur une période de 8 ans et mis en évidence 21 mâles et 3 femelles présentant des foyers lésionnels ronds ou ovales en zone du tapis (Fig. 22), à centre parfois pigmenté (Fig. 11) [96]. L'ERG effectué chez 8 chiens atteints ne révélait une diminution d'amplitude du tracé que chez 3 chiens à lésions bilatérales multiples, n'était plus enregistrable chez l'unique chien de 10 ans, ne montrait pas de modifications significatives dans les 4 autres cas. L'AF réalisée à 5 reprises était en faveur d'une atteinte ischémique rétinienne et d'une épithéliopathie au niveau des lésions (Fig. 13), confirmées ultérieurement par les données de la littérature [48]. L'examen anatomo-pathologique des rétines du chien de 5 ans décédé d'une dilatation-torsion gastrique révélait : en microscopie optique un amincissement rétinien bilatéral, une disparition des articles externes et des couches nucléaires non identifiables au niveau des foyers lésionnels, mais aussi une désorganisation et une vacuolisation des articles externes, mais aussi une raréfaction nucléaire des couches granulaires externe et interne ; ces modifications sont diffuses, concordantes avec le résultat d'ERG ; aucune image inflammatoire active ou cicatricielle n'était identifiée, la lame vasculaire choroïdienne étant intacte (Fig. 23A). Nous n'avons pas examiné suffisamment de chiens apparentés pour vérifier l'hypothèse d'une transmission récessive simple [60] ou liée à l'X [96] compte tenu du nombre de mâles atteints, mais nous n'écartions pas ces possibilités (Fig. 23B) ; à partir de 103 chiens examinés, dont 7 mâles et 5 femelles atteintes, Storey et al. ne retenaient aucune de ces deux hypothèses, qu'ils avaient aussi formulées, et concluaient à une affection acquise [48] ;

- une rétinopathie multifocale a été identifiée dans la population française de Border Collies, puis reconnue dans d'autres populations (Europe du Nord, Amérique du Nord) [50,96–100]. Comme chez le Barzoï, elle se caractérise par des lésions focales dégénératives du fond d'œil, apparaissant entre 2 et 5 ans d'âge, qui peuvent progresser jusqu'à induire une cécité complète. L'ERG a révélé une diminution de l'amplitude de l'onde b proportionnelle au nombre et à l'étendue des lésions du fond d'œil [50,98]. L'AF a permis de conclure à des lésions rétiennes corroborées par l'examen histologique de deux rétines. *X-L APR1*, *prcd-PRA*, *cmr1* et *cmr2* avaient été génétiquement exclues comme causes possibles [99]. L'analyse statistique des données d'un pedigree de 375 chiens constitué à partir de plus de 2000 chiens examinés, comportant 211 sujets indemnes (dont 120 âgés de plus de

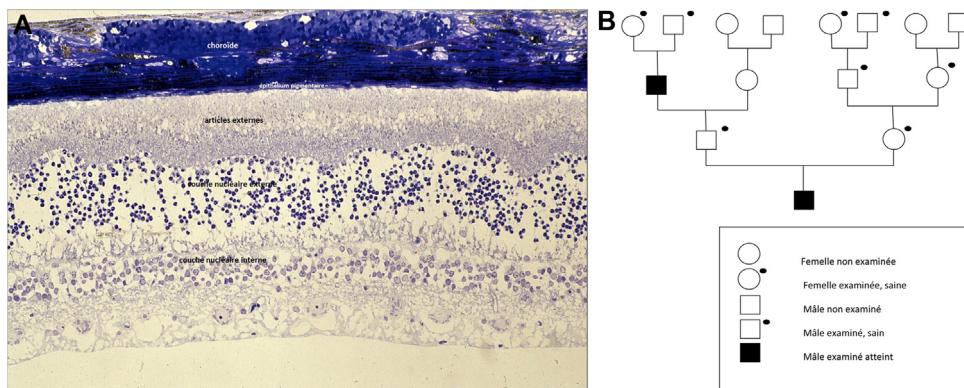


Figure 23. A. Lévrier Barzoï mâle âgé de 5 ans, lésions focales nombreuses coalescentes bilatérales, cécité, microscopie optique, coupe semi-fine, coloration Bleu de toluidine. Articles externes des photorécepteurs désorganisés et très vacuolisés notamment en partie distale, raréfaction nucléaire des couches granulaires interne et externe. B. Généalogie du chien de la Fig. 23A : il est issu de parents à phénotype sain, son grand-père paternel est atteint.

5 ans) et 89 atteints (78 mâles et 11 femelles) confirmait l'hypothèse d'une transmission héréditaire monogénique liée au chromosome X [97–100] comme la plus probable (Fig. 24). Le séquençage de génomes complets de 5 sujets apparentés – dont 3 atteints – mettait en évidence des variants transmis comme attendu pour une maladie liée au chromosome X mais situés hors région codante, donc ne pouvant être impliqués directement dans l'apparition des lésions rétiennes [100]. L'hypothèse de transmission liée à l'X restant privilégiée, une mutation dans une région régulatrice pourrait expliquer la variabilité des symptômes, de leur âge d'apparition, et une différence d'évolution parmi les sujets atteints. Des hypothèses d'altérations complexes, d'un mécanisme d'inactivation du chromosome X, la co-ségrégation de mutations différentes, ne sont pas actuellement écartées [100].

Les observations préliminaires chez le Barzoï n'ont pu être poursuivies. Des informations manquent encore chez le Border Collie mais une sélection réalisée par repérage des femelles porteuses qui transmettraient la maladie sur la base d'une hypothèse de liaison au chromosome X a fait passer le nombre de sujets affectés de 20 % en 2001 à 8 % en 2012 [98]. Sur 14 Bergers allemands mâles d'âge compris entre 3 et 9 ans présentant des lésions morphologiquement identiques à celles décrites chez le Barzoï et le Border Collie, l'ERG mettait en évidence une atteinte des cônes et les auteurs concluaient à de possibles origines vasculaires (lésions proches des vaisseaux), environnementales (alimentation) et physiques (« chiens de travail ») [101]. Chez le Chien-loup tchécoslovaque, cette dégénérescence multifocale a été rapportée dans l'effectif français chez 11 chiens : 5 femelles et 6 mâles parmi lesquels 3 aveugles atteints de dégénérescence rétinienne généralisée après progression des lésions, avec un déterminisme héréditaire possible [102] ; une affection identique est signalée dans la population française chez le Chien-loup de Sarloos (P. Maisonneuve, communication personnelle). Chez le Lévrier Barzoï, Le Berger de Picardie et le Border Collie, les lésions précoces peuvent présenter un phénotype « décollement bulleux » (Fig. 14, 22, 25) avant de

prendre l'aspect hyper-réfléchissant, comme lors de *cmr* (Fig. 11).

Homogénéité et hétérogénéité génétique et allélique

Antérieurement aux études en génétique moléculaire, des équipes de recherche avaient effectué des croisements pour savoir si des phénotypes similaires résultaient de déterminismes génétiques différents ou non. Les résultats de portées tests (croisements entre chiens d'intérêt) ont donné les résultats suivants : pour les dégénérescences rétiennes précoces, des croisements entre chiens atteints de *rcd1*, *rcd2* et *erd* produisaient des portées à phénotype sain, confirmant que ces APR étaient la conséquence de mutations situées sur des gènes différents [103,104]. Il en était de même lors de croisements entre sujets atteints de *prcd*-PRA (Bouvier australien, Chien d'eau portugais, Retriever de la Nouvelle-Écosse, Retriever du Labrador) et des Basenji, Border Collie, Petit lévrier italien atteints d'APR tardive [8]. En revanche, des croisements Cocker anglais et/ou américain-Caniche nain atteints de *prcd*-PRA produisaient des bâtards homozygotes atteints, qui eux-mêmes produisaient des sujets atteints si on les croisait entre eux, démontrant que la maladie était induite par une mutation affectant le même gène chez ces chiens [105].

Deux formes, *X-LPRA1* et *X-LPRA2*, dues à deux mutations différentes du gène *RPGR*, ont été identifiées. *X-LPRA2*, chez des corniauds (délétion de 2 nucléotides dans l'exon 15) affecte précocement et gravement le développement des photorécepteurs ; *X-LPRA1*, chez le Husky sibérien et le Samoyède (délétion de 5 nucléotides dans l'exon 15), n'affecte que les photorécepteurs dont la maturité morphologique et physiologique est atteinte chez les jeunes adultes [35]. L'*X-LPRA* s'exprime chez les mâles portant une mutation et les femelles homozygotes mutées, beaucoup plus rares. *X-LPRA1* et *X-LPRA2* sont hétérogènes au plan allélique, et une femelle hétérozygote *X-LPRA1/X-LPRA2* sera plus gravement affectée qu'une homozygote *X-LPRA1* ou *X-LPRA2* [36].

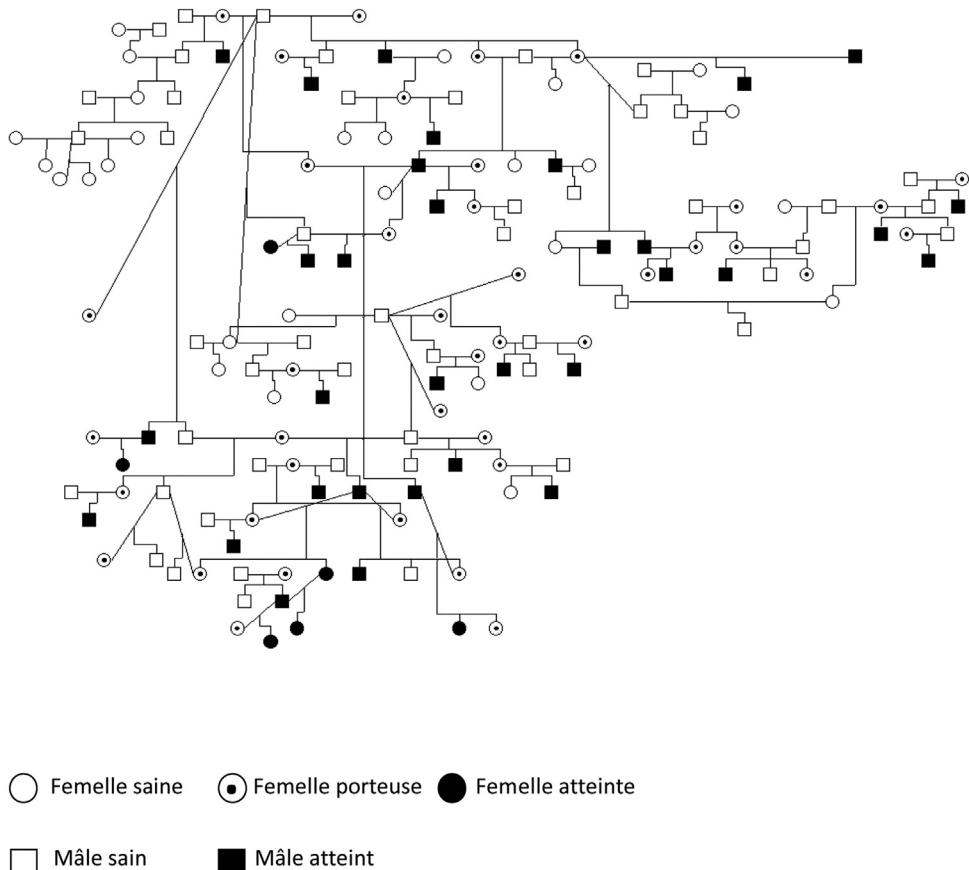


Figure 24. Pedigree de Border Collies réalisé avec le logiciel Cyrillic 2.1 en 2012, constitué de 155 chiens dont 40 atteints de rétinopathie multifocale (33 mâles et 7 femelles), d'après [98]. Tous les chiens ont été examinés : la présence des atteints est en faveur du mode de transmission autosomique récessif lié au chromosome X et permet d'identifier les femelles porteuses.

Le phénotype observé pour une même maladie peut-il différer selon les sujets atteints ?

La typicité du phénotype est la première condition de connaissance et reconnaissance d'une forme d'APR. Certaines exceptions confirment cette règle : les rétinopathies multifocales sont un exemple de maladie exprimée sous des phénotypes d'évolutivité variable selon les sujets d'une même race, ce qui n'est pas sans poser de problèmes dans l'étude de ces maladies [97–100] dont les signes cliniques sont variables [47–50,72,73,94–100]. Nous avons vu pour le Cocker anglais et le Retriever du Labrador que les modifications du fond d'œil liées à *prcd-PRA* n'étaient pas synchrones pour les effectifs nord-américains et européens [5,8,51,61,65], et aussi que l'âge de diagnostic variait selon les races pour cette maladie (Tableau 2). De rares chiens homozygotes mutés *prcd-PRA* gardent une vision ambulatoire suffisante, avec un seul déficit nocturne modéré, le fond d'œil reste d'aspect inchangé sur plusieurs années à partir d'un âge où ses modifications vont normalement de pair avec un déficit visuel majeur [59,61] (observations personnelles chez le Cocker anglais et le Retriever du Labrador Fig. 2) Je n'arrive pas à supprimer Fig.2 qu'il faut aussi enlever, merci de bien vouloir le faire. Dans les deux cas (rétinopathies multifocales et *prcd-PRA*), on peut admettre

que les différents chiens ont des modes de vie relativement semblables (nourriture, hébergement, éclairage...), mais ceux-ci diffèrent forcément un peu d'un sujet à l'autre. Dans des colonies d'étude, chez les chiens atteints de *prcd-PRA*, dans la même unité donc tous dans les mêmes conditions de milieu, ces variations phénotypiques existent comme chez les chiens « tout-venant » [8]. Pour une maladie dont la fréquence de l'allèle muté est élevée dans l'effectif français (23 % chez le Retriever du Labrador, 40 % chez le Caniche sans précision de variétés et 46 % chez le Cocker anglais ; source : Antagene, <http://www.antagene.com/>), ces variations iraient plutôt dans le sens d'une origine génétique qu'environnementale.

Des variations dans l'âge d'apparition et la gravité des signes cliniques de *X-LPR1* ont été reconnues chez le Husky sibérien. Dans plusieurs familles où le chromosome X avec mutation est issu du même mâle malade, où le diagnostic peut être fait dès l'âge de 6 mois, et où les femelles porteuses étaient sélectionnées pour donner les mâles les plus sévèrement atteints, on constatait des gravités d'atteinte variables au sein d'une même portée ou dans des portées différentes ; des croisements entre mâles et femelles gravement affectés donnaient des produits sévèrement atteints ; entre femelles modérément atteintes et mâles modérément atteints, des produits modérément ou sévèrement atteints. Chaque sujet atteint de la colonie possédant la même



Figure 25. Border Collie mâle âgé de 4 ans, rétinopathie focale. Noter l'aspect de décollement séreux de la lésion dorsale (tête de flèche) et celui hyper-réfléchissant, pigmenté au centre de la lésion ventrale (flèche), avec entre les deux une zone d'aspect intermédiaire ; l'œil était voyant.

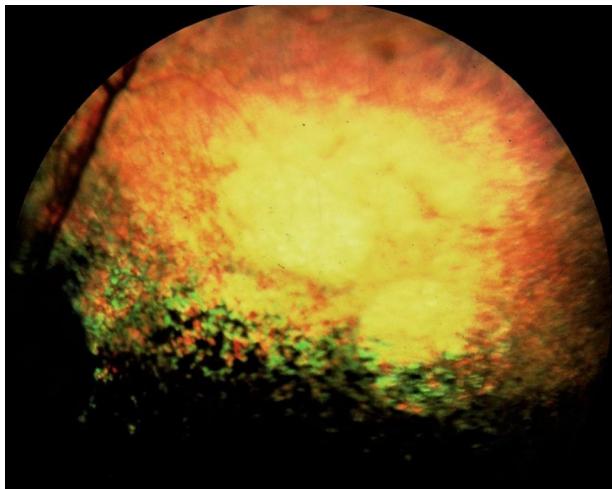


Figure 26. Cocker anglais âgé de 6 ans, dystrophie de l'épithélium pigmentaire (*rped*), œil gauche. Lésions évoluées : hyper-réflexion est marquée, surtout au niveau de l'*area centralis*, délimitée par la coalescence de multiples inclusions lipofusciniques brunes ; la vision de près est abolie, celle de loin résiduelle sur des objets en mouvement.

mutation fondatrice du chromosome X, cela pouvait évoquer la présence d'un locus portant un gène autosomique à effet dominant incomplet [8,34,35], sachant qu'il s'agissait de chiens hébergés et nourris dans les mêmes conditions, et rechercher une cause génétique de variation du phénotype était parfaitement cohérent. La maladie, fréquemment décrite dans la littérature y compris de langue française, n'est pas rapportée en France à notre connaissance, où la recherche de la mutation responsable chez 85 chiens phénotypiquement sains avait identifié une seule femelle porteuse (données personnelles, non publiées).

Une importante variation d'âge d'apparition et de gravité de l'APR dominante était de même constatée chez le Mastiff sans que le pedigree d'étude puisse suggérer une possible explication [37,38,106]. Il a été montré ultérieurement que l'intensité et la durée d'exposition à la lumière pouvaient aggraver la dégénérescence rétinienne [107], ce qui est en accord avec la nature de la mutation causale de la rhodopsine. Plus précisément, une hyperactivation de la protéine activatrice AP1, régulatrice du trafic intercellulaire, localisée au niveau des cellules de Müller, semblerait directement impliquée dans la programmation de l'apoptose des photorécepteurs [108]. La fréquence des atteints d'APR dominante du Mastiff est très faible en France (1 %, source : Antagene, <http://www.antagene.com/>).

La dystrophie de l'épithélium pigmentaire a été identifiée primitivement par différents auteurs comme transmissible soit sur le mode dominant, soit sur le mode polygénique dans différentes races : Berger de Brie avec une fréquence notable au Royaume-Uni [109], Border Collie [110,111], Cocker anglais [110], Colley [61], Retriever du Labrador [110,112]... L'affection se caractérise par un important polymorphisme physique et fonctionnel (âge d'apparition, signes physiques et fonctionnels variables), les chiens atteints conservent souvent une vision résiduelle. Des causes environnementales ont ensuite été décrites, notamment une carence en vitamine E [26,27]. Les chiens atteints ont un tapis d'aspect « motté » avec des inclusions pigmentées en brun-orangé, identifiées comme des inclusions lipofusciniques auto-fluorescentes à l'examen microscopique, présentes d'abord dans l'épithélium pigmentaire puis dans toutes les couches rétiennes [26]. Cette maladie est rare en France, polymorphe, et identifiée selon notre expérience chez le Berger allemand, le Cocker anglais (Fig. 26), le Fox terrier à poil dur, le Retriever du Labrador (Fig. 6) [113].

Recherche génétique, test génétique

Si un test génétique est déjà disponible, un frottis de la muqueuse buccale à l'aide d'une cytobrosse est réalisé afin de recueillir la quantité suffisante de cellules nucléées, soit pour confirmer un diagnostic, soit pour déterminer le statut génétique d'un chien cliniquement indemne (sain ou porteur). Dans le cadre d'un protocole d'investigation génétique moléculaire, un prélèvement de sang veineux (5 à 10 mL sur EDTA) est effectué en même temps que l'examen du chien : par rapport au frottis buccal, le prélèvement sanguin permet d'extraire une plus grande quantité d'ADN, appréciable dans ce cadre. À ce stade, les renseignements fournis par les examens cliniques et si besoin complémentaires, associés à ceux donnés par le pedigree d'étude, doivent idéalement permettre de séparer les phénotypes considérés affectés de ceux considérés sains, et parmi ces derniers de suspecter les porteurs en cas d'affection récessive. Il est utile, pour nous praticiens, de connaître les principales stratégies d'analyse, leurs indications, leurs limites, car ce sont elles qui ont permis le développement des tests à notre disposition.

Certaines études ont eu recours à la seule procédure du gène candidat. Ce choix était pertinent parce qu'on ne disposait pas encore d'un nombre important/suffisant de marqueurs. Dans cette technique, la difficulté majeure était

la sélection de gènes candidats dont l'intervention dans une voie métabolique et l'expression dans un tissu étaient connues dans d'autres espèces, cela impliquant aussi une connaissance physiopathologique fine de la maladie dans ces dernières [81–83], et idéalement chez le chien [84], ainsi qu'en atteste l'exemple déjà présenté (*rcd1*). La maladie a ensuite été confirmée dans la population « tout-venant » de la race Setter irlandais avec une fréquence faible de l'allèle mutant (7 % aux États-Unis, 1 % au Royaume-Uni, non publiée mais certainement très faible en France) [10]. Il est à noter que des cas d'APR plus tardive décrits chez le Setter irlandais entre 3 et 5 ans d'âge avaient été identifiés depuis 1992–1995 en France (observations personnelles) [5], et que l'usage du test génétique *rcd1* dans les années 2000 était inapproprié, puisque la maladie observée n'était pas *rcd1* : cette APR était une dystrophie des photorécepteurs, *rcd4-PRA*, connue chez le Setter irlandais comme chez le Setter Gordon (Fig. 1A et B), caractérisée par des âges d'apparition et une vitesse d'évolution des symptômes variables, dont la mutation causale n'a été publiée qu'en 2013 [6], et dont la fréquence, plus en phase avec les observations cliniques, est estimée à 27 % pour la population française et 49 % tous pays confondus (source : <http://www.antagene.com/>).

La stratégie du gène candidat a pu être appliquée avec succès chez le Sloughi, où une mutation différente de la sous-unité β de la PDE a été identifiée comme responsable de *rcd1a*, sans que les études électrophysiologique et anatomo-pathologique n'aient été publiées, mais grâce à un large pedigree d'étude très informatif [30]. Elle l'a été aussi chez le Corgi gallois Cardigan, chez qui des résultats électrophysiologiques et anatomo-pathologiques similaires à ceux du Setter irlandais se sont révélés être la conséquence d'une mutation de la sous-unité α de la PDE, responsable de *rcd3* [10,32].

Un certain nombre de gènes candidats spécifiques des photorécepteurs testés pour la *csnb* du Berger de Brie n'avaient pas permis de conclure [90–92] : c'était le couple photorécepteur-épithélium pigmentaire qui était impliqué [45,88], et les candidats choisis avant l'identification de RPE65 l'avaient été dans une autre voie métabolique (phototransduction). Chez le Colley affecté de *rcd2*, une clinique identique à celle de *rcd1* et une augmentation notable et précoce de la concentration en cGMP dans les articles externes avaient incité à tester des gènes candidats codant pour différentes sous-unités de PDE : la différence avec *rcd1* étant la nécessaire activation de la PDE par la calmoduline dans *rcd2*, tous se révélèrent inappropriés, et la détermination de l'intervalle contenant la mutation par des marqueurs microsatellites, ainsi que le génotypage par *single nucleotide polymorphism* (SNP) permirent de reconnaître le gène *RD3(Retinal Degeneration 3)* comme responsables de *rcd2*, encore que sa fonction rétinienne demeurait mal connue chez le chien, la souris et l'Homme [31].

Les faiblesses de la méthode gène candidat sont donc qu'elle n'est ni exhaustive, ni exploratoire [114] et qu'elle peut se révéler de ce fait mal adaptée en première intention [8], ce qui explique, par rapport à ce qui se faisait il y a 20 ans, son utilisation actuelle plus sélective en complément d'analyses de liaison génétique ou d'études d'association pangénomiques réalisées à partir de données de

génotypage : le gène *APR du Glen of Imaal terrier* (*ADAM9, A Disintegrin And Metalloproteinase domain 9*), responsable d'une dystrophie des cônes et bâtonnets humaine a été sélectionné parmi 10 autres du locus identifié chez le chien après une étude génétique pangénomique [25] et illustre cette complémentarité. Parfois, ni la fonction, ni le lieu d'expression du gène concerné ne sont évidents et c'est la voie métabolique dans laquelle le gène est impliqué qui est déterminante [115]. Dans la dystrophie du Teckel standard à poil dur, aucune fonction du gène impliqué n'était identifiée : la mutation responsable se situait dans le gène *Nephronophthisis 4 (NH4P4)*, connu pour s'exprimer dans le tissu rénal, et avait été reconnue comme impliquée dans une dystrophie des cônes et des bâtonnets pour cette race [22].

Les études de liaison génétique permettent un génotypage par des marqueurs microsatellites et ont été historiquement parmi les premières réalisées [11,99]. Le principe en est la co-ségrégation de marqueurs dont la position est connue, et d'un phénotype d'APR identifié dans un pedigree : lors d'affection monogénique, le locus du gène muté peut ainsi être repéré ; plus le marqueur est proche de la mutation, moins il est probable que, durant la méiose, une recombinaison (processus qui conduit à changer l'association physique entre deux segments d'ADN) entre marqueur et mutation se produise, donc un allèle du marqueur sera très probablement cohérent avec la mutation et son phénotype malade à la génération suivante [114]. L'analyse de liaison génétique est fondée sur ce taux de recombinaison entre marqueur et mutation, principalement dépendant de la distance génétique les séparant : on peut conclure à la liaison génétique entre marqueur et mutation par une expression logarithmique du rapport entre vraisemblance de liaison et vraisemblance de non-liaison (LOD score, *logarithm of odds*) supérieure ou égale à 3, valeur pour laquelle la vraisemblance de liaison est 1000 fois supérieure à celle de non-liaison. Par exemple, le locus *prcd-PRA* a été localisé à l'extrémité centromérique du chromosome 9 (CFA9) par sa liaison génétique très forte au locus galactosidase1 (GALK1) (LOD score = 10,8), dans l'étude de référence à partir de 70 sujets informatifs issus de 9 familles reliées entre elles sur 3 générations [13]. La colonie dans laquelle ségrégeait *prcd-PRA* a été entretenue sur plus de 10 générations, les chromosomes « fondateurs » étaient issus de Caniches nain et toy, les CFA9 de Retriever du Labrador, Chien d'eau portugais, Retriever de la Nouvelle-Écosse, Bouvier australien et Cocker anglais ayant été introduits par la suite et ségrégeant de façon identique [13]. Une étude de liaison génétique GALK1-prcd-PRA légèrement postérieure réalisée chez le Chien finnois de Laponie [115] montrait que dans cette race, et chez le Chien suédois de Laponie, la même mutation induisait la même maladie, maintenant validée par le test génétique *prcd-PRA* pour 37 races (Tableau 1). Cet exemple, une fois de plus, démontre que les conditions de la clinique ophtalmologique de routine ne permettent pas de rivaliser avec celles procurées par des populations dédiées à l'étude d'un type d'APR : effectif choisi, parentés fiables, fréquence optimale de sujets atteints, examen de tous les chiens intéressants assuré dans de bonnes conditions par le(s) même(s) investigator(s) selon la même procédure validée ... Dans le

cadre de l'élevage classique, la majorité des APRs étant autosomique récessive, les accouplements sont programmés entre des sujets à phénotype sain mais dont il est souvent difficile de connaître le génotype ; on peut avoir « de la chance » et isoler un pedigree informatif, mais il est beaucoup plus efficace et rapide d'en créer un [8]. Cependant, l'analyse de liaison génétique à partir des résultats fournis par des marqueurs microsatellites reste bien adaptée à la population canine (grandes fratries, forte consanguinité, durée générationnelle courte) ; elle a toutefois montré des limites, notamment aux débuts de son usage (peu de marqueurs microsatellites disponibles) et est maintenant supplantée par celle effectuée à partir des données fournies par des puces à SNP contenant plusieurs dizaines de milliers de SNPs [114].

L'analyse d'association pangénomique (*Genome-Wide Association Study* [GWAS]) compare une cohorte de chiens atteints malades à une autre de chiens sains « témoins », les moins apparentées possibles, mais appartenant à une même population ; un test statistique de type Chi² valide ou non la co-ségrégation entre l'APR et l'allèle d'un marqueur SNP. Ce type d'étude fait appel aux données fournies par le génotypage sur puces à SNPs et son avantage est de nécessiter peu de chiens pour produire un résultat significatif : chez l'Épagneul nain continental, 6 atteints d'APR et 14 témoins sains ont permis d'identifier un locus associé à la maladie puis la mutation du gène *cyclic nucleotid gated channel β1* (CNGB1), qui code pour une protéine régulatrice du flux ionique dans l'article externe des bâtonnets en fonction des variations du taux de c-GMP induites par l'éclairement [116] ; la maladie apparaît entre 5 et 6 ans d'âge, une fonction résiduelle des cônes subsiste et est garante d'une vision résiduelle [117,118].

Les tests qui sont le fruit de ce type de recherche ne sont proposés qu'après validation de la mutation chez un nombre suffisant de chiens de la race pour laquelle le test sera commercialisé, en excluant chez des chiens d'autres races la possibilité d'un polymorphisme génétique associé à la maladie mais non responsable de la maladie [79].

Le séquençage du génome entier (*whole genome sequencing* [WGS]) est une technique plus récente qui reste encore onéreuse, ce qui explique qu'elle est actuellement surtout utilisée en complément des stratégies d'analyse de liaison génétique ou d'association pangénomique [114], afin de répertorier des variants ou des réarrangements dans des loci identifiés par ces techniques. Il consiste à déterminer l'enchaînement ou séquence des nucléotides constituant un brin d'ADN, la séquence complète du génome étant reconstituée à partir des lectures de ces fragments séquentiels qui se chevauchent. Comparée à celle du génome de référence (Boxer femelle, [119]), elle peut mettre en évidence un nombre de variants considérable que l'on peut notablement réduire en comparant aux séquences génomiques de chiens « contrôles » (sujets de races différentes, non affectés par l'APR étudiée), ce qui permet de ne conserver que des variants d'intérêt potentiel dans l'étude en cours, et de les hiérarchiser selon qu'ils sont situés en région codante ou non. Pour s'assurer qu'il ne s'agit pas de polymorphisme, des sujets sains, atteints et porteurs sont séquencés, et on peut juger si les variants observés ségrègent comme prévu en comparant les génomes séquencés à ceux de chiens

sains de races différentes [100]. La position des variants est déterminée par rapport à celle des gènes documentés dans l'espèce canine, et si besoin dans une autre espèce dans des régions où l'ordre des gènes est conservé (synténie). Les possibilités offertes par cette technique sont donc très prometteuses et adaptées pour isoler de nouvelles mutations dans des gènes impliqués dans les APRs canines, son coût restant un facteur actuellement limitant. Récemment, sa mise en œuvre, combinée à l'usage de marqueurs microsatellites afin d'éliminer de potentiels gènes candidats non pertinents a permis d'identifier une nouvelle mutation dans le gène codant pour la sous-unité β de la phosphodiesterase (délétion de deux acides aminés dans l'exon 19) chez le Chien d'eau espagnol, responsable d'une forme précoce d'APR [120].

« Bons » tests, « mauvais » tests ?

Il y a d'abord des tests parfaitement fiables employés à mauvais escient parce qu'utilisés hors contexte, sans examen clinique de référence : nous avons rapporté le test *rcd1* utilisé dans ces conditions pour s'assurer de la forme tardive d'APR du Setter irlandais (*rcd4-PRA*). Le conseil vétérinaire aux clubs de races concernés est un préalable à la mise en œuvre d'une politique de dépistage d'APR qui devrait éviter cet écueil.

La dégénérescence précoce de la rétine du Schnauzer nain (PRA type A), autosomique récessive, avait été clairement caractérisée en 1991 comme une dysplasie des photorécepteurs [121], sans équivoque (études histologique et ultrastructurale). Depuis près de 20 ans, pas un seul cas n'a été génétiquement confirmé par le test PRA type fondé sur une variation non-sens de séquence dans le gène codant la phosducine sur le CFA7, identifiée en 1998 [122]. En 2019, des sujets homozygotes pour un variant complexe affectant la région codante du gène *PPT1* située sur le CFA 15 (*palmitoyl-protein thioesterase 1* [PPT1], enzyme qui serait aussi impliquée dans le développement synaptique) étaient pour certains reconnus atteints de PRA type A, pour d'autres non (pénétrance incomplète possible) [123]. En 2020, un variant régulateur intronique d'un autre gène candidat (*human immunodeficiency virus type 1 enhancer* [*HIVEP3*]), sans phénotype oculaire mais exprimé dans le système visuel chez la souris (source : <http://www.informatics.jax.org/marker/MGI:106589>), également à pénétrance incomplète, était identifié au même locus sur le CFA15 [124]. Le recouplement des deux études fait qu'il n'est pas actuellement possible d'établir la distinction entre les variants HIVEP3 et PPT1 comme causes potentielles de PRA type A. Jusqu'à ce qu'une méthode à la fois robuste et de coût acceptable pour le génotypage de PPT1 soit disponible, le variant HIVEP3 pourrait être utilisé pour tester génétiquement l'APR du Schnauzer nain, en gardant à l'esprit qu'il n'est pas la cause de la maladie, et que sa recombinaison avec le variant causal produirait des résultats erronés [125]. Une étude par séquençage du génome complet pour préciser les fonctions de ces variants dans la race serait la piste à suivre, mais elle est actuellement considérée trop coûteuse à l'échelle de la population concernée.

Une insertion dans l'exon 2 de *Retinitis pigmentosa regulator Interacting Protein 1* (RPGRIP1), impliquée notamment

dans le développement du télencéphale et de la moelle épinière chez la souris a été répertoriée comme cause d'une dystrophie des cônes et bâtonnets (CORD1) et identifiée actuellement dans 14 races sur le CFA15 [16–21]. L'âge d'installation des symptômes chez le Teckel nain à poil long varie de 4 mois à 15 ans avec une vitesse d'évolution variable, ce qui est anormalement étalé dans le temps. La recherche de l'insertion responsable de CORD1 a permis d'identifier 16 % de discordance parmi les 86 chiens contrôlé âgés de plus de 4 ans (sains homozygotes mutés) alors que 20 % des 74 sujets affectés n'étaient pas homozygotes mutés [19]. Bien que le test ait été proposé pour la race, cette insertion exonique ne pouvait donc être considérée que comme la modification la plus fortement associée à la maladie, mais pas comme la mutation causale. Des causes supplémentaires ou alternatives devaient intervenir pour expliquer cette discordance phénotype-génotype : une mutation concomitante à un second locus sur le CFA 15, qui contient environ 11 gènes, serait nécessaire pour l'expression du phénotype CORD1 [20]. Chez le Springer anglais, la même discordance entre homozygote muté RPGRIP1 et phénotype malade peut exister, moins rapportée aux États-Unis qu'en Suède [21]. Notre expérience dans cette dernière race confirme l'âge d'apparition proposé des modifications du fond d'œil (entre 1 et 2 ans), avec un certain nombre de cas à évolution lente sans perte complète de vision, et retient une possible dissymétrie lésionnelle entre les deux yeux [6].

Conclusion

Un certain nombre de possibilités diagnostiques (ERG, imagerie) relève de la pratique spécialisée de l'ophtalmologie, mais elles doivent être connues par tout praticien qui s'intéresse aux APRs. Sa formation et son équipement doivent lui permettre d'effectuer un examen ophtalmoscopique dans de bonnes conditions.

Pour ce qui est du diagnostic, l'accent doit être mis sur une connaissance raciale des affections et le but de cette synthèse est d'en fournir quelques éléments, bibliographiques et personnels.

La réalisation d'un prélèvement soit pour un test génétique, soit dans le cadre d'un protocole de recherche est de la responsabilité du vétérinaire qui peut seul le certifier, en garantir l'authenticité et la qualité.

Le diagnostic clinique, directement ou non, occupe une place importante, du vétérinaire au chercheur, du chercheur à la commercialisation du test diagnostique, de la maladie diagnostiquée par le vétérinaire au test quand ce dernier est disponible. Sur 231 chiens de 36 races différentes atteints d'APR, Downs et al. ont testé 17 mutations impliquées dans leur déterminisme : 129 étaient homozygotes mutés pour une d'entre elles, 29 étaient porteurs et 73 étaient homozygotes sains par rapport aux allèles testés [126] : cela signifie que l'APR dans l'espèce canine peut être considérée comme significativement hétérogène entre les différentes races et à l'intérieur de celles-ci, et par conséquent démontre l'importance de la qualité du diagnostic clinique, sans laquelle aucune étude solide ne peut être mise en place.

L'élevage canin par races a cependant limité l'hétérogénéité des populations, ce qui explique le caractère majoritaire des APRs récessives chez le chien. Les modes de transmission des rétinites pigmentaires (RPs) humaines sont plus divers : selon les auteurs, entre 20 et 24 % de maladies autosomiques dominantes, 7 à 21 % d'autosomiques récessives, 9 à 16 % de récessives liées à l'X [69]. De 37 à 40 % de cas sporadiques (*simplex*), sans autre cas rapportés dans la famille, sont décrits sans que leur origine puisse être précisée (déterminisme dominant à pénétrance faible ou lié à l'X encore non identifié, phénoménologie, origine multifactorielle, mutation de novo...). Les formes syndromiques autosomiques récessives (avec anomalies systémiques associées) représenteraient chez l'Homme quelque 13 % de la totalité des RPs [69], alors que seule une dysplasie oculo-squelettique canine, dont la composante oculaire n'est pas une APR mais une dysplasie rétinienne, a été décrite [127,128] et son déterminisme héréditaire établi [129]. Une forme syndromique sporadique associant atrophie rétinienne précoce, dysplasie coxo-fémorale et communication interventriculaire a été décrite et documentée chez un Berger allemand âgé de 6 mois sans antécédents familiaux [130]. CORD1 a été évoquée comme homologue canine de l'amaurose de Leber humaine [20] mais la forme décrite chez l'Homme (néphronophytose familiale juvénile) associe amaurose et néphrite intersticielle dans le syndrome de Senior-Locken [69]. Les origines génétiques diverses et la présence de formes syndromiques humaines différencient une proportion importante de RPs des APRs canines. Ces dernières demeurent toutefois d'excellents modèles spontanés pour l'étude génétique fondamentale et la mise en place de thérapies géniques dans un certain nombre de RPs syndromiques ou non chez l'Homme [131–134].

Déclaration de liens d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Références

- [1] Magnusson H. Om nattblidhett hos hund säsom foldj slätkapsavel [à propos de la cécité nocturne consécutive à la consanguinité chez le chien]. Svensk Vet Tidskr 1909;14:462–6.
- [2] Magnusson H. Über retinietis pigmentosa und Konsanguinität beim Hunde [À propos de la rétinite pigmentaire et de la consanguinité chez le chien]. Arch Vergl Ophthalmol 1911;2:147–63.
- [3] Wyman M. Manual of small animal ophthalmology. New York: Churchill Livingstone; 1986.
- [4] Nicolas E. Ophtalmologie vétérinaire et comparée. Paris: Asselin et Houveau; 1908.
- [5] Chaudieu G, Chahory S. Affections oculaires héréditaires ou à prédisposition raciale chez le chien. Rueil-Malmaison: Éditions du Point Vétérinaire; 2013.
- [6] Downs LM, Bell JS, Freeman J, Hartley C, Hayward LJ, Mellors CS. Late-onset progressive retinal atrophy in the Gordon and Irish Setter breeds is associated with a frameshift mutation in C2orf71. Anim Genet 2013;44:169–77.

- [7] Lin CT, Gould DJ, Petersen-Jones SM, Sargan DR. Canine inherited degenerative update on molecular genetic and its clinical application. *J Small An Vet Pract* 2002;43:426–32.
- [8] Aguirre GD, Acland GM. Models, mutants and man: searching for unique phenotypes and gene in the dog model of retinal degeneration. *The dog and its genome*. New York: Cold Spring Harbor Laboratory Press; 2006. p. 291–325.
- [9] Narfström K, Petersen-Jones S. Diseases of the canine ocular fundus. In: Gelatt KN, editor. *Veterinary ophthalmology*. 5th ed. Ames: Wiley-Blackwell; 2013. p. 944–1025.
- [10] Petersen-Jones S. Advances in the molecular understanding of canine retinal diseases. *J Small An Pract* 2005;46:371–80.
- [11] Acland GM, Ray K, Mellersh CS, Gu W, Langston AA, Rine J, et al. Linkage analysis and comparative mapping of canine progressive rod-cone degeneration (prcd) establishes potential locus homology with retinitis pigmentosa (RP17) in humans. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1998;95:3048–53.
- [12] Acland GM, Ray K, Mellersh CS, Langston AA, Rine J, Ostrander EA, et al. A novel retinal degeneration locus identified by linkage and comparative mapping of canine early retinal degeneration. *Genomics* 1999;59:134–42.
- [13] Zangerl B, Goldstein O, Philp AR, Lindauer SJ, Pearce-Kelling SE, Mullins RF, et al. Identical mutation in a novel retinal gene causes progressive rod-cone degeneration in dogs and retinitis pigmentosa in humans. *Genomics* 2006;88:551–63.
- [14] Goldstein O, Kupekova AV, Aguirre GD, Acland GM. Exonic SINE insertion in STK38L causes canine early retinal degeneration (erd). *Genomics* 2010;96:362–8.
- [15] Svensson M, Olsen L, Winkler PA, Petersen-Jones SM, Bergstrom T, Garncarz Y, et al. Progressive retinal atrophy in the Polski Owczarek Nizinny dog: a clinical and genetic study. *Vet Ophthalmol* 2016;19:195–205.
- [16] Mellersh CS, Boursnell ME, Pettitt L, Ryder EJ, Holmes NG, Graham D, et al. Canine RPGRIP1 mutation establishes cone-rod dystrophy in miniature longhaired dachshunds as a homologue of human Leber congenital amaurosis. *Genomics* 2006;88:293–301.
- [17] Kuznetsova T, Iwabe S, Boesze-Battaglia K, Pearce-Kelling S, Chang-Min Y, McDaid K, et al. Exclusion of RPGRIP1 ins44 from primary causal association with early-onset cone-rod dystrophy in dogs. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2012;53:5486–501.
- [18] Forman OP, Hitti RJ, Boursnell M, Miyadera K, Sargan D, Mellersh C, et al. Canine genome assembly correction facilitates identification of a MAP9 deletion as a potential age of onset modifier for RPGRIP1-associated canine retinal degeneration. *Mamm Genome* 2016;27:237–45.
- [19] Miyadera K, Kato K, Aguirre-Hernandez J, Tokuriki T, Morimoto K, Busse C, et al. Phenotypic variation and genotype-phenotype discordance in canine cone-rod dystrophy with an RPGRIP1 mutation. *Mol Vis* 2009;15:2287–305.
- [20] Miyadera K, Kato K, Boursnell M, Mellersh CS, Sargan DR. Genome-wide association study in RPGRIP1 (-/-) dogs identifies a modifier locus that determines the onset of retinal degeneration. *Mamm Genome* 2012;23:212–23.
- [21] Narfstrom K, Jeong M, Hyman J, Madsen RW, Bergstrom TF. Assessment of hereditary retinal degeneration in the English Springer Spaniel dog and disease relationship to an RPGRIP1 mutation. *Stem Cells Int* 2012;2012:685901.
- [22] Wiik AC, Wade C, Biagi T, Ropstad EO, Bjerkas E, Lindblad-Toh K, et al. A deletion in nephronophthisis 4 (NPHP4) is associated with recessive cone-rod dystrophy in standard wire-haired dachshund. *Genome Res* 2008;18:1415–21.
- [23] Goldstein O, Mezey JG, Schweitzer PA, Boyko AR, Gao C, Bustamante CD, et al. IQCB1 and PDE6B mutations cause similar early-onset retinal degenerations in two closely related terrier dog breeds. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2013;54:7005–19.
- [24] Goldstein O, Mezey JG, Boyko AR, Gao C, Wang W, Bustamante CD, et al. An ADAM9 mutation in canine cone-rod dystrophy 3 establishes homology with human cone-rod dystrophy 9. *Mol Vis* 2010;16:1549–69.
- [25] Kropatsch R, Petrasch-Parwez E, Seelow D, Schlichting A, Gerding WM, Akkad DA, et al. Generalized progressive retinal atrophy in the Irish Glen of Imaal Terrier is associated with a deletion in the ADAM9 gene. *Mol Cell Probes* 2010;24:357–63.
- [26] Riis RC, Sheffy BE, Loew E, Kern TJ, Smith JS. Vitamin E deficiency retinopathy in dogs. *J Am Vet Res* 1981;42:74–86.
- [27] Davidson MG, Geoly FJ, Gilger BC, MacLellan GJ, Whitley W. Retinal degeneration associated with vitamin E deficiency in hunting dogs. *J Am Vet Med Assoc* 1998;213:211–21.
- [28] Suber ML, Pittler SJ, Quin N, Wright GC, Holcombe N, Lee RH, et al. Irish setter dogs affected with rod-cone dysplasia contain a nonsense mutation in the rod cGMP phosphodiesterase beta-subunit gene. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1993;90:3968–72.
- [29] Clements PJ, Gregory CY, Peterson-Jones SM, Sargan DR, Bhattacharya SS. Confirmation of the rod cGMP phosphodiesterase beta-subunit (PDE beta) nonsense mutation in affected rcd-1 Irish setters in the UK and development of a diagnostic test. *Curr Eye Res* 1993;12:861–6.
- [30] Dekomien G, Runte M, Godde R, Epplen JT. Generalized progressive retinal atrophy of Sloughi dogs is due to an 8-bp insertion in exon 21 of the PDE6B gene. *Cytogenet Cell Genet* 2000;90:261–7.
- [31] Kupekova AV, Goldstein O, Johnson JL, Richardson MA, Pearce-Kelling SE, Swaroop A, et al. Canine RD3 mutation establishes rod-cone dysplasia type 2 (rcd2) as ortholog of human and murine rd3. *Mam Genome* 2009;20:109–23.
- [32] Petersen-Jones SM, Entz DD, Sargan DR. cGMP phosphodiesterase- α mutation causes progressive retinal atrophy in the Cardigan Welsh corgi dog. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1999;40:1637–44.
- [33] Acland GM, Blanton SH, Hershfield B, Aguirre GD. XLPRA: a canine retinal degeneration inherited as an X-linked trait. *Am J Med Genet* 1994;52:27–33.
- [34] Zeiss CJ, Acland GM, Aguirre GD. Retinal pathology of canine X-linked progressive retinal atrophy, the locus homologue of RP3. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1999;40:3292–304.
- [35] Zeiss CJ, Ray K, Acland GM, Aguirre GD. Mapping of X-linked progressive retinal atrophy (XLPRA), the canine homolog of retinitis pigmentosa 3 (RP3). *Hum Mol Genet* 2000;9:531–7.
- [36] Zhang Q, Acland GM, Wu WX, Johnson JL, Pearce-Kelling S, Tulloch B, et al. Different RPGR exon ORF15 mutations in Canids provide insights into photoreceptor cell degeneration. *Hum Mol Genet* 2002;11:993–1003.
- [37] Kijas JW, Cideciyan AV, Aleman TS, Pianta MJ, Pearce-Kelling SE, Miller BJ, et al. Naturally occurring rhodopsin mutation in the dog causes retinal dysfunction and degeneration mimicking human dominant retinitis pigmentosa. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2002;99:6328–33.
- [38] Kijas JW, Miller BJ, Pierce-Kelling SE, Aguirre GD, Acland GM. Canine model of ocular disease. Outcross breeding define a dominant disorder present in the English Mastiff and Bullmastiff dog breeds. *J Hered* 2003;94:27–30.
- [39] Downs LM, Wallin-Hakansson B, Boursnell M, Marklund S, Hedhammar A, Truve K, et al. A frameshift mutation in golden retriever dogs with progressive retinal atrophy endorses SLC4A3 as a candidate gene for human retinal degenerations. *PLoS One* 2011;6:e21452.
- [40] Downs LM, Wallin-Hakansson B, Bergstrom T, Mellersh CS. A novel mutation in TTC8 is associated with progressive retinal atrophy in the golden retriever. *Canine Genet Epidemiol* 2014;1:4, <http://dx.doi.org/10.1186/2052-6687-1-4>.
- [41] Goldstein O, Jordan JA, Aguirre GD, Acland GM. A non-stop S-antigen gene mutation is associated with late-onset hereditary retinal degeneration in dogs. *Mol Vis* 2013;19:1871–84.

- [42] Lippmann T, Jonkisz A, Dobosz T, Petrasch-Parwez E, Epplen JT, Dekomien G. Haplotype-defined linkage region for gPRA in Schapendoes dogs. *Mol Vis* 2007;13:174–80.
- [43] Dekomien G, Vollrath C, Petrasch-Parwez E, Boeve MH, Akkad DA, Gerding WM, et al. Progressive retinal atrophy in Schapendoes dogs: mutation of the newly identified CCDC66 gene. *Neurogenetics* 2010;11:163–74.
- [44] Aguirre GD, Baldwin V, Pearce-Kelling S, Narfström K, Ray K, Acland GM. Congenital stationary night blindness in the dog: common mutation in the RPE65 gene indicates founder effect. *Mol Vis* 1998;4:23–9.
- [45] Veske A, Nilsson SE, Narfström K, Gal A. Retinal dystrophy of Swedish Briard/Briard-beagle dogs is due to a 4-bp deletion in RPE65. *Genomics* 1999;57:57–61.
- [46] Sidjanin DJ, Lowe JK, Mac Elwee JL, Milne BS, Philippen TM, Sargent DR, et al. Canine CNGB3 mutations establish cone degeneration as orthologous to the human achromatopsia locus ACMH3. *Hum Mol Genet* 2002;11:1823–33.
- [47] Grahn BH, Philibert H, Cullen CL, Houston DM, Semple HA, Schmutz SM. Multifocal retinopathy of Great Pyrenees dogs. *Vet Ophthalmol* 1998;1:211–21.
- [48] Storey ES, Grahn BH, Alcorn J. Multifocal chorioretinal lesions in Borzoi dogs. *Vet Ophthalmol* 2005;8:337–47.
- [49] Clerc B, de Geyer G, Laforge H, Maisonneuve P, Michaud B, Quignon P, et al. La rétinopathie du Berger de Picardie dans la population canine française : état des connaissances. *Revue Vétérinaire Clinique* 2020;55:11–29.
- [50] Chaudieu G. Étude de l’atrophie progressive de la rétine chez le Border Collie : renseignements fournis par 213 examens pratiqués sur 161 chiens. *Prat Med Chir Anim Comp* 2001;36:556–63.
- [51] Hoffmann I, Guziewicz KE, Zangerl B, Aguirre GD, Mardin CY. Canine multifocal retinopathy in the Australian Shepherd: a case report. *Vet Ophthalmol* 2012;15(Suppl. 2):134–8.
- [52] Guziewicz KE, Zangerl B, Lindauer SJ, Mullins RF, Sandmeyer LS, Grahn BH, et al. Bestrophin gene mutations cause canine multifocal retinopathy: a novel animal model for best disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007;48:1959–67.
- [53] Zangerl B, Wickstrom K, Slavik J, Lindauer SJ, Ahonen S, Schelling C, et al. Assessment of canine BEST1 variations identifies new mutations and establishes an independent bestrophinopathy model (cmr3). *Mol Vis* 2010;16:2791–804.
- [54] Gornik KR, Pirie CG, Duker JS, Boudrieau RJ. Canine multifocal retinopathy caused by a BEST1 mutation in a Boerboel. *Vet Ophthalmol* 2014;17:368–72.
- [55] Narfström K, Jalomäki S, Mowat F, Samardzija M, Chaudieu G, Bergström T. Assessment of a novel pigmentary choriotrinopathy in the Chinese Crested Dog. *JSM Ophthalmol* 2014;2:1018–31.
- [56] Narfström K, Endowed K. Difference between hereditary and non-hereditary eye disease: some hints for the clinician. *Continuing education hereditary eye diseases proceedings. Eur Col Vet Ophthalmol annual meeting, Trieste 2012*;25–32.
- [57] Regina Kropatsch R, Akkad DA, Frank M, Rosenhagen C, Altmüller J, Nürnberg P, et al. A large deletion in RPGR causes XLPR in Weimaraner dogs. *Canine Genet Epidemiol* 2016;3:7, <http://dx.doi.org/10.1186/s40575-016-0037-x>.
- [58] Zangerl B, Johnson JL, Acland GM, Aguirre GD. Independent origin and restricted distribution of RPGR deletions causing XLRA. *J Hered* 2007;98:526–30.
- [59] Millichamp MJ. Retinal degeneration in the dog and cat. *Vet Clin North Amer Small Anim Pract* 1990;26:799–835.
- [60] Chaudieu G. Hérédité-dégénérescence focale de la rétine (rétinopathie) du Lévrier Barzoï dans une population de 160 chiens. *Prat Med Chir Anim Comp* 1995;30:461–72.
- [61] Rubin LF. Inherited eye diseases in purebred dogs. Baltimore: Williams & Wilkins; 1989.
- [62] Martin CL. Ophthalmic disease in veterinary medicine. London: Manson Publishing Ltd; 2005.
- [63] Gerstein D, Dantzker D. Retinal vascular changes in hereditary visual cell degeneration. *Arch Ophthalmol* 1969;19:99–105.
- [64] Zigler J, Hess H. Cataracts in the Royal college of Surgeons Rat: evidence for initiation by lipid peroxydation products. *Exp Eye Res* 1985;41:67–76.
- [65] Barnett KC. Comparative aspects of canine hereditary eye diseases. *Adv Vet Sci comp Med* 1976;20:39–68.
- [66] Garmer L. Progressiv retinal atrofi (PRA) hos Labrador retriever. *Svensk Veterinärartidning* 1986;38:120–3.
- [67] Rubin LF. Clinical features of hemeralopia in the adult Alaskan Malamute. *J Am Vet Med Assoc* 1971;159:1696–8.
- [68] Rubin LF. Hemeralopia in Alaskan Malamute pups. *J Am Vet Med Assoc* 1971;158:1699–701.
- [69] Dollfus H, Dufier JL. Rétinopathies pigmentaires et principaux syndromes associés. In: Dufier JL, Kaplan J, editors. *Œil et génétique*. Paris: Masson; 2004. p. 243–60.
- [70] Lescure F. In: *Atlas d’angiographie fluorescéinique du fond d’œil chez les carnivores domestiques*. Paris: PMAC éditions; 1999.
- [71] McLellan GJ, Rasmussen CA. Optical coherence tomography for the evaluation of retina and optic nerve morphology in animal subjects: practical considerations. *Vet Ophthalmol* 2012;15(suppl. 2):13–28.
- [72] Grahn BH, Sandmeyer LL, Breaux C. Retinopathy of Coton de Tulear dogs: clinical manifestations, electroretinographic, ultrasonographic, fluorescein and indocyanine green angiographic, and optical coherence tomographic findings. *Vet Ophthalmol* 2008;11:242–9.
- [73] Grahn BH, Cullen CL, Philibert H. Multifocal retinopathy of Great Pyrenees, fluorescein angiography and electron microscopy during the time of lesion development. *Proc Am Col Vet Ophthalmol* 1998;29:32.
- [74] Buyukmihci N, Aguirre GD, Marshall J. Retinal degeneration in the dog II. Development of the retina in rod-cone dysplasia. *Exp Eye Res* 1980;30:575–91.
- [75] Aguirre GD, Rubin LF. Progressive retinal atrophy in the Miniature poodle: an electrophysiological study. *J Am Med Vet Assoc* 1972;160:191–201.
- [76] Aguirre GD, Rubin LF. Progressive retinal atrophy (retinal dysplasia) in the Norwegian Elkhound. *J Am Med Vet Assoc* 1971;158:208–18.
- [77] Aguirre GD, Acland GM. Variation in retinal degeneration phenotype inherited at the prcd locus. *Exp Eye Res* 1988;46:663–87.
- [78] Chaudieu G, Molon-noblot S. Retinal degeneration in the Bernese mountain dog in France: preliminary observations. *Vet Ophthalmol* 2004;7:175–84.
- [79] André C, Chaudieu G, Thomas A, Jongh O, Jegou JP, Chahory S, et al. Hereditary retinopathies in the dog: genetic fundamentals and genetic tests. *Prat Med Chir Anim Comp* 2008;43:75–84.
- [80] Parry HG. Degeneration of the dog retina. II. Generalized progressive atrophy of hereditary origin. *Br J Ophthalmol* 1953;37:487–502.
- [81] Aguirre GD, Farber D, Lolley R, O’Brien PJ, Alligood J, Fletcher RT, et al. Retinal degeneration in the dog. III. Abnormal cyclic nucleotide metabolism in rod-cone dysplasia. *Exp Eye Res* 1982;35:325–42.
- [82] Farber D, Lolley R. Cyclic guanosine monophosphate: elevation in degenerating photoreceptor cells of the C3H mouse retina. *Science* 1974;186:449–51.
- [83] Bowes C, Li T, Danciger M, Baxter LC, Applebury ML, Farber DB. Retinal degeneration in the rd mouse is caused by a defect in the β subunit of rod cGMP-phosphodiesterase. *Nature* 1990;347:677–80.

- [84] Aguirre GD, Rubin LF. Rod-cone dysplasia (progressive retinal atrophy) in Irish setters. *J Am Vet Med Assoc* 1975;166:157–64.
- [85] Riis RG, Aguirre GD. The Briard problem. *Trans Am Coll Vet Ophthalmol* 1983;62–75.
- [86] Roze M, Luciani A, Auphan M. Un modèle possible pour les hérédité-dégénérescences tapéto-rétiniennes humaines. *J Fr Ophthalmol* 1991;5:47–52.
- [87] Narfström K, Wrigstad A, Nilsson SE. The Briard dog: a new animal model of congenital stationary night blindness. *Br J Ophthalmol* 1989;73:750–6.
- [88] Wrigstad A, Narfström K, Nilsson SEG. Slowly progressive changes of the retina and the retinal pigment epithelium in the Briard dogs with hereditary retinal dystrophy. *Doc Ophthalmol* 1994;87:337–54.
- [89] Wrigstad A, Nilsson SE, Narfström K. Ultrastructural changes of the retina and retinal pigment epithelium in Briard dogs with hereditary congenital night blindness and partial day blindness. *Exp Eye Res* 1992;55:805–18.
- [90] Veske A, Nilsson SE, Gal A. Characterization of canine rod photoreceptor cGMP-gated cation channel alpha-subunit gene and exclusion of its involvement in the hereditary dystrophy of Swedish Briards. *Gene* 1997;202:115–9.
- [91] Veske A, Narfström K, Finkh U, Sargan DR, Nilsson SEG, Gal A. Isolation of canine retinal cDNA arrestin and exclusion of three candidate genes for Swedish Briard retinal dystrophy. *Curr Eye Res* 1997;16:270–4.
- [92] Veske A, Nilsson SEG, Finkh U, Narfström K, Petersen-Jones S, Goul D, et al. Hereditary retinal dystrophy of Swedish Briard dogs. Exclusion of six candidate genes by molecular genetic analysis. In: Lavail MM, et al, editors. *Degenerative retinal diseases*. New York: Plenum Press; 1997. p. 81–7.
- [93] Vilboux T [Thèse] Recherche des gènes responsables de rétinopathies : apport du modèle canin. Université de Rennes 1; 2007.
- [94] Chaudieu G. Affections dysplasiques et dégénératives de la rétine du chien. Revue de la littérature et observations personnelles. Étude spéciale des lésions à caractère localisé. *Prat Med Chir Anim Comp* 1992;5:647–77.
- [95] Scagliotti R, Mac Millan AD. Retinal degeneration in the Borzoi. A preliminary report. *Trans Am Col Vet Ophthalmol* 1977;67–8.
- [96] Chaudieu G. An update on retinopathy in Borzois in France. An assessment of 350 examinations (1990–1998). In: Proc ECVO-ESVO-ISVO-GEMO Joint meeting, Lyon. 1998. p. 7–8.
- [97] Vilboux T, Chaudieu G, Jeannin P, et al. Progressive retinal atrophy in the Border Collie: a new XL-PRA. *BMC Vet Res* 2008;4:10 [<https://www.biomedcentral.com/1746-6148/4/10>].
- [98] Chaudieu G, Olivier A, Thomas A, Bunel M, Albaric O, et al. Atrophie de la rétine du Border Collie : étude rétrospective (1996–2012). *Rev Vet Clin* 2014;49:93–101.
- [99] Bunel M, Chaudieu G, Brabet P, Hamel C, Hitte C, Lagoutte L, et al. Natural models for retinitis pigmentosa: progressive retinal atrophy in dog breeds. *Hum Genet* 2019, <http://dx.doi.org/10.1007/s00439-019-01999-6>.
- [100] Chaudieu G, Quignon P, André C. La rétinopathie multifocale du Border Collie : état des connaissances. E-congrès AFVAC, 2020 <http://www.afvac.com/>.
- [101] Balicki I, Nestorowicz N, Ofri R. Fundoscopic abnormalities and electroretinography in cases of retinopathy in German shepherd dogs. *Vet Ophthalmol* 2013;16:397–408.
- [102] Payen G, abitbol M, Mazzuchelli S, Clerc B, Chahory S. Fundoscopic abnormalities in a colony of Czechoslovakian wolfdogs: a preliminary study. In: Annual meeting ECVO/ESVO Proceeding book, Copenhagen, poster 12. 2009.
- [103] Acland GM, Fletcher R, Gentlemen S, chader G, Aguirre GD. Non-allelism of three genes (*rcd1*, *rcd2*, *erd*) for early-onset hereditary retinal degeneration. *Exp Eye Res* 1989;49:983–98.
- [104] Wang W, Zhang Q, Acland GM, Ray K, Aguirre GD. Evaluation of c-GMP-phosphodiesterase (PDE) for causal association with rod-cone dysplasia 2 (*rcd2*), a canine model of abnormal retinal cGMP metabolism. *Exp Eye Res* 1999;69:445–53.
- [105] Pearce-Kelling SE, Nickle A, Kijas JW, Sidjanin DJ, Miller BJ, Aguirre GD. Test matings confirms allelism of *prcd* across many dog breeds. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2002;43:E3673 [Abstr.].
- [106] Kijas JW, Miller BJ, Pearce-Kelling SE, Aguirre GD, Acland GM. Cloning the canine ABCA4 gene and evaluation in canine cone-rod dystrophies and progressive retinal atrophies. *Mol Vis* 2004;10:223–32.
- [107] Cideciyan AV, Jacobson SG, Aleman TS, Danian GU, Pearce-Kelling SE, sumaroka A, et al. In vivo dynamics of retinal injury and repair in the rhodopsin mutant dog model of human retinitis pigmentosa. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005;102:5233–6.
- [108] Danian GU, Beltran WA, Li Z, Acland GM, Aguirre GD. Clinical light exposure, photoreceptor degeneration, and AP-1 activation: a cell death or cell survival signal in the rhodopsin mutant retina? *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007;48:4907–18.
- [109] Bedford PGC. Retinal pigment epithelial dystrophy (CPRA): study of the disease in the Briard. *J Small Anim Pract* 1984;25:129–38.
- [110] Parry HB. Degenerations of the dog retina. VI. Central progressive atrophy with pigment epithelial dystrophy. *Br J Ophthalmol* 1954;38:653–68.
- [111] Barnett KC, Dunn WL. The international sheepdog society and progressive retinal atrophy. *J Small Anim Pract* 1969;10:301–7.
- [112] Barnett KC. Canine retinopathies. III. The Other breeds 1965;6:185–96.
- [113] Chaudieu G. À propos de deux cas apparentés de dystrophie de l'épithélium pigmentaire rétinien (DEPR) chez le Fox Terrier à poil dur : étude clinique originale, revue de la littérature. *Rev Med Vet* 1997;178:537–46.
- [114] Bunel M [Thèse] Recherche de gènes impliqués dans les rétinopathies canines comme modèles de rétinites pigmentaires humaines. Université de Rennes 1; 2017.
- [115] Aguirre-Hernandez J, Wickström K, Sargan D. The Finnish Lapphund retinal atrophy locus maps to the centromeric region of CFA9. *BMC Vet Res* 2007;3:14, <http://dx.doi.org/10.1186/1746-6148-3-14>.
- [116] Ahonen SJ, Arumilli M, Lohi H. A CNGB1 frameshift mutation in Papillon and Phalène dogs with progressive retinal atrophy. *Plos One* 2013;8:e72122.
- [117] Narfstrom K, Ekesten B. Electroretinographic evaluation of Papillons with and without hereditary retinal degeneration. *Am J Vet Res* 1998;59:221–6.
- [118] Narfstrom K, Wrigstad A. Clinical, electrophysiological and morphological changes in a case of hereditary retinal degeneration in the Papillon dog. *Vet Ophthalmol* 1999;2:67–74.
- [119] Lindblad-Toh K, Wade CM, Mikkelsen TS, Karlsson EK, Jaffe DB, Kornal M, et al. Genome sequence, comparative analysis and haplotype structure of the domestic dog. *Nature* 2005;438:803–19.
- [120] Winkler PA, Ramsey HD, Petersen-Jones SM. A novel mutation in PDE6B in Spanish Water Dogs with early-onset progressive retinal atrophy. *Vet Ophthalmol* 2020;23:792–6.
- [121] Parshall CJ, Wyman M, Nitroy S, Acland G, Aguirre G. Photoreceptor dysplasia: an inherited progressive retinal atrophy of miniature Schnauzer dogs. *Prog Vet Comp Ophthalmol* 1991;1:187–203.
- [122] Zhang Q, Acland GM, Parshall CJ, Haskell J, Ray K, Aguirre GD. Characterization of canine receptor phosducin cDNA and identification of a sequence variation in dogs with photoreceptor dysplasia. *Gene* 1998;215:231–9.

- [123] Murgiano L, Becker D, Torjman D, Niggel GK, Milano A, et al. Complex structural PPT1 variant associated with non-syndromic canine retinal degeneration. *G3* 2019;9, <http://dx.doi.org/10.1534/g3.118>.
- [124] Kaukonen M, Quintero IB, Mukarram AK, Hytönene MK, Holopainen S, et al. A putative silencer variant associated with non-syndromic canine model of retinitis pigmentosa. *PLoS Genet* 2020;16(3):e1008659, <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pgen> [1008659 PMID: 32150541].
- [125] Aguirre GD, Lohi H, Kaukonen M, Murgiano L. Formal commentary. *PLoS Genet* 2020;16(11):e1009059, <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pgen.1009059>.
- [126] Downs LM, Hitti R, Pregnolato S, Mellersh CS. Genetic screening for PRA associated mutations in multiple dog breeds shows that PRA is heterogenous within and between breeds. *Vet Ophthalmol* 2014;17:126–30.
- [127] Meyers VN, Jezyk PF, Aguirre GD, Patterson DF. Short-limbed dwarfism and ocular defects in the samoyed dogs. *J Am Vet Assoc* 1983;183:975–9.
- [128] Carrig C, Spenberg D, Schmidt G, Tvedten H. Inheritance of associated ocular and skeletal dysplasia in Labrador Retrievers. *J Am Vet Med Assoc* 1988;193:1269–72.
- [129] Goldstein O, Guyon R, Kukekova A, Pearce-Kelling S, Johnson J, Aguirre G, et al. COL9A2 and COL9A3 mutations in canine autosomal recessive oculo-skeletal dysplasia. *Mam Genome* 2010;21:398–408.
- [130] Chaudieu G, Brunon G. Malformations multiples chez un Berger allemand. *Prat Med Chir Anim Comp* 2001;36:31–2.
- [131] Acland GM, Aguirre GD, Ray J, Zhang Q, Aleman TS, Cideciyan AV, et al. Gene therapy restores vision in a canine model of childhood blindness. *Nat Genet* 2001;28:82–95.
- [132] Beltran W, Cideciyan AV, Lewin AS, Iwabe S, Khanna H, Sumaroka S, et al. Gene therapy rescues photoreceptor blindness in dogs and paves the way for treating human X-linked retinitis pigmentosa. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2012;109:2132–7.
- [133] Petit L, Lhériteau E, Weber M, Le Meur G, Deschamps JY, Provost L, et al. Restoration of vision in the pde6 β -deficient dog, a large animal model of rod-cone dystrophy. *Mol Ther* 2012;11:2019–30.
- [134] Lhériteau E, Petit L, Weber M, Le Meur M, Deschamps JY, Lbeau S. Successful gene therapy in the RPGRIP1-deficient dog: a large model of rod cone dystrophy. *Mol Ther* 2014;22:265–77.