



Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com



MISE AU POINT

La rétinopathie du Berger de Picardie dans la population canine française : état des connaissances[☆]



Retinopathy of the Picard shepherd dog in the French canine population: State of the art

**B. Clerc^{a,b,c,d,e,f,g,h,1}, G. de Geyer^a, H. Laforge^b,
P. Maisonneuve^c, B. Michaud^d, P. Quignon^e,
C. André^e, S. Molon-Noblot^f, C. Pêcheur^g,
G. Chaudieu^{h,*}**

^a Clinique vétérinaire, 35, avenue du Général-Patton, 49000 Angers, France

^b Clinique vétérinaire, 72, rue Saint-Charles, 75015 Paris, France

^c Clinique vétérinaire, avenue de la Libération, 45000 Orléans, France

^d Clinique vétérinaire, 4A, place de L'Hôtel-de-Ville, 68210 Dannemarie, France

^e CNRS, génétique du chien, 2, avenue du Pr-Léon-Bernard, 35043 Rennes cedex, France

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

^g 26, rue J.-Offenbach, 45140 Ingré, France

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

Reçu le 23 janvier 2020 ; accepté le 31 janvier 2020

Disponible sur Internet le 29 février 2020

MOTS CLÉS

Chien ;
Chien de berger de
Picardie ;
Ophtalmologie ;
Rétinopathie

Résumé Soixante-dix-huit (78) examens oculaires ont été réalisés chez soixante-dix (70) chiens de berger de Picardie, dont 43 femelles et 27 mâles âgés de 6 semaines à 12 ans. L'examen clinique effectué par ophtalmoscopie indirecte a permis d'identifier plusieurs types de lésions du fond d'œil : 28 observations de rétinopathie focale (dont 22 bilatérales), 8 de dégénérescence rétinienne généralisée, 3 de dysplasie rétinienne multifocale ; des plis rétiens du jeune âge ont été relevés chez 6 chiots. Parmi ces chiens, 14 ont subi un examen électrorétinographique (ERG), 2 une angiographie fluorescéinique (AF), 2 une tomographie en cohérence optique (OCT) ; un examen histopathologique a pu être effectué chez un chien aveugle âgé de 9 ans atteint de rétinopathie, ainsi que chez un chiot amblyope âgé de 7 semaines, chez qui

[☆] 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).

¹ Auteur décédé.

L'examen en microscopie électronique à transmission (MET) a aussi été réalisé. Par ailleurs, un pedigree de 154 chiens incluant 63 sujets atteints ou suspects de rétinopathie, dont certains font partie de la présente étude, a été constitué. Les résultats attestent d'animaux jeunes ou jeunes adultes préférentiellement atteints de rétinopathie focale, d'une évolution lésionnelle avec possible participation choroïdienne (AF) ; ils ne montrent en revanche ni prédisposition de sexe, ni correspondance constante entre la gravité des lésions, celle du déficit visuel et les modifications de l'ERG. L'examen en OCT confirme le caractère bulleux, évolutif des lésions focales de décollement rétinien séreux, et met en évidence à ce niveau des modifications des zones ellipsoïdes (ZE) et d'interdigitation (ZI) des photorécepteurs (gonflement précoce), ainsi qu'un amincissement de la couche nucléaire externe (CNE) ; la segmentation de la neurorétine non décollée est normale et on observe des lacunes dans la couche des cellules ganglionnaires. L'examen histologique chez le chiot amblyope âgé de 7 semaines, dont le père était atteint de rétinopathie focale, met en évidence des modifications précoces de la couche des artères externes et un amincissement de la CNE. La MET confirme une atteinte dégénérative précoce des cellules ganglionnaires avec vacuolisation. Celui des globes oculaires du chien aveugle âgé de 9 ans révèle une atrophie rétinienne évoluée généralisée. Le pedigree de 154 sujets apparentés permet de formuler l'hypothèse d'une transmission autosomique récessive.

© 2020 Publié par Elsevier Masson SAS au nom de AFVAC.

KEYWORDS

Dog;
Ophthalmology;
Picard shepherd dog;
Retinopathy

Summary Seventy-eight (78) ocular examinations have been realised in seventy (70) Picard shepherd dogs (43 females and 27 males, 6 weeks to 12 years old). Clinical examination by indirect ophthalmoscopy revealed several types of fundic lesions: 28 cases of bilateral focal retinopathy (22 of which bilateral), 8 cases of generalized retinal degeneration, 3 cases of multifocal retinal dysplasia; juvenile retinal folds have been observed in 6 puppies. Among these dogs, 14 underwent electroretinography (ERG), 2 underwent fluorescein angiography (FA), 2 underwent ocular coherence tomography (OCT): an histopathological examination has been performed on the globes from a 9 years old blind dog affected of retinopathy; on the globes from a 7 weeks almost blind puppy, histopathology has been realised, and transmission electron microscopy (TEM) as well. Moreover, a study pedigree of 154 related dogs, with 63 affected or suspicious cases of retinopathy, including some dogs of the present study, has been built. Results confirmed the disease appearing without sex predisposition, rather in young or young adult dogs, and a lesional evolution with possible choroidal involvement (FA); they did not confirm a systematical/expected correspondence between the severity of lesions, the visual impairment, and ERG modifications. OCT examination identified multifocal, bullous evolutive lesions or serous retinal detachment, an early distal swelling of ellipsoid zone (EZ) and interdigitation zone (IZ), and an outer nuclear layer thinning as well; the layering of the non detached retina was normal; a vacuolisation of the ganglion cells was found. Histological examination in the almost blind 7 weeks old puppy, the sire of which is affected of retinopathy, was showing early changes in the external segments layer, and thinning of the outer nuclear and ganglion cells layers. TEM confirmed an early degeneration/vacuolisation of the retinal ganglion cells. In the 9 years old affected blind dog, the histopathological result was a generalized retinal atrophy. The study pedigree of 154 dogs permits to state the hypothesis of an autosomal recessive mode of inheritance.

© 2020 Published by Elsevier Masson SAS on behalf of AFVAC.

Introduction

Parmi les rétinopathies (multi)focales décrites chez le chien, celle du Berger de Picardie présente des particularités physiques et fonctionnelles qui ont paradoxalement peu suscité l'intérêt de vétérinaires ophtalmologistes durant ces dernières décennies.

Cette forme spécifique d'affection du fond d'œil, identifiée par B. Clerc et H. Laforge dans les années 1975–1980, n'a fait l'objet que de peu de publications [1,2,6–8] ou de communications [3–5,9–11].

Des cas ont été rapportés, sporadiquement, notamment dans le cadre du dépistage des maladies héréditaires oculaires canines (Association of French eye panelists, maladies

héréditaires oculaires canines, AFEP/MHOC) [9–11], au sein de la population française, dont l'effectif est assez limité (138 naissances en 2018, source : Club des amis du Picard).

Le but de cet article est de présenter un état des connaissances relatives à cette maladie à partir des observations réalisées dans le cadre de cette étude rétrospective par les auteurs, qui dédient ce travail au professeur Bernard Clerc, leur collègue et ami décédé en 2016. Il avait dirigé une thèse de doctorat vétérinaire « Contribution à l'étude des rétinopathies du Picard » soutenue en 1990 [2] et effectué la première communication consacrée à ce sujet au congrès de l'European Society of Veterinary Ophthalmology/International Society of Veterinary Ophthalmology (ESVO/ISVO) à Vienne en 1991 [3]. Cette revue inclut quelques unes de ces observations non publiées.

Matériels

Soixante-dix-huit (78) observations étaient collectées pour soixante-dix (70) chiens examinés sur une durée de près de 30 ans (1990–2018) par les six investigateurs de cette étude (Tableau 1). La totalité des sujets examinés comprenait quarante-trois (43) femelles et vingt-sept (27) mâles, âgés de 6 semaines à 12 ans. Tous n'ont été examinés qu'une fois, à l'exception de quatre chiens examinés deux fois et de deux chiens examinés trois fois.

Par ailleurs, l'ADN de soixante-huit (68) chiens a été extrait à partir de prélèvements de sang veineux (5 cm³ sur EDTA) et conservé à la Bio-banque CaniDNA (<http://dog-genetics.genouest.org>) sur une période plus courte (1998–2018), certains des chiens examinés faisant partie du groupe des sujets prélevés.

Méthodes

Après évaluation de la vision (interrogation des propriétaires, appréciation du comportement des chiens en milieu inconnu), tous les chiens vigiles étaient examinés au biomicroscope portable (Kowa SL 14 ou SL15, Zeiss HSO-10) avant et après dilatation pupillaire au tropicamide collyre à 0,5 % (Mydriaticum[®], 2 fois à 5 min d'intervalle 15 min avant examen), et en ophtalmoscopie indirecte après la dilatation pupillaire (Heine Omega 100, lentilles 30 et 20 dioptries).

La vision était qualifiée de bonne si le comportement du chien en milieu inconnu était satisfaisant quelles que soient les conditions d'éclairage.

Les photographies de fond d'œil étaient effectuées à l'aide soit d'un rétinographe argentique Kowa RC2[®] sur film Kodachrome 24 ou 50 ASA, soit d'un rétinographe numérique (Kowa Genesis[®] ou Optibrand Clearview[®]).

L'électrorétinographie (ERG) était effectuée après dilatation pupillaire au tropicamide collyre à 0,5 % (Mydriaticum[®], 2 fois à 5 min d'intervalle 15 min avant examen), à l'aide d'un appareil Sereme Spectral équipé d'électrodes aiguilles chez 14 chiens, sous anesthésie générale fixe (Acépromazine [Calmivet[®]] à 0,01 mg/kg par voie IM – Atropine sulfate 0,1 mg/kg en prémédication par voie SC et kétamine – zolazepam [Zoletil[®]] à 5 mg/kg par voie IV [Référence 1]) ou Xylazine [Rompun[®]] – kétamine [Imalgene 1000[®]] à parties égales : 1 mL/10 kg par voie IV

[Référence 2] selon le protocole suivant : mise en ambiance scotopique pendant 15 min, 10 stimulations achromatiques de niveau scotopique ($n=1$ Hz), 10 stimulations de niveau mésopique (bleues, $n=1$ Hz). L'électrorétinographie a été effectuée chez le chien n° 26 à l'aide d'un appareil Metrovision – SIEM sous anesthésie générale fixe (médétomidine [Domitor[®]] à 0,4 mL/10 kg – kétamine [Imalgene 1000[®]] à 0,5 mL/10 kg par voie IV [Référence 3] selon le protocole suivant : 25 stimulations achromatiques ($n=1,3$ Hz), mise en ambiance scotopique 15 min et adapto-ERG (3 stimulations de niveau mésopique à 2, 4, 8 et 15 min).

Pour chaque type d'appareil et d'anesthésie, un tracé témoin chez un chien adulte sain servait de référence (références 1, 2, 3 du Tableau 2 qui inclut également les résultats).

L'angiographie fluorescéinique (AF) a été réalisée chez deux des chiens examinés (n° 32 et n° 33), vigiles, après dilatation pupillaire au tropicamide collyre à 0,5 % (Mydriaticum[®]), sur film noir et blanc Ilford ISO 400[®] à l'aide d'un rétinographe Kowa RC2[®] équipé de filtres et générateur adaptés pour l'angiographie. L'injection IV de fluorescéine sodique à 10 % était effectuée rapidement dans la veine saphène externe à la dose de 0,2 mL/kg.

Un examen de tomographie en cohérence optique (OCT) a été mis en œuvre sous anesthésie générale fixe (médétomidine [Domitor[®]] à 0,4 mL/10 kg – kétamine [Imalgene 1000[®]]) sur le chien adulte n° 26 (appareil Zeiss Primus 200[®]) et chez le chien n° 70 (appareil Optovue RTVue XR100[®]) après dilatation pupillaire au tropicamide collyre à 0,5 % (Mydriaticum[®]).

Le chien n° 26 était génétiquement testé pour les rétinopathies multifocales (*canine multifocal retinopathy* [cmr]) [1–3].

Deux examens histologiques (coloration Hématoxyline-éosine [HE]) avaient pu être effectués sur les globes d'un chien mâle âgé de 9 ans suite à son décès accidentel (chien n° 66), et chez un chiot femelle amblyope, examiné à l'âge de 6 semaines (chien n° 63) qui avait dû être euthanasié une semaine plus tard. Chez ce chiot, des coupes semi-fines colorées au bleu de toluidine (BT) et ultra-fines contrastées à l'acétate d'uranyle et au citrate de plomb étaient en outre réalisées pour l'examen en microscopie électronique à transmission (MET). Leur interprétation était proposée en référence à l'image des couches externes de la rétine normale d'un chiot de 8 semaines de race Bleu de Gascogne pour la microscopie optique et à l'ictonographie du chapitre *Ocular anatomy* (Section I : *Basic sciences and examination*) de la première édition de *Veterinary Ophthalmology* (K.N. Gelatt ed) [12] pour la MET.

L'ascendance des chiens n° 60 à n° 65 et n° 26 incluait d'autres chiens examinés dans le cadre de l'étude (Fig. 1A et B). De possibles liens de parenté entre les sujets présents dans la bio-banque étaient recherchés par consultation des généalogies et un pedigree d'étude était constitué (Fig. 1C) : il comprenait 154 sujets et incluait 63 chiens ayant fait l'objet d'un prélèvement sanguin, parmi lesquels 9 atteints de rétinopathie (8 femelles et 1 mâle).

Résultats

Les 70 chiens examinés étaient âgés de 6 semaines à 12 ans ; 58 possédaient une bonne vision, dont 26 non

Tableau 1 Bergers de Picardie examinés dans le cadre de l'étude rétrospective (résultats d'examen inclus).					
Âge d'examen	n°	Sexe F : femelle M : mâle	Lésions B : bilatérale(s) ; U : unilatérale(s) HR : hyperréfléchissante(s)	Vision	Examens complémentaires
4 ans	1	M	B, focales HR et bulleuses	Bonne	ERG
2 ans	2	M	B, dysplasie rétinienne multifocale	Bonne	
2 ans	3	F	B, dysplasie rétinienne multifocale	Bonne	
2 ans	4	F	B, lésions focales HR	Bonne	
2 ans	5	F	B, fibres pupillaires irido-iriennes	Bonne	
6 mois	6	M	B, lésions brunâtres ou HR (à centre pigmenté à G)	Bonne	
2 ans			B, identiques	Bonne	
3 ans	7	F	B, fibres irido-iriennes	Bonne	
2 ans	8	F	B, cataracte corticale postérieure	Bonne	
1 an	9	F	U, distichiasis	Bonne	
7 ans			U, distichiasis ; B, cataracte corticale postérieure	Bonne	
4 ans	10	F		Bonne	
6 ans	11	M	U, lésion temporale grise G	Bonne	
4 ans	12	F	B, lésions focales brunâtres	Bonne	
1 an	13	F	B, fibres irido-iriennes	Bonne	
3 ans	14	M	U, hypoplasie irienne G	Bonne	
2 ans	15	M	Absence de lésions	Bonne	
3 ans				Bonne	
8 ans				Bonne	
2 ans	16	F	Absence de lésions	Bonne	
1,5 an	17	M	B, fibres pupillaires irido-iriennes	Bonne	
3 ans	18	F	B, dystrophie cornéenne microcristalline	Bonne	
2 ans	19	M	Absence de lésions	Bonne	
2 ans	20	F	U, fibre irienne libre	Bonne	
1 an	21	M	Absence de lésions	Bonne	
2 ans	22	F	U, lésions focales bulleuses G	Bonne	
1 an	23	F	Absence de lésions	Bonne	
1 an	24	F	B, lésions focale bulleuses	Bonne	
1,5 an	25	F	B, fibres irido-iriennes	Bonne	
2 mois	26	F	B, plis rétinien	Bonne	
4 ans			B, lésions focales bulleuses	Bonne	
4,5 ans			B, lésions focales brunâtres/HR	Bonne	ERG, OCT, test génétique (cmr1, cmr2 et cmr3)
2 ans	27	F	B, lésions focales brunâtres	Bonne	
1 an	28	F	U, fibre irido-irienne	Bonne	
5 ans	29	M	Absence de lésions	Bonne	
4 ans	30	F	B, lésions diffuses type PRA	Mauvaise en ambiance assombrie	
1 an	31	F	B, lésions focales bulleuses	Bonne	
4 ans	32	M	U, lésion brunâtre/bulleuse D	Bonne	ERG Angiographie
2 ans	33	M	B, lésions focales HR à centre pigmenté	Bonne	
2,5 ans			B, lésions identiques		
3 ans			B, lésions identiques		ERG et angiographie
1,5 an	34	F	B, lésions focale bulleuses	Bonne	
4 ans	35	M	B, lésions focales HR	Bonne	ERG

Tableau 1 (Continued)

Âge d'examen	n°	Sexe F : femelle M : mâle	Lésions B : bilatérale(s) ; U : unilatérale(s) HR : hyperréfléchissante(s)	Vision	Examens complémentaires
3 mois	36	M	B, lésions focales HR	Bonne	
2,5 ans	37	M	B, lésions focales brunâtres	Bonne	
3 mois	38	M	B, plis réiniens	Bonne	
3 ans	39	F	B, lésions diffuses type PRA	Mauvaise en milieu inconnu	ERG
1 an	40	F	B, lésions diffuses type PRA	Mauvaise en milieu inconnu	ERG
8 ans	41	M	Absence de lésions	Bonne	
2 ans	42	F	Absence de lésions	Bonne	
4 ans	43	F	Absence de lésions	Bonne	
6 ans	44	F	B, lésions focales HR	Bonne	
3,5 ans	45	F	Absence de lésions	Bonne	
1,5 an	46	M	B, lésions focales HR	Bonne	ERG
6 ans	47	M	U, lésions focales grisâtres D	Bonne	
8 ans	48	F	B, lésions focales grisâtres	Bonne	
2 ans	49	F	Absence de lésions	Bonne	ERG
1,5 an	50	F	B, lésions focales HR plutôt péripapillaires ; cataracte corticale postérieure polaire	Bonne	
1,5 an	51	F	B, plis réiniens plutôt péripapillaires (dysplasie rétinienne)	Bonne	
7,5 ans	52	F	B, lésions diffuses type PRA	Mauvaise en milieu inconnu	ERG
2,5 ans	53	M	U, lésions focales HR G	Bonne	
4 ans	54	F	B, lésions focales HR	Bonne	
2 ans	55	M	U, lésions focales HR à centre pigmenté à D	Bonne	ERG
12 ans	56	F	B, lésions diffuses type PRA + lésions focales	Cécité tardive (> 11 ans)	
2 ans	57	F	B, lésions focales grises	Mauvaise en ambiance assombrie	ERG
3 ans			B, lésions évolutives (HR)	Cécité à 3 ans	
4 ans	58	F		Bonne	
4 ans	59	M	B, lésions diffuses type PRA	Cécité	ERG
6 semaines	60	M	B, plis réiniens	Mauvaise en ambiance assombrie	
6 semaines	61	M	B, rares plis réiniens	Bonne	

Tableau 1 (Continued)

Âge d'examen	n°	Sexe F : femelle M : mâle	Lésions B : bilatérale(s) ; U : unilatérale(s) HR : hyperréfléchissante(s)	Vision	Examens complémentaires
6 semaines	62	F	B, plis rétiniens	Mauvaise en ambiance assombrie	
6 semaines	63	F	B, plis rétiniens nombreux	Mauvaise quelle que soit l'ambiance lumineuse	ERG à 6 semaines Histologie, MET à 7 semaines
6 semaines	64	F	Absence de lésions	Bonne	
6 semaines	65	F	Absence de lésions	Bonne	
8 ans	66	M	B, lésions diffuses type PRA	Cécité	Histologie à 9 ans
1,5 ans	67	F	Absence de lésions	Bonne	
4 ans	68	F	B, lésions focales pigmentées (<i>area centralis</i>)	Bonne	
4 ans	69	M	B, lésions diffuses type PRA	Cécité nocturne	
2 ans	70	M	B, lésions focales bulleuses	Bonne	OCT

ERG : électrorétinographique.

affectés et 32 affectés de lésions du fond d'œil (plis rétiniens juvéniles, dysplasie rétinienne multifocale, rétinopathie [multi]focale). Chez le chien n° 56, âgé de 12 ans au moment de l'examen, la cécité n'était repérable dans son comportement que depuis 1 an.

Six chiens âgés de 6 semaines à 3 mois (3 femelles et 3 mâles) présentaient des plis rétiniens juvéniles (Fig. 2A et B, Tableau 1) ; le chien n° 26 (Fig. 2B) avait été revu à l'âge de 4 ans alors que les plis avaient disparu (Fig. 2C) ; deux d'entre eux parmi les 6 chiots d'une même portée avaient une mauvaise vision en ambiance assombrie (chiots n° 60 et 62) et un présentait une très mauvaise vision (chiot n° 63 amblyope) quel que soit le niveau d'éclairement (Fig. 1A).

Deux femelles et un mâle adultes âgés de 1,5 à 2 ans (chiens n° 2, n° 3 et n° 51) présentaient une dysplasie rétinienne multifocale avec vision parfaitement normale.

Vingt-deux chiens (14 femelles et 8 mâles) présentaient des lésions bilatérales de rétinopathie (multi)focale bilatérales et six des lésions de même nature unilatérales (1 femelle et 5 mâles) (Tableau 1). Ils étaient âgés de 3 mois à 12 ans ; l'un d'entre eux montrait une cécité tardive à 11 ans, avec à la fois des lésions focales et des lésions atrophiques diffuses du fond d'œil (chien n° 56) ; les lésions des chiens n° 26 (bulleuses claires à l'âge de 4 ans puis brunâtres/hyperréfléchissantes à l'âge de 4,5 ans) et n° 57 (grisâtres à l'âge de 2 ans, hyperréfléchissantes à l'âge de 3 ans) avaient évolué entre deux

examens avec cécité installée au second examen pour le chien n° 57. Seulement 2 des 22 chiens à lésions focales bilatérales présentaient une baisse de la vision, dont un à lésions de type PRA associées (chien n° 56) et un dont l'amblyopie nocturne constatée à l'âge de 2 ans avait évolué en cécité complète à l'âge de 3 ans (chien n° 57) avec évolution des lésions devenues hyperréfléchissantes (Tableau 1).

Six chiens (5 mâles et 1 femelle) présentaient des lésions unilatérales, dont 2 d'aspect bulleux (chiens n° 22 et n° 32) et deux hyperréfléchissantes (chiens n° 53, et n° 55 avec pigment central).

Huit chiens (5 femelles dont le chien n° 56 et 3 mâles) présentaient des lésions atrophiques diffuses du fond d'œil (de type atrophie rétinienne généralisée, PRA) : cinq (dont le chien n° 57 au premier examen) avaient une mauvaise vision en milieu inconnu ou assombri ou une cécité nocturne, quatre (dont le chien n° 57 au second examen) une cécité complète.

Les lésions du fond d'œil des 32 chiens affectés présentaient les aspects suivants :

- des plis rétiniens juvéniles linéaires ou ovalaires, plus rarement circulaires, blanc grisâtre, préférentiellement situés dans la moitié ventrale du fond d'œil (Fig. 2A et B), avec une femelle plus affectée que ses deux frères et sa sœur atteints dans la portée de six chiots (Fig. 1B) ;
- des lésions de dysplasie rétinienne multifocale sous forme de plis dans la zone du tapis chez 3 adultes (Fig. 3) ;

Tableau 2 Résultats de l'examen électrorétinographique ; les chiffres/nombres de gauche correspondent à l'œil droit, ceux de droite à l'œil gauche (G).

Chien	Type d'appareil	Onde a				Onde b			
		Latence en ms		Amplitude en μ V		Latence en ms		Amplitude en μ V	
		Mésopique	Photopique	Mésopique	Photopique	Mésopique	Photopique	Mésopique	Photopique
Référence 1	Sereme spectral (Ss)	20 (D) et 20 (G)	14 (D) et 15 (G)	-2 (D) et +5 (G)	-15 (D) et -30 (G)	42 (D) et 40 (G)	33 (D) et 35 (G)	15 (D) et 20 (G)	18 (D) et 30 (G)
Référence 2	Sereme spectral (Ss)	18 et 15	14 et 12	-6 et -10	-18 et -25	30 et 35	28 et 25	25 et 30	38 et 40
Référence 3	Metrovision-SIEM (MS)	21-23	7,5 et 9	-6 et -15	-57 et -96	37 et 37	25 et 25	105 et 106	69 et 112
n° 1	Ss	Non effectué	6 et 6	Non effectué	-110 et -130	Non effectué	29 et 29	Non effectué	150 à 120
n° 26	MS	Non discernable	11,5 et 11,6	Non discernable	2 et 1	Non discernable	21 et 25	Non discernable	13 et 27
n° 32	Ss	24- et 26	16,5 et 17,5	-8 et -2	-28 et -25	42 et 37	20 et 23	29 et 30	53 et 56
n° 33	Ss	17 et 21	12,5 et 14	-8 et -11	-21 et -25	29 et 27	22 et 30	11 et 10	18 et 21
n° 35	Ss	18 et 16	11 et 12	-4 et -5	-24 et -37	56 et 50	38 et 39	50 et 50	56 et 53
n° 39	Ss	Non discernable	26 et 23	Non discernable	-7 et 5	Non discernable	34 et 34	Non discernable	10 et 3
n° 40	Ss	ERG de morphologie non discernable quelles que soient les stimulations							
n° 46	Ss	18 et 16	15 et 14	-18 et -24	-13 et -9	72 et 68	34 et 34	65 et 62	93 et 98
n° 49	Ss	20 et 20	12 et 13	-11 et -8	-21 et -16	48 et 48	31 et 30	33 et 33	84 et 78
n° 52	Ss	ERG de morphologie non discernable quelles que soient les stimulations							
n° 55, 2 ans	Ss	32 et 26	28 et 19	-4 et -5	-6 et -29	46 et 41	36 et 32	12 et 29	13 et 49
n° 59	Ss	ERG de morphologie non discernable quelles que soient les stimulations							
n° 57	Ss	Non discernable	15 et 15	Non discernable	-12 et -13	Non discernable	31 et 31	Non discernable	11 et 2
n° 63	Ss	25 et 30	22 et 25	55 et 52	53 et 34	75 et 72	65 et 62	8 et 12	27 et 34

ERG : électrorétinographique.

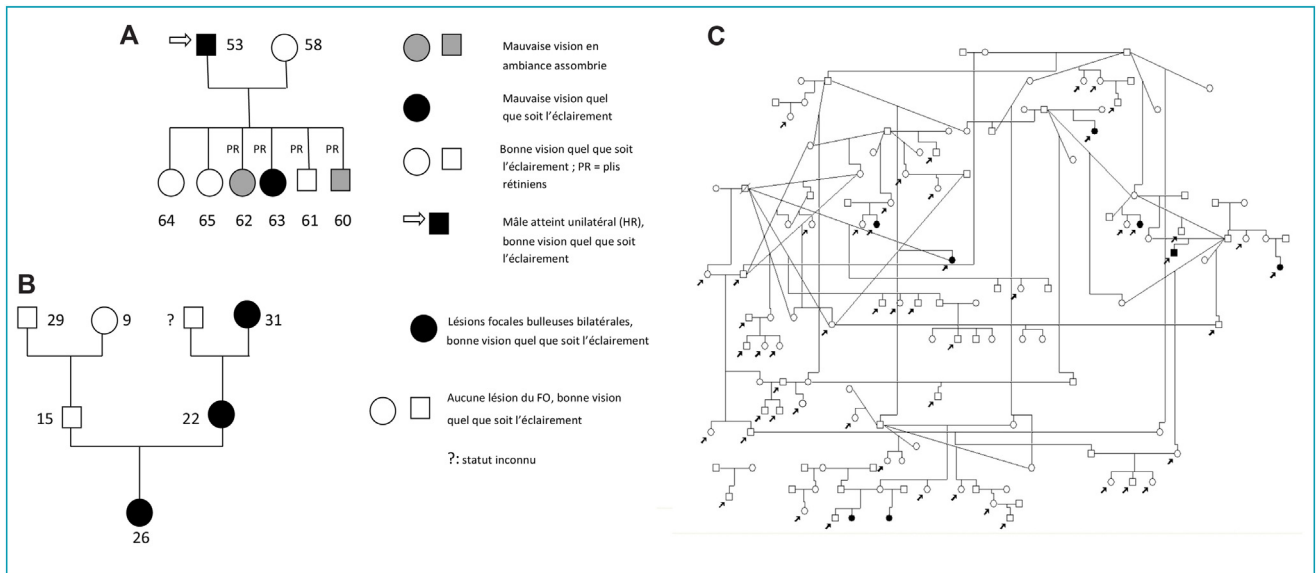


Figure 1. A. Généalogie des chiots n° 60 à 65. B. Généalogie du chien n° 26. C. Pedigree de 154 chiens construit à partir des échantillons de la Bio-banque CaniDNA (d'après M. Bunel) : les flèches indiquent les chiens dont l'ADN est disponible dans la Bio-banque ; les chiens en noir présentent des lésions de rétinopathie.

- des lésions le plus souvent bilatérales (6 atteintes unilatérales contre 22 bilatérales), multifocales dans tous les cas sauf chez le chien n° 32 (lésion unique), identifiées en zone du tapis, souvent proches des trajets vasculaires. Leur couleur uniforme pouvait varier du gris au brun violacé (Fig. 4, 5A2 et 5B2). Un aspect bulleux était le souvent noté chez des sujets jeunes adultes ou adultes (Fig. 5A1, B1, 5C), un centre clair entouré d'un liseré gris ; ces lésions étaient susceptibles d'évoluer en changeant de couleur et devenant plus ou moins hyper-réfléchissantes en 6 mois (chien n° 26, Fig. 5A2 et B2) à 12 mois (chien n° 57) : l'hyperréflexion pouvait être constatée uniquement en faisant varier d'inclinaison de la lentille de l'ophtalmoscope (Fig. 5B et 6) ; dans d'autres cas, elle était repérable quelle que soit la position de la lentille avec une possible pigmentation centrale. Différents types de lésions pouvaient coexister chez un même sujet lors de l'examen (Fig. 5B2 et 7).
- des tracés avec une onde b hypovoltée ou très hypovoltée : chiens n° 26 (Fig. 10C), n° 39 en stimulation de niveau photopique (Fig. 10A),
- un tracé caractérisé par une onde a profonde et une onde b aplatie : chien n° 63 quel que soit le niveau de stimulation, avec une onde a qui domine la courbe (Fig. 10D).

L'AF (2 chiens testés) se caractérisait par un temps de latence entre l'injection de fluorescéine IV et l'apparition de la fluorescence du fond d'œil comprise dans l'intervalle de référence (5 à 10s) [13], avec une apparition du temps artériel quasi-synchrone (10 à 12 s) dans ces 2 cas de lésions ovales bulleuse unilatérale droite unique chez le chien n° 32 âgé de 4 ans, hyperréfléchissantes bilatérales à centre pigmenté chez le chien n° 33 âgé de 3 ans.

Chien n° 32 (Fig. 11A et B) : la lésion était brune d'aspect bulleux au centre ; elle était hyporéfléchissante au début du temps choroidien, commençait à s'imprégner discrètement et irrégulièrement de fluorescéine à la fin du temps choroidien et au temps artériel (Fig. 11B 1, 2 et 3) ; la fluorescence diffusait progressivement dans l'épithélium pigmentaire lésionnel pour être maximale au temps veineux tardif (Fig. 11B 2, 5 et 6).

Chien n° 33 (Fig. 12A et B) : le pigment masquait la fluorescence choroidienne au niveau des lésions (Fig. 12A et B1, 1, 2, 3) à partir duquel les zones hypofluorescentes s'entouraient d'un bourrelet hyperfluorescent qui devenait de plus en plus visible jusqu'au temps veineux tardif, les lésions hypofluorescentes prenant incomplètement et irrégulièrement la fluorescence en périphérie (Fig. 12B 2, 4, 5, 6).

Les résultats de l'OCT étaient les suivants.

Le diagnostic ophtalmoscopique de rétinopathie (Fig. 13A et B) et l'OCT du fond d'œil ont été effectués en même temps chez le chien n° 70. Ce dernier examen montre qu'il n'y avait aucun signe d'inflammation, que ce soit au niveau rétinien ou choroïdien (Fig. 13C). L'épaisseur choroï-

Enfin, chez des chiens âgés de 1 à 12 ans, le phénotype réalisé était celui d'une atrophie progressive de la rétine (hyperréflexion du tapis, diminution du calibre vasculaire, papille grisée) (Fig. 8), les deux types de lésions, focales et diffuses, pouvant coexister lors d'un examen unique (Fig. 9).

À l'exception de la chienne n° 49 à fond d'œil normal et du chiot n° 63 atteint d'amblyopie congénitale, les sujets chez lesquels l'ERG était effectué étaient des adultes à lésions du fond d'œil (Tableau 3). Les résultats obtenus chez ces sujets atteints montraient :

- des tracés de morphologie non discernable :
 - lors de lésions diffuses atrophiques, en stimulation de niveau mésopique (chiens n° 39, Fig. 10A), ou quel que soit le niveau de stimulation (chiens n° 40, n° 52 et 59),
 - lors de lésions multifocales bulleuses (chien n° 26, Fig. 10B) ou hyperréfléchissantes (chien n° 57) en stimulation de niveau scotopique ;

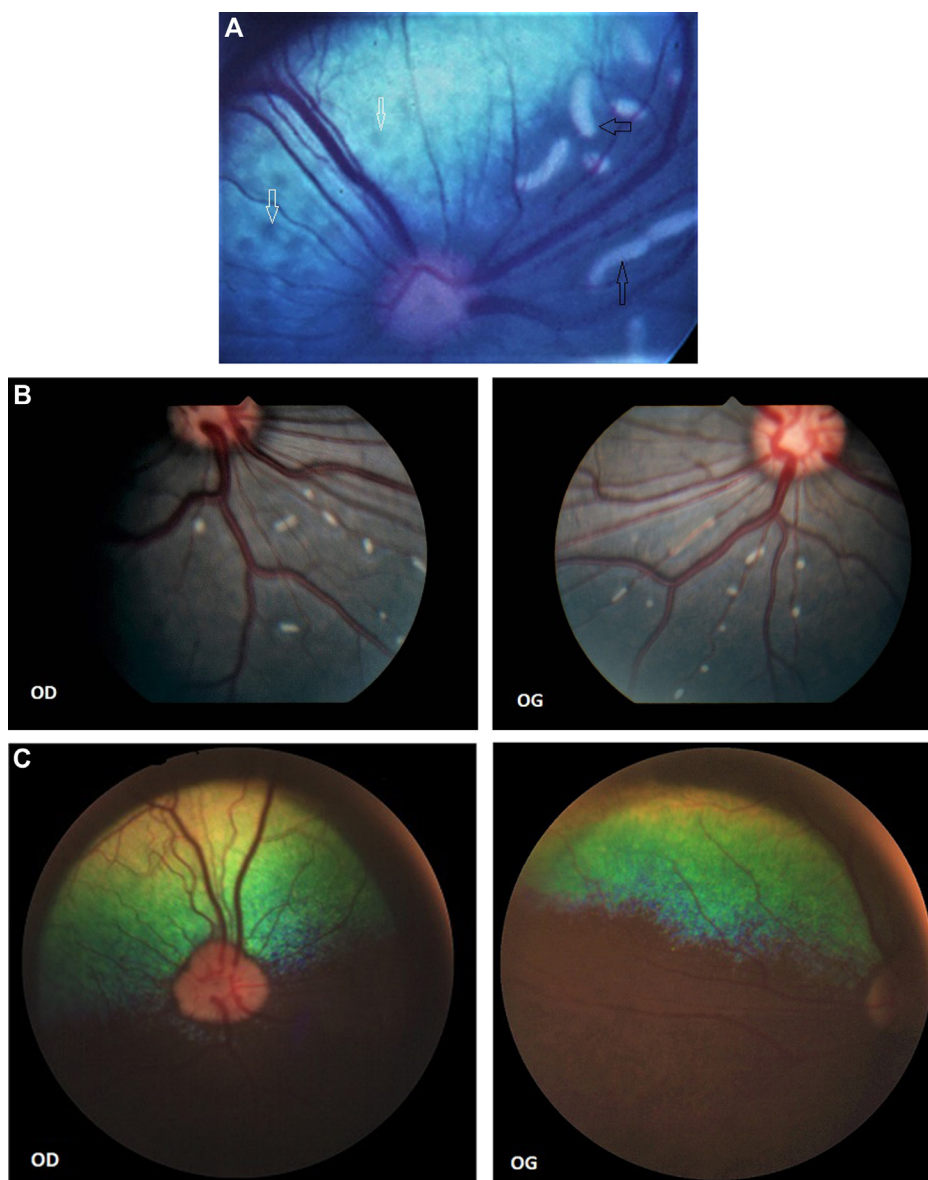


Figure 2. A. Fond d’œil gauche du chiot n° 63 âgé de 6 semaines : noter la présence de plis rétiniens à proximité des trajets vasculaires en partie ventrale (flèches noires) ; la zone du tapis montre des foyers plus sombres « en mottes (flèches blanches) » (crédit photo : G. Chaudieu). B. Fond d’œil droit (OD) et gauche (OG) du chiot n° 26 âgé de 2 mois : noter la présence de plis rétiniens à proximité des trajets vasculaires en partie ventrale (crédit photo : G. Chaudieu). C. Fond d’œil droit et gauche du chien n° 26 âgé de 4 ans : noter l’absence de plis rétiniens à proximité des trajets vasculaires en partie ventrale (crédit photo : B. Michaud).

dienne était en limite inférieure des valeurs de référence (Tableau 3), totalement occupée par les images tubulaires des grosses veines choroïdiennes. En zone rétinienne non décollée, l’épaisseur et la segmentation rétinienne étaient normales [14–17] mais la séparation entre zone d’interdigitation (ZI, correspondant à la partie distale des articles externes – AE – au contact des villosités apicales des cellules de l’épithélium pigmentaire, EP) et zone ellipsoïde (ZE, formée par la partie externe essentiellement mitochondriale des articles internes – AI – des photorécepteurs) n’était pas nette ; on observait parfois des lacunes dans la couche des cellules ganglionnaires. Au niveau des foyers bulbeux de décollement rétinien, on notait un gonflement systématique des lignes de la ZE et de la ZI

ainsi qu’amincissement de la couche des noyaux externes (CNE), des images lacunaires dans la couche des cellules ganglionnaires (CCG) étant par ailleurs toujours visibles (Fig. 13C).

L’OCT du fond d’œil a été effectuée chez le chien n° 26 au troisième examen, à 4,5 ans (Fig. 5A2 et B2), 6 mois après le deuxième examen qui avait mis en évidence les lésions de rétinopathie (Fig. 5A1 et B1). Aussi bien sur l’œil gauche que sur le droit, l’OCT avait confirmé la nature bulbeuse de celles-ci. La délimitation de la segmentation rétinienne manquait de netteté, mais il restait possible de toujours identifier un amincissement de la CNE au niveau de la bulle par rapport à la partie rétinienne non décollée ; la qualité des images ne permettait pas de distinguer ZI et ZE ni au

Tableau 3 Épaisseur (en μm) de la choroïde et des différentes couches rétinienne en OCT et en histologie (chiens n° 70, n° 26, n° 63 et chiot témoin).

Couche	OCT, chien n° 70		OCT, chien n° 26		Histologie			
	Hors DR	Niveau DR	Hors DR	Niveau DR	Témoin		Chien n° 63	
Choroïde	180 (réf≈200)		180		85 (réf≈85–165)		60–85	
Couches des photorécepteurs (AE et AI, ZI et ZE)	18	36	25	20	17		20	
Couche nucléaire externe	45–54	36	39	25	44		31	
Plexiforme externe					6		4 à 6	
Couche nucléaire interne	15–18		13		20–21		12–14	
Plexiforme interne	54		60		20–22		70–72	5–10
Cellule et fibres ganglionnaires					50		70–72	44–49
							39	

AE : articles externes ; AI : articles internes ; ZE : zones ellipsoïdes ; ZI : zones d'interdigitation.

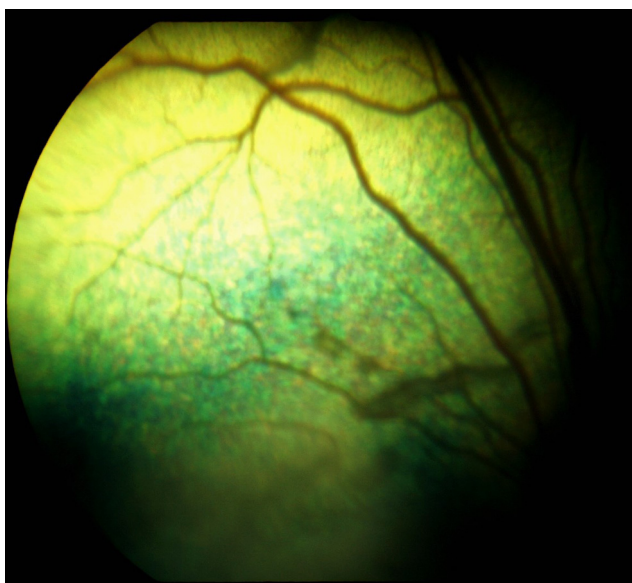


Figure 3. Fond d'œil droit du chien n° 51 : dysplasie rétinienne multifocale (plis) en zone du tapis (crédit photo : G. Chaudieu).

niveau lésionnel, où le gonflement observé chez le chien n° 70 était absent, ni en périphérie de celui-ci (Fig. 13E).

Avant de décrire les résultats fournis par l'examen histologique, un tableau présentant l'évaluation des différentes couches est fourni (Tableau 3).

Chez le chien n° 63, les plans de coupe histologique ne mettaient pas en évidence d'images de plis rétinien compatibles avec les modifications ophtalmoscopiques, ni sur les lames colorées à l'HE, ni sur celles colorées au bleu de toluidine (Fig. 14C à F). La morphologie du stroma choroïdien et du tapis, celle de l'épithélium pigmentaire étaient identiques à celles du chiot de référence (Fig. 14A et B), en coloration HE (Fig. 14C et D) et BT (Fig. 14E et F) ; dans les deux cas, l'épaisseur choroïdienne était inférieure à celle mesurée en OCT pour les chiens n° 26 et n° 70 (Tableau 3).



Figure 4. Fond d'œil droit du chien n° 12 : lésions focales brunâtres à proximité des trajets vasculaires en zone du tapis (flèches) (crédit photo : G. Chaudieu).

L'épaisseur des couches des photorécepteurs (ZI, ZE) était équivalente pour les chiots n° 63 et de référence, et comparable à celle des chiens n° 26 et n° 70 mesurée en rétine non décollée par OCT. La CNE du chiot n° 63 était significativement plus fine (30 % de moins) que celle du chiot témoin, et des chiens n° 26 (38 % en moyenne) et n° 70 (21 %) en rétine non décollée (OCT). La couche plexiforme externe des chiots n° 63 et de référence était d'épaisseur équivalente. La CNI du chiot n° 63 ne représentait que 65 % de celle du chiot témoin, et paraissait équivalente à celle des chiens n° 26 et n° 70. Chez le chiot n° 63, la couche plexiforme interne représentait en épaisseur moins de 50 % de celle du chiot témoin, et, chez les chiens n° 63, 26 et 70, l'ensemble plexiforme interne – cellules et fibres ganglionnaires 75 % en moyenne du même ensemble chez le chiot témoin (Fig. 14A à F, Tableau 3).

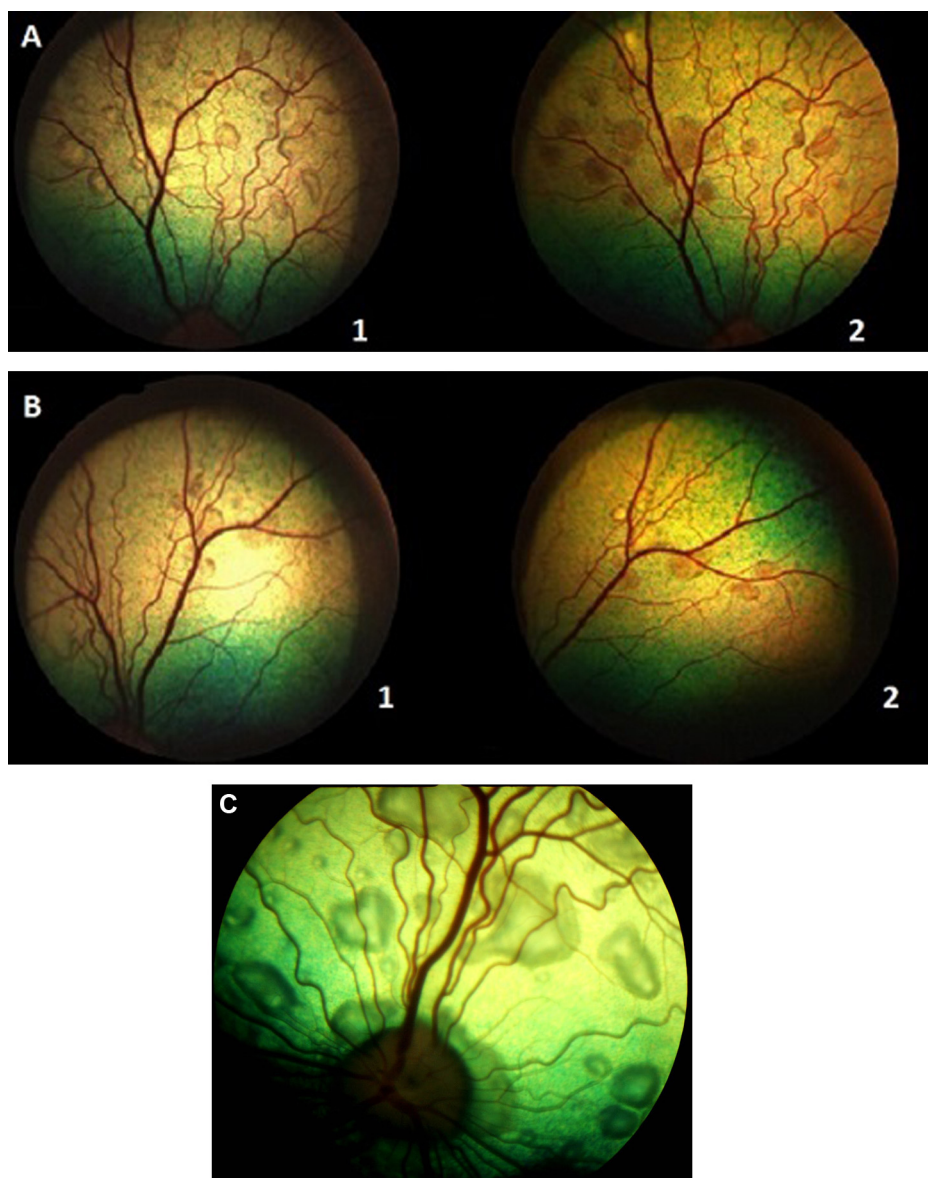


Figure 5. A et B. Fond d'œil du chien n° 26 (crédit photos : B. Michaud). A1 et B1, 4 ans : lésions bulleuses multiples gauches à liseré gris et centre clair à proximité des trajets vasculaires en zone du tapis (A1) ; lésions bulleuses droites moins nombreuses à liseré gris et centre clair à proximité des trajets vasculaires en zone du tapis (B1). A2 (œil gauche) et B2 (œil droit), 4,5 ans : évolution des lésions à 180 jours : aplatissement, hyperréflexion lésionnelle plus ou moins nette. C. Fond d'œil du chien n° 24. Aspect typique bulleux de lésions claires à liseré gris, proches des trajets vasculaires en zone du tapis chez un jeune adulte (1 an) ; la vision est normale (crédit photo : G. Chaudieu).

La désorganisation/perte de polarité des articles externes des bâtonnets était généralisée (Fig. 14C), particulièrement marquée dans les régions où une perte de contact entre la ZI des bâtonnets et l'EP était notée (Fig. 14D) ; la plexiforme externe, les cellules bipolaires et la plexiforme interne apparaissaient de structure non modifiée ; la densité en cellules ganglionnaires semblait diminuée par rapport à l'examen de référence (Fig. 14A, C et E). La coupe semi-fine colorée au BT mettait en évidence des irrégularités d'épaisseur de la limitante externe qui prenait un aspect crénelé (Fig. 14E et F) chez le chiot n° 63, si on la comparait à celle, régulière, du chiot de référence (Fig. 14A et B).

Chez le chien n° 66, dont le fond d'œil était atrophique, la structure des articles externes des photorécepteurs n'était plus reconnaissable ; la vacuolisation de la couche

des articles internes, également importante ; la densité des couches nucléaires internes et externes, encore identifiables, était très diminuée ; les plexiformes, la couche des cellules ganglionnaires et celle des fibres avaient perdu leur morphologie typique et présentaient une structure vacuaire généralisée (Fig. 15).

Chez le chien n° 63, en MET, le cytoplasme des cellules ganglionnaires montrait systématiquement des vacuoles, le reticulum endoplasmique et les mitochondries n'étaient pas identifiables, pas plus que les inclusions denses aux électrons qu'on peut y trouver (Fig. 16A) ; la structure du noyau était soit normale, soit présentant une condensation centrale de la chromatine (Fig. 16B). Les cellules bipolaires (Fig. 16A) et la plexiforme interne ne présentaient pas de modifications (Fig. 16A et B) [12].

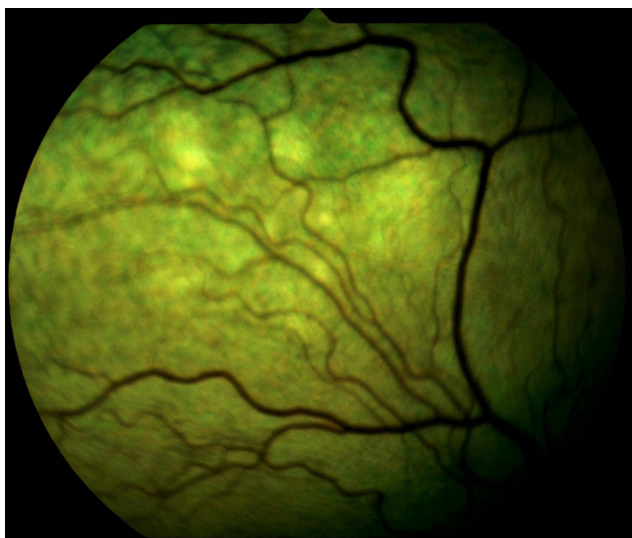


Figure 6. Fond d'œil droit du chien n° 1 : lésions focales périphériques dont l'hyperréflexion varie selon l'incidence de l'éclairage (crédit photo : G. Chaudieu).



Figure 8. Fond d'œil atrophique du chien n° 59 (stade d'évolution avancée) : hyperréflexion du tapis, importante diminution du calibre vasculaire, papille grisée à contours irréguliers pigmentés (crédit photo : H. Laforge).



Figure 7. Fond d'œil gauche du chien n° 6 : noter la coexistence de lésions brunâtres (têtes de flèche), hyperréfléchissantes (flèche fine), hyperréfléchissantes à centre pigmenté (flèche grosse) en zone du tapis (crédit photo : G. Chaudieu).

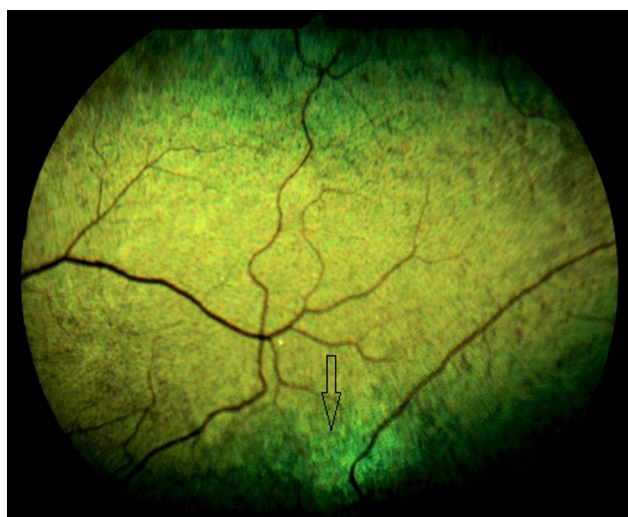


Figure 9. Fond d'œil périphérique gauche du chien n° 56. Noter la modification diffuse de réflexion du tapis avec des taches grisâtres qui envahissantes à partir de sa périphérie, et la présence d'une lésion focale hyperréfléchissante (flèche) (crédit photo : G. Chaudieu).

Malgré l'excavation papillaire (Fig. 13D) bilatérale observée chez le chien n° 70, il convenait de noter que les images OCT des différentes couches rétiniennes était normale en structure et épaisseur, si on se référait à un examen histologique normal de papille optique (chien de référence, Fig. 17), et à celui d'une papille excavée glaucomateuse où les modifications de la rétine juxta-papillaire et des couche des fibres ganglionnaires allaient de pair avec l'absence de vision (Fig. 17).

Le diamètre élevé des gros vaisseaux choroïdiens (Fig. 13C) chez le chien adulte n° 70 ne se retrouvait pas dans l'examen histologique du chien n° 63 (Fig. 14C), celui-ci n'étant âgé que de 6 semaines.

Le chien n° 26 ne présentait pas d'allèle muté pour *cmr1*, *cmr2*, *cmr3*.

L'analyse de parenté des 154 chiens du pedigree construit par M. Bunel mettait en évidence des trios « père—mère—fils ou fille » ainsi que des duos qui comportaient des chiens atteints. Parmi les chiens examinés, le chien n° 26 affecté de lésions bulleuses était issu d'une mère et grand-mère maternelles présentant les mêmes lésions (Fig. 1A) ; les chiots présentant des plis rétiniens juvéniles n° 61, n° 62, n° 63 et n° 64 étaient issus d'un père atteint et d'une mère saine à l'examen ophtalmoscopique (Fig. 1B).

Discussion

Dans sa thèse, C. Pêcheur faisait état, en 1990, de quarante-vingt-dix chiens examinés (54 femelles et 36 mâles) [2] :

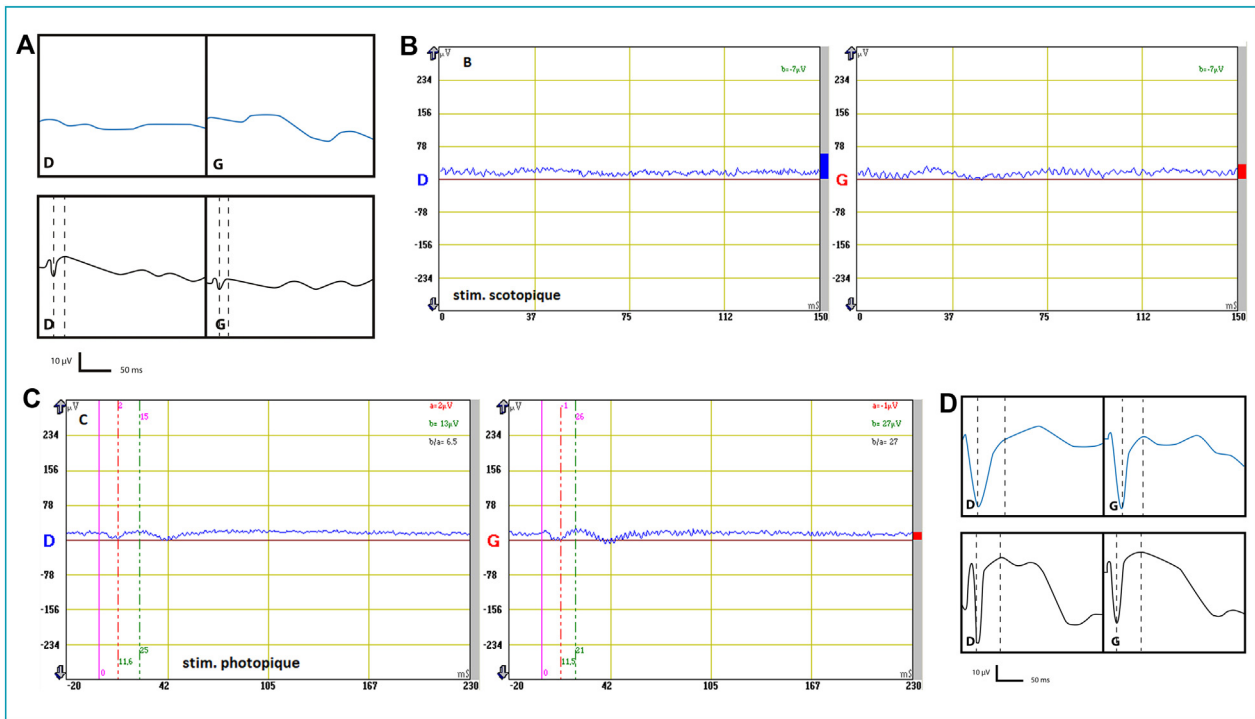


Figure 10. A. Électrorétinogramme (ERG) du chien n° 39 : stimulation mésopique (bleue) de morphologie non discernable, stimulation photopique (noire) très hypovoltée. B et C. ERG du chien n° 26 : B : stimulation scotopique, tracés de morphologie non discernable ; C : stimulation photopique, onde b très hypovoltée. D. ERG du chien n° 63 : l'onde a est clairement identifiable en stimulations mésopique (bleue) et photopique (noire), l'onde b ne l'est pas.

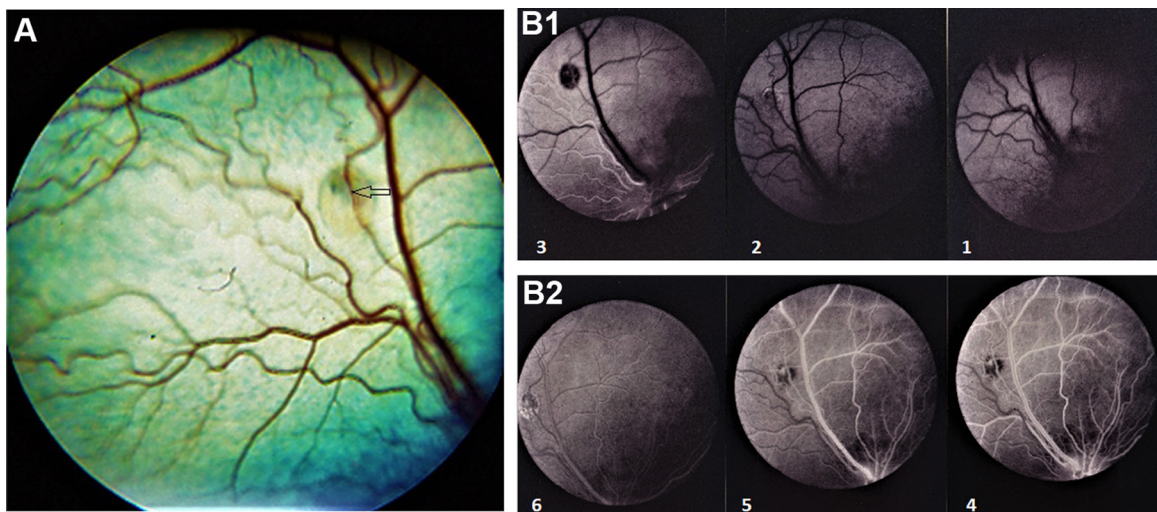


Figure 11. A et B. Chien n° 32, lésion focale bulleuse, œil droit (crédit photos : G. Chaudieu). A : rétino-graphie, lésion à centre d'aspect bulleux en zone du tapis (flèche montrant une déviation visible du trajet vasculaire). B1, AF, 1 temps choroïdien (début) : hypofluorescence lésionnelle (ischémie). 2 temps choroïdien (suite) : diffusion de la fluorescéine dans l'EP lésionnel. 3 temps artériel : fluorescence irrégulière incomplète de l'EP lésionnel. B2 AF, 4 et 5 temps capillaire : fluorescence nette au centre de la lésion (EP). 6 temps veineux tardif : diffusion de la fluorescéine dans l'EP lésionnel.

parmi les femelles 28,2 % étaient atteintes et 15,4 % douteuses, parmi les mâles, ces proportions étaient respectivement de 36,7 % et 10 %. Elle en avait déduit que les pourcentages d'animaux atteints, douteux et normaux statistiquement semblables, on ne pouvait conclure à une rétinopathie liée au sexe dans la race. Notre échantillon est caractérisé par un recrutement de femelles numériquement supérieur :

43 femelles pour 27 mâles. Si on retient comme atteints les chiens à lésions de rétinopathie bilatérale, on obtient une distribution dont l'interprétation va dans le même sens : 41,9 % de femelles atteintes et 39 % de mâles atteints.

On n'observe que 2 sujets dont la vision est affectée chez les chiens à lésions focales bilatérales (n° 56, avec une atrophie diffuse concomitante et n° 57 avec une atrophie

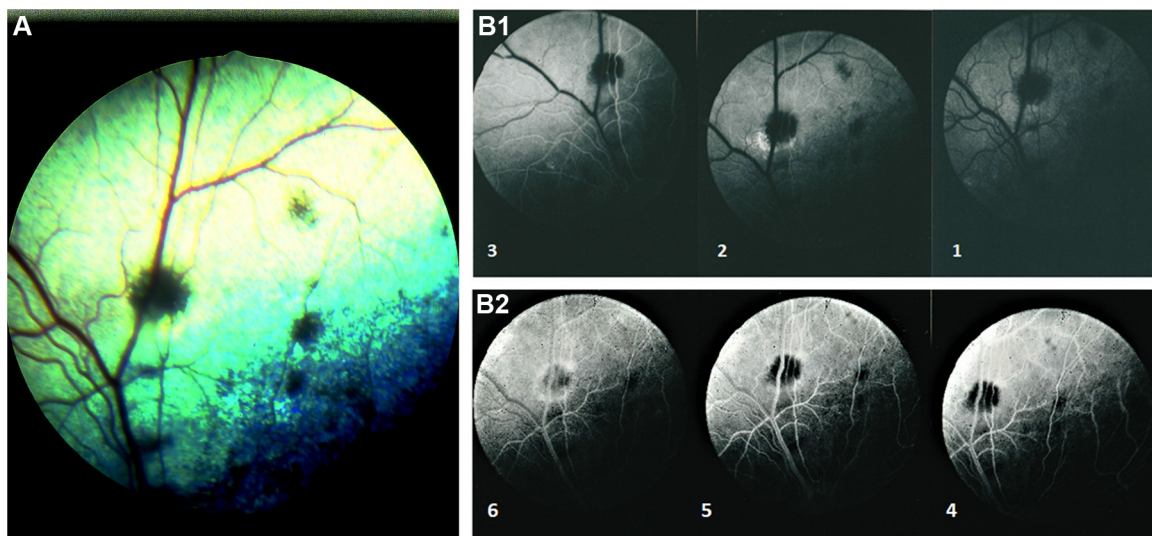


Figure 12. A et B. Chien n° 33, lésions focales bilatérales hyperréfléchissantes à centre pigmenté, œil gauche (crédit photos : G. Chaudieu). A : rétino-graphie. B1, AF, 1 : temps choroïdien : hypofluorescence lésionnelle (effet de masque du pigment). 2, 3 : temps artériel : fluorescence autour de la zone pigmentée dans l'EP lésé. B2, AF, 4 et 5 : temps capillaire : bourrelet périphérique hyperfluorescent (néovascularisation/diffusion). 6 : temps veineux tardif : fluorescence périlésionnelle maximale.

multifocale évolutive). Le chien n° 26, à lésions bulleuses multiples (Fig. 5), présente un tracé mésopique de morphologie non discernable (Fig. 10B et C) alors que sa vision est normale. Le résultat est en revanche concordant chez les chiens à lésions atrophiques diffuses puisque l'ERG révèle chez eux un hypovoltage significatif du tracé dans toutes les stimulations (chiens n° 40, n° 52, n° 59, Fig. 10A). Le chiot n° 63, affecté d'une amblyopie sévère, présentait des tracés mésopique et photopique dont l'onde a dominait anormalement le tracé (Fig. 10D). Les chiots n° 60 et n° 62 (frère et sœur de portée), également atteints de plis rétiens, avaient une mauvaise vision nocturne mais le chiot mâle n° 61 (plis rétiens) et les deux autres sœurs de portée (chiots n° 64 et 65), à fond d'œil normal, semblaient se déplacer normalement en milieu inconnu, quelle que soit l'ambiance lumineuse (Fig. 1A). La présence de taches en « mottes » en zone du tapis chez le chien n° 63 n'est pas expliquée (Fig. 2A).

Le phénotype lésionnel apparaît mal fixé chez l'adulte, au point qu'on peut se demander si l'unicité étiologique des lésions est réelle [2,3]. Toutefois, la coexistence de différentes lésions (focales bulleuses et hyperréfléchissantes, focales et diffuses hyperréfléchissantes) chez certains chiens (Fig. 7 et 9) et le passage d'une forme à une autre chez des chiens réexaminés (chiens n° 26 : plis rétiens labiles – Fig. 2B et C – puis lésions focales bulleuses à bords gris puis devenant brunâtres/hyperréfléchissantes, Fig. 5 ; chien n° 57 : lésions focales grises puis hyperréfléchissantes), permet de faire état d'une évolutivité possible des lésions, même si certains foyers hyperréfléchissants restent identiques pendant 1 an (chiens n° 33, Fig. 12A). L'AF est en faveur de cette évolution des lésions : la forme de la lésion et l'angiogramme sont très évocateurs d'une ischémie chorio-capillaire chez le chien n° 32 (Fig. 11B 1 et 2) alors que la forme des lésions, l'angiogramme (présence du pigment lésionnel et d'hyperfluorescence périlésionnelle, Fig. 12B 1 et 2) indiquent une participation choroïdienne

secondaire chez le chien n° 55 [13]. Les lésions focales sont observées entre l'âge 3 mois et celui de 12 ans, en moyenne vers 4 ans, celles de d'atrophie rétinienne généralisée lorsqu'elles surviennent entre l'âge d'un an et celui de 12 ans, soit vers 5 ans en moyenne. La présence de plis labiles chez certains chiots, au vu des connaissances actuelles, ne peut être complètement interprétée dans le cadre spécifique de la rétinopathie du Berger de Picardie : s'il est couramment admis qu'ils sont de nature à disparaître avec la croissance notamment dans cette race [7], on ne peut dire s'ils existe un rapport entre leur présence chez le jeune (Fig. 2B), leur disparition ultérieure (Fig. 2C) et l'installation de lésions rétinienne bulleuses évolutives (Fig. 5). Le seul élément reliant les deux phénotypes est la généalogie des chiots n° 60 à n° 63 (plis rétiens du jeune âge), issus d'un père affecté de lésions de rétinopathie focale hyperréfléchissantes unilatérales (Fig. 1A).

L'OCT confirme la nature bulleuse de décollements focaux sévères de la neurorétine chez les chiens n° 26 et n° 70. Pour des lésions au phénotype semblable (Fig. 5, 13A et B), la comparaison entre les résultats d'examen des deux chiens rapportés à la modification ophtalmoscopique des lésions en 6 mois chez le chien n° 26 permet de préciser certaines modalités d'évolution. Le manque de netteté des limites entre les lignes des ZI et ZE apparaît comme caractéristique de l'espèce canine (cette limite est nette chez le chat) chez environ la moitié des sujets examinés en OCT pour G. de Geyer. À une modification initiale de la couche des photorécepteurs caractérisée par un « gonflement » des ZI et ZE et un amincissement de la CNE au niveau des lésions (chien n° 70, Fig. 13C) pourrait se substituer en quelques mois un amincissement global de la neurorétine, clairement identifié 6 mois après la mise en évidence de lésions bulleuses devenues brunâtres/hyperréfléchissantes au moment où l'OCT a été effectuée (chien n° 26, Fig. 5 et 13E). La Fig. 13C montre aussi des lésions de vacuolisation des

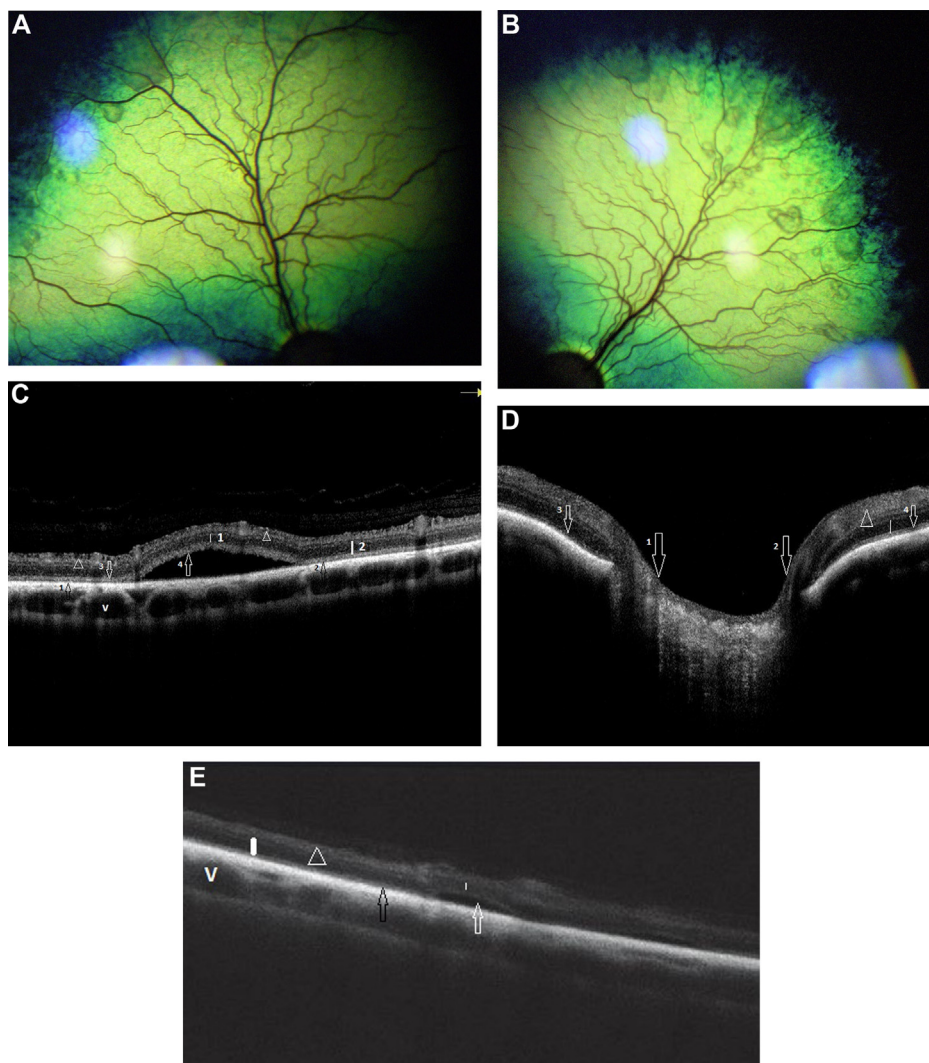


Figure 13. A, B, C. Chien n° 70 (crédit photos : G. de Geyer). A (à droite) et B (à gauche) : fond d'œil ; lésions bilatérales bulleuses périphériques typiques de rétinopathie en zone du tapis. C. OCT : lésion bulleuse (détachement de la neuro-rétine) de l'œil droit. Noter : le manque de netteté de la limite entre zones d'interdigitation (ZI) (flèche noire 1 : zone présumée de l'EP et de sa membrane basale ; flèche noire 2 : parties discales terminales des AE au contact de l'EP) et zones ellipsoïdes (ZE) (flèche blanche 3 : parties mitochondriales externes supranucléaires des AI des photorécepteurs, en partie rétinienne non décollée), qui n'est pas une anomalie chez le chien ; le gonflement des ZE et ZI au niveau du décollement (flèche blanche 4) ; les images lacunaires dans la CCG (têtes de flèches) ; l'amincissement de la couche nucléaire externe (CNE) au niveau de la bulle (ligne blanche fine 1) par rapport à l'épaisseur normale en partie rétinienne non décollée (ligne blanche grasse 2). D. Chien n° 70, examen de la papille gauche en OCT (crédit photos : G. de Geyer). Noter l'épaisseur normale de la CNE (ligne blanche fine), la linéarisation parfaite de la couche des fibres au niveau papillaire (flèches 1 et 2) et des ZI et ZE dans la rétine juxta-papillaire (flèches 3 et 4). E. Chien n° 26, examen en OCT (crédit photo : B. Michaud). Examen réalisé au moment de la prise de vue de la Fig. 5 A2 et B2 : noter l'amincissement de la CNE (ligne blanche fine) au niveau de la bulle (flèche blanche) par rapport à la partie rétinienne non décollée (ligne blanche grasse) et l'absence de gonflement des ZE et ZI au niveau de la bulle (flèche blanche) ; la qualité de l'image ne permet pas de statuer sur les ZE et ZI en rétine non décollée (flèche noire).

cellules ganglionnaires, que l'on trouve en MET chez le chiot n° 63, dont le phénotype à 6 semaines est précisément équivalent à celui du chien n° 26 à l'âge de 2 mois (Fig. 2A et B).

Si les coupes histologiques du chien n° 63 peuvent attester d'une atteinte diffuse au niveau de la couche des photorécepteurs (désorganisation de la ZI avec perte de polarité constante, voire lyse distale et vacuolisation focales des AE, Fig. 14C à F), elles montrent aussi une diminution d'épaisseur d'environ 25 % de cette même couche par rapport à celles du chien témoin (Tableau 3), de 6,7 % à 20 % par

rapport aux valeurs de la littérature (150 à 220 μm) [14–17]. Chez le chien n° 66, l'atrophie rétinienne généralisée évoluée se traduit par un amincissement de la neuro-rétine de 35 % à 53 % par rapport à ces mêmes valeurs (mesurée à 70 μm d'épaisseur environ). Celui-ci est réputé significatif dans *rcd1* – PRA (*rod cone dysplasia 1* – *Progressive Retinal Atrophy*) et *prcd* – PRA (*progressive rod cone degeneration* – *Progressive Retinal Atrophy*), moins important dans la cécité congénitale stationnaire de nuit du Berger de Brie (mutation de *RPE 65*), et inexistant dans l'achromatopsie (dégénérescence des cônes) [16,17]. On pourrait donc faire

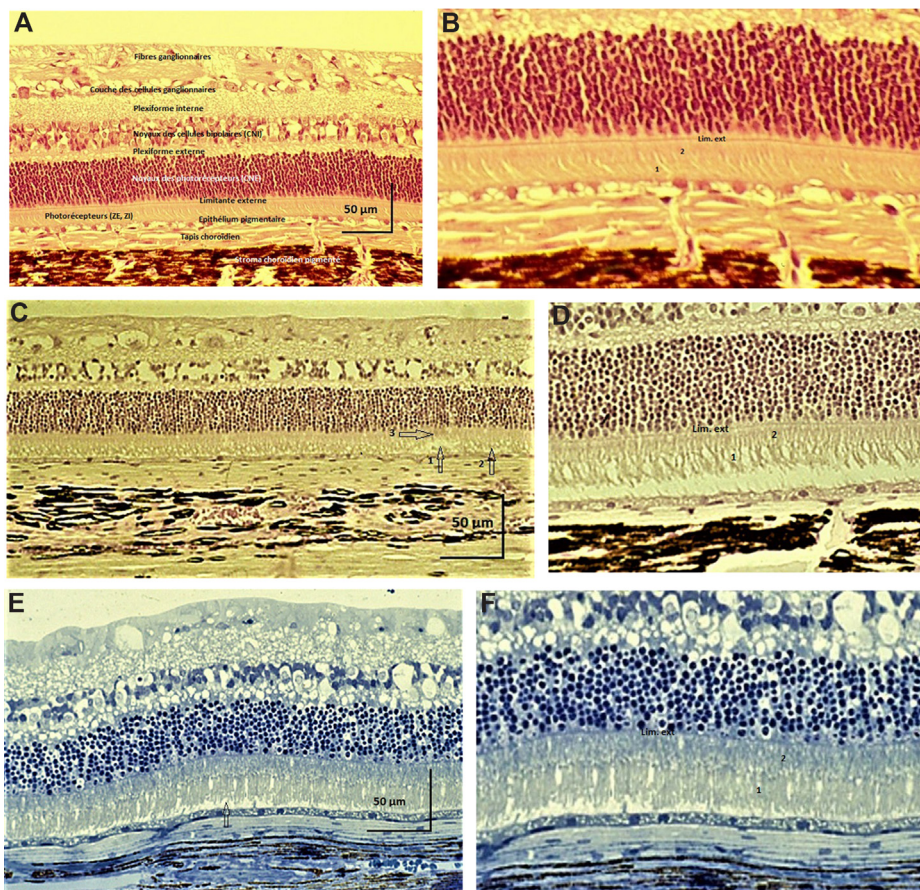


Figure 14. Microscopie optique (crédit photos : S. Molon-Noblot). A. Chiot Bleu de Gascogne âgé de 8 semaines, zone du tapis, microscopie optique, coloration HE, $\times 40$. Noter la régularité d'arrangement des structures photoréceptrices externes (zones ellipsoïdes [ZE] et zones d'interdigitation [ZI]), ainsi que la régularité de la limitante externe ; la plexiforme interne est physiologiquement plus épaisse que son homologue externe. B. Détail de la Fig. 14A. La régularité d'orientation des AE (ZI) et des AI (ZE) est constante. C. Chiot n° 63, zone du tapis, microscopie optique, coloration HE, $\times 40$. Noter la désorganisation généralisée des AE des bâtonnets, leur lyse distale plus ou moins marquée (flèches n° 1 et n° 2) ; en regard de la zone n° 1, noter les images de densification des AI. D. Chiot n° 63, zone du tapis, microscopie optique, coloration HE, $\times 40$. Par rapport à l'histologie témoin, la ZI est modifiée (perte de contact des AE et de l'EP), la densité en AE (1) et AI (2) a diminué, les AE sont hétérogènes et ont perdu leur polarité (désorganisation). E. Chiot n° 63, zone du tapis, coupe semi-fine, microscopie optique, coloration BT, $\times 40$. La perte de polarité dans la couche des photorécepteurs est moins nette mais leur densité reste atténuée ; la ZI est en partie modifiée (flèche : perte de contact des AE et de l'EP), la limitante externe est irrégulière. F. Chiot n° 63, zone du tapis, coupe semi-fine, microscopie optique, coloration BT, $\times 40$. La limitante externe est d'épaisseur irrégulière, son aspect est crénelé ; 1 : AE (ZI) ; 2 : AI (ZE).

état chez le chiot n° 63 d'une atteinte dégénérative généralisée précoce des bâtonnets.

L'excavation papillaire (Fig. 13D) bilatérale du chien n° 70 n'est pas expliquée. Elle est compatible dans ce cas avec une vision normale. Il est confirmé par OCT et par comparaison à un examen histologique de papille optique normale (chien de référence, Fig. 17) que les différentes couches rétiniennes ne sont modifiées ni en épaisseur, ni en structure ; celui d'une tête de nerf optique excavée par un glaucome mettent sans ambiguïté en évidence les modifications de la rétine juxta-papillaire et de couche des fibres ganglionnaires qui expliquent l'absence de vision (Fig. 17).

Le grand diamètre observé des gros vaisseaux choroïdiens (Fig. 13C) semble être une particularité individuelle plutôt qu'une anomalie choroïdienne (Fig. 13C) chez le chien adulte n° 70 si on se base sur l'expérience clinique d'un des auteurs (G. de Geyer), qui l'a constatée à d'autres reprises. Elle n'est pas présente à l'examen histologique effectué

chez le chien n° 63 (Fig. 14C), celui-ci n'étant âgé que de 7 semaines.

Un aplatissement de l'onde b quelle que soit la stimulation, chez un chiot à capacité visuelle très altérée (chien n° 63), des tracés de morphologie non discernable chez des adultes à lésions d'atrophie rétinienne généralisée (chiens n° 39, n° 40, n° 52, n° 59, Fig. 10A) très handicapés ou aveugles sont en faveur d'une atteinte généralisée de la neurorétine, comme celle que la Fig. 15 montre à un stade évolué. Il est en revanche paradoxal qu'une réponse non discernable en stimulation mésopique et une réponse très hypovoltée en stimulation photopique correspondent à une vision qui semble normale chez le chien n° 26 (Fig. 10B et C) [18].

Une absence ou une forte réduction d'intensité de l'onde b, potentiel engendré par les cellules bipolaires et les cellules de Müller, pourraient évoquer une localisation préférentielle aux niveaux des terminaisons synaptiques des

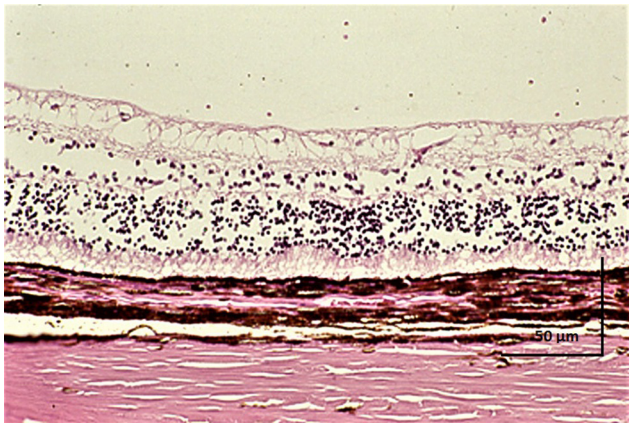


Figure 15. Chien n° 66, zone sans tapis, microscopie optique, coloration HE, $\times 40$. Atrophie rétinienne évoluée : noter les lésions dégénératives de la zone ellipsoïde et surtout de la zones d'interdigitation, ainsi que celles des couches plexiformes, cellules et fibres ganglionnaires ZI (vacuolisation) ; les couches nucléaire externe et interne sont encore identifiables malgré une densité cellulaire très abaissée (crédit photo : S. Molon-Noblot).

bâtonnets et des cellules bipolaires [13,17]. La couche nucléaire interne (cellules bipolaires), les plexiformes externe et interne, les noyaux de cellules de Müller du chiot n° 63 apparaissent normaux à l'examen histologique et ultrastructural (Fig. 14C à F, 16A, et B) ; chez ce même chiot seuls les articles externes (désorganisation, vacuolisation distale des bâtonnets) et les cellules ganglionnaires (vacuolisation systématique du cytoplasme) montrent des lésions intracellulaires précoces à 7 semaines d'âge. La limitante externe, qui est la manifestation histologique de la présence de *zonulae adherens* (« belt desmosomes »), « ceintures » d'adhérence encerclant les AI de bâtonnets ou cônes qu'elles lient aux cellules de Müller voisines, et aussi les cellules de Müller entre elles [19], est située entre la ZE des photorécepteurs et la CNE, dans une région où la densité en AI ne laisse que très peu d'espaces aux procès des cellules de Müller [12] ; la densité en mitochondries atteste par ailleurs de l'activité métabolique des AI des photorécepteurs dans cette région. L'examen histologique (Fig. 14D) et surtout la coupe colorée au BT (Fig. 14F) montrent une limitante externe crénelée, irrégulière par rapport à celle du chiot

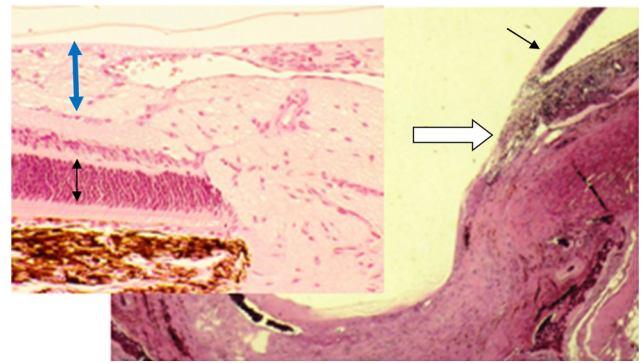


Figure 17. Excavation papillaire, microscopie optique, coloration HE, $\times 40$ (crédit photos : S. Molon-Noblot). L'excavation papillaire glaucomateuse s'accompagne d'un décollement complet de la neuro-rétine amincie (flèche noire fine) et de la quasi-disparition de la couche des fibres ganglionnaires (flèche grasse blanche) ; les flèches bleue à double pointe (fibres ganglionnaires) et fine à double pointe noire (couche nucléaire externe [CNE]) montrent l'aspect d'une papille optique normale chez le chien de référence de la Fig. 14.

témoin (Fig. 14A et B). Aucune étude de référence ne permet de relier une anomalie au niveau des *zonulae adherens* reliant la base des AI et les cellules de Müller, ou les cellules de Muller entre elles, à un déficit de la fonction visuelle. Un ERG dominé par une onde a profonde, alors que l'onde b est peu marquée, pourrait évoquer une atteinte fonctionnelle au niveau des terminaisons synaptiques des bâtonnets ou des cellules de Müller : chez le cheval Appaloosa atteint de cécité nocturne congénitale (onde a profonde, onde b non identifiable), les études ultrastructurales effectuées sur les rétines de chevaux affectés n'ont pas permis de mettre en évidence les modifications morphologiques correspondant à une des localisations que suggère l'ERG [20,21].

Enfin, tous les tracés collectés dans cette étude ne présentent pas toutes les garanties permettant une interprétation incontestable (différents sites de réalisation, matériel ancien de performances limitées pour le Sereme Spectral, protocoles anesthésiques fixes et différents opérateurs) mais ils restent suffisamment démonstratifs pour nourrir cette discussion.

À l'exception du chien n° 56 examiné très âgé, même si on ne retient pas les images en « mottes » non expli-

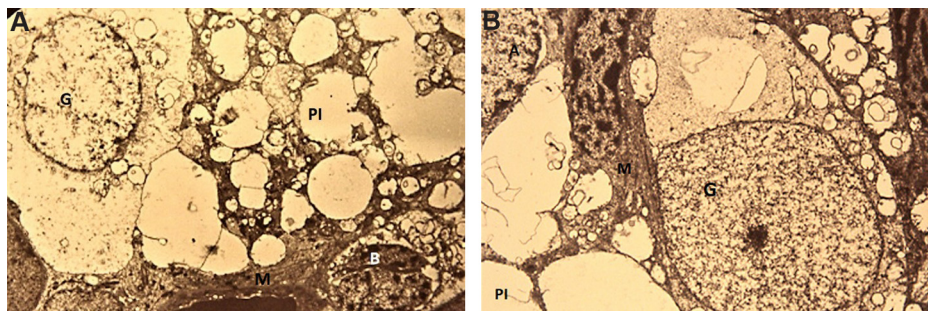


Figure 16. A. Chiot n° 63, couche des cellules ganglionnaires, MET, $\times 8000$. Noter la vacuolisation du cytoplasme de la cellule ganglionnaire dont le noyau est normal (G) ; B : cellule bipolaire, M : cellule de Muller ; PI : plexiforme interne (crédit photo : S. Molon-Noblot). B. Chiot n° 63, couche des cellules ganglionnaires, MET, $\times 9700$. Noter la vacuolisation du cytoplasme, l'absence de mitochondries, la condensation centrale de la chromatine nucléaire de la cellule ganglionnaire (G) ; M : cellule de Muller ; PI : plexiforme interne (crédit photo : S. Molon-Noblot).

quées de la partie dorsale du fond d'œil chez le chien n° 63 (Fig. 2A), on constate que des lésions focales ou diffuses du fond d'œil peuvent être remarquées dès le jeune âge (troisième mois), et sont majoritairement constatées chez de jeunes adultes (entre 1,5 et 4 ans). L'hypothèse d'une atteinte très précoce et d'évolutions variables des lésions peut être valablement argumentée. Nous avons vu que l'AF, postérieurement au développement de lésions bulleuses initiales (Fig. 11A et B), est en faveur d'une participation choroidienne pour les lésions hyperréfléchissantes pigmentées, (Fig. 11B 1 et 12A, B) [13] : la présence d'IgE dirigés contre des antigènes rétiniens, susceptibles d'aboutir à une auto-immunisation par dégranulation de mastocytes choroidiens peut contribuer à l'évolution des lésions. Le mieux connu de ces Ag est l'AgS rétinien : la spécificité et la précocité de la réponse IgE consécutive à la libération de cet Ag ont été mises en évidence chez 4 bergers picards atteints de rétinopathie par le test de dégranulation des mastocytes [4].

Le phénotype, la précocité de détection des lésions et leur évolution auraient pu orienter vers une des formes de rétinopathie multifocale canine (*canine multifocal retinopathy* [cmr]) pour lesquelles la mutation est connue [22–24] : le chien n° 26, testé, n'était homozygote muté pour aucune des trois formes décrites.

L'étude des pedigrees réalisée dans la thèse de C. Pêcheur retenait trois hypothèses de travail pour l'interprétation génétique des résultats d'examen :

- les « douteux » ont fait l'objet d'un classement comme sains, puis comme atteints dans deux études bien séparées ;
- les différentes lésions de rétinopathie sont considérées comme d'une seule et même origine ;
- le mode de transmission est monogénique (récessif ou dominant).

La conclusion était que l'affection était le plus vraisemblablement à caractère dominant à pénétrance variable [2].

La conclusion de la thèse de M. Bunel [8] à partir d'un pedigree de 154 chiens regroupant 63 atteints ou suspects, est que la présence de trios « père—mère—enfant » ainsi que des duos qui comportent des chiens atteints est en faveur d'une transmission autosomique récessive, hypothèse maintenant retenue comme la plus probable (Fig. 1C).

Parmi les chiens examinés, les généalogies dont nous disposons (Fig. 1A et AB) ne permettent pas de conclure, encore que celle de la Fig. 1A serait compatible avec le mode récessif.

Conclusion

Nous possédons dans les rares études consacrées à la rétinopathie du Berger de Picardie les éléments qui permettent de considérer l'affection sans conteste comme typique de la race.

La diversité des phénotypes pourrait inciter à mettre en doute une origine unique. Il convient toutefois de souligner que le stade d'évolution peut modifier l'expression phénotypique, et qu'une transmission par filiation serait compatible en première analyse avec un mode autosomique récessif (Fig. 1C).

L'OCT, les études histologique et ultrastructurale indiquent que des lésions précoces sont localisées aux AE (ZI) et internes (ZE) des photorécepteurs, à la limitante externe et aux cellules ganglionnaires. Cela ne permet pas de comparer la rétinopathie du Berger de Picardie à d'autres modèles connus, animaux ou humains. Si on considère la difficulté que soulèvent nos observations dans l'établissement d'une corrélation génotype—phénotype, on pourrait penser à des mutations différentes des allèles d'un même gène selon les formes observées, selon l'âge auquel les lésions apparaissent, voire à des mutations dont la sévérité établie permettrait de corréler génotype et phénotype, telles qu'observées dans certaines rétinopathies humaines [25]. Ainsi, le séquençage de la *RmP* bovine (*Rim protein*, présente dans les renflements des disques externes des photorécepteurs) et le clonage de son gène codant permet de la rattacher à la super-famille des protéines ABC (*ATP – binding cassette*) [26]. Simultanément le clonage d'un gène ABC humain d'expression spécifiquement rétinienne (*ABC Retinal specific* [ABCR]) était réalisé ; l'alignement des séquences protéiques de *RmP* et d'ABCR suggérait que le premier et le second étaient orthologues, avec une structure génomique d'ABCR, renommé *ABCA4*, de très grande taille (130 kb) [27]. Deux ans plus tard, son rôle consistant à transférer rapidement et en fin de phototransduction le tout *trans* rétinol discal issu de l'opsine du disque au cytoplasme du photorécepteur était identifié [28] puis démontré chez la souris [29]. Les dystrophies rétiniennes liées au gène *ABCA4*, et la maladie de Stargardt en particulier, étaient ainsi caractérisées génétiquement et l'identification ultérieure de mutations de sévérité croissante dans les phénotypes concernés, d'une part, ainsi que la mise en évidence de mutations hétérozygotes dans des formes d'apparition tardive d'autre part, ont permis d'établir une correspondance parfaite entre sévérité d'un phénotype et celle de mutations siégeant sur l'un ou/et l'autre des allèles *ABCA4*. Nos moyens sont actuellement trop limités pour nous engager dans de telles voies, mais l'exemplarité de cette démarche est de nature à inspirer de futurs travaux.

Chez le Berger de Picardie, les examens oculaires ne sont pas aussi systématiques que dans d'autres races : de 2000 à 2018 inclus, seulement 438 examens ont été enregistrés par l'AFEP-MHOC, parmi lesquels un pourcentage faible de 3,65 % présente des lésions qualifiées de « dégénérescence rétinienne progressive » si on le compare au nombre de chiens atteints dont font état la thèse de C. Pêcheur et la présente étude.

Si l'on considère qu'après la seconde guerre mondiale, la race a été reconstituée à partir de quelques sujets bien typés et par retrempe avec du Bouvier des Flandres, deux des sujets issus de cette sélection se retrouvant dans l'origine des ascendants des chiens inscrits actuels, on a toutes les raisons de penser que la variabilité génétique dans le tout petit effectif de Bergers de Picardie est faible. Estimé à 1200 inscrits dans les années 1990, il se caractérisait dans ces 5 dernières années par un nombre de naissances qui variait entre 138 et 210, avec une moyenne de 5–6 chiots par portée (source : club des amis du Picard).

C'est l'examen systématique renouvelé des sujets reproducteurs qui doit d'abord se mettre en place pour avancer dans la connaissance du phénotype de l'affection. Des examens complémentaires, notamment l'OCT, l'histologie et la

MET lorsqu'elles sont possibles peuvent fournir des éléments physiopathologiques qui nous font actuellement défaut, notamment sur le caractère précoce et possiblement généralisé d'une affection dont la manifestation principale est typiquement multifocale bulleuse chez le jeune adulte ou l'adulte. Des études génétiques moléculaires sont en cours aux États-Unis, en collaboration avec l'unité génétique du chien du CNRS de Rennes dans le but, à terme, au minimum d'identifier une ou plusieurs mutations impliquées dans la rétinopathie du Berger de Picardie.

Déclaration de liens d'intérêts

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

Références

- [1] Laforge H [Thèse Doct. Vét.] Contribution à l'étude iconographique du fond d'œil chez le chien. Université de Créteil, Faculté de médecine; 1975.
- [2] Pêcheur C [Thèse Doct. Vét.] Contribution à l'étude des rétinopathies chez le Berger picard. Université Cl. Bernard-Lyon 1 (médecine, pharmacie); 1990.
- [3] Clerc B. Is the retinal disease of the Picard sheepdog a new disease? ESVO/ISVO, editor. ESVO/ISVO meeting proceedings. Vienna: ESVO/ISVO; 1991.
- [4] Prélard P, Guaguère J. Mise en évidence d'une auto-immunisation uvéo-rétinienne IgE dépendante chez des Bergers picards atteints d'atrophie rétinienne progressive. Congrès annuel CNVSPA, prix TVM. Paris: CNVSPA; 1991.
- [5] Chaudieu G, Clerc B, Molon-Noblot S. Early retinopathies in some breeds of dogs: relationship between clinic and pathology. ISVO, editor. ISVO meeting proceedings. Roma: ISVO; 1992.
- [6] Chaudieu G. Affections dysplasiques et dégénératives héréditaires 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;27:647–77.
- [7] Chaudieu G. Affections héréditaires ou à prédisposition raciale de l'œil chez le chien. Maisons-Alfort: Point Vétérinaire; 2004.
- [8] Bunel M [Thèse Doct.] Recherche de gènes impliqués dans des rétinopathies canines comme modèles de rétinites pigmentaires humaines. Université. Université de Rennes 1; 2017.
- [9] Michaud B. Un cas de rétinopathie multifocale canine (cmr) chez un Berger picard. AFEP/MHOC, éditeur. AFEP/MHOC réunion annuelle. Maisons-Alfort: AFEP/MHOC; 2019.
- [10] Chaudieu G, Maisonneuve P. Rétinopathie du Berger picard. AFEP/MHOC, éditeur. AFEP/MHOC réunion annuelle. Maisons-Alfort: AFEP/MHOC; 2019.
- [11] De Geyer G. Rétinopathie focale canine compatible avec une migration larvaire de *Toxocara*, imagerie par tomographie en cohérence optique (OCT), 7 cas. AFVAC, éditeur. In: AFVAC le Congrès, Lyon: proceedings AFVAC. 2019.
- [12] Martin CL, Anderson BG. Basic sciences and examination. 2. Ocular anatomy. In: Gelatt KN, editor. *Veterinary ophthalmology*. 1st ed. Philadelphia: Williams & Wilkins; 1981. p. 12–21.
- [13] Lesclure F. Atlas d'angiographie fluorescéinique du fond d'œil des carnivores domestiques. Paris: PMCAC éditions; 1998.
- [14] Mac Lellan GJ, Rasmussen J, Carol A. Optical coherence tomography for the evaluation of retinal and optic nerve morphology in animal subjects: practical considerations. *Vet Ophthalmol* 2012;15(suppl. 2):13–28.
- [15] Samuelson DA. Ophthalmic anatomy. In: Gelatt KN, editor. *Veterinary ophthalmology*, Vol. 1, 4th ed. Ames: Blackwell publishing; 2007. p. 37–148.
- [16] Panzan CQ, Güven D, Weiland JD, Lakhanpal RR, Javaheri M, de Juan E, et al. Retinal thickness in normal and RCD1 dogs using optical coherence tomography. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging* 2004;35:485–93.
- [17] Rhodes JL, Iwabe S, Ying GS, Huang J, Komaromy M. Measurement of retinal thickness in Canine models of outer retinal disease using spectral domain optical coherence tomography (SD-SC). *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011;170:29.
- [18] Ekesten B. Ophthalmic examination and diagnostics. Part 4: electrodiagnostic evaluation of vision. In: Gelatt KN, Gilger BC, Kern TJ, editors. *Veterinary ophthalmology*, Vol. 1, 4th ed. Ames: Wiley-Blackwell; 2013. p. 520–35.
- [19] Adé - Damilano M. E learning : jonctions cellulaires. Département de médecine, Université de Fribourg; 2005–2006 [<https://www3.unifr.ch>].
- [20] Witzel DA, Joyce JR, Smith EL. Electroretinography of congenital night blindness in an Appaloosa filly. *J Equine Med Surg* 1977;1:226–9.
- [21] Witzel DA, Smith EL, Wilson RD, Aguirre GD. Congenital stationary night blindness: an animal model. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1978;18:788–96.
- [22] Grahn BH, Philibert H, Cullen CL, Houston DM, Semple HA, Schmutz SM. Multifocal retinopathy of Great Pyrenees dogs. *Vet Ophthalmol* 1998;1:211–21.
- [23] Guziewicz K, 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.
- [24] Zangerl B, Wickström 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.
- [25] Rozet JM, Kaplan J. Maladie de Stargardt et dystrophies rétinienne liées au gène *ABCA4* (*ABCR*). In: Dufier JL, Kaplan J, editors. *Œil et génétique*. Issy-les-Moulineaux: Masson; 2005. p. 303–12.
- [26] Azarian SM, Travis GH. The photoreceptor rim protein is an ABC transporter encoded by the gene for recessive Stargardt disease (*ABCR*). *FEBS Lett* 1997;409:247–52.
- [27] Allikmets R, Singh N, Sun H, Shroyer NF, Hutchinson A, Chidambaram A, et al. A photoreceptor cell-specific ATP-binding transporter gene (*ABCR*) is mutated in recessive Stargardt macular dystrophy. *Nat Genet* 1997;15:236–46.
- [28] Sun H, Molday RS, Nathans J. Retinal stimulates ATP hydrolysis by purified and reconstituted ABCR, the photoreceptor-specific ATP-binding cassette transporter responsible for Stargardt disease. *J Biol Chem* 1999;274:8269–81.
- [29] Weng J, Mata NL, Azarian SM, Tzekov RT, Birch DG, Travis GH, et al. Insights into the function of Rim protein in photoreceptors and etiology of Starfardt disease from the phenotype in *abcr* knockout mice. *Cell* 1999;98:13–23.