

Décembre 1999

# La Lettre de la

# SFEROV

## Bulletin de liaison n° 15

**Regards... par le  
Professeur Francis  
LESCURE, membre d'  
Honneur de la SFEROV**

*« Il y a dans le regard des bêtes  
une lueur profonde et doucement triste  
qui m'inspire une telle sympathie  
que mon âme s'ouvre comme un hospice  
à toutes les douleurs animales. »*

Francis Jammes

Quel que soit le regard qu'on porte sur lui, l'œil ne laisse personne indifférent. Le poète, le psychologue, le médecin, chacun avec sa technique personnelle, trouve, lors de son examen, l'indice qu'il recherche.

Est-il besoin de souligner l'importance de cet organe pour l'animal lui-même, pour la recherche de sa nourriture, pour son déplacement, sa survie ?

Pour le vétérinaire, l'examen d'un animal ne se conçoit pas sans l'observation, fut-elle superficielle, de l'œil et de ses annexes. En revanche, on ne soulignera jamais assez le profil formateur que le vétérinaire praticien, quelque soit son orientation ultérieure, généraliste ou spécialiste, retirera de la pratique de l'ophtalmologie.

Alors que, bien souvent hélas, certains confrères se précipitent sur des recherches de laboratoire sans même examiner l'animal, l'ophtalmologie impose un examen clinique attentif et minutieux, créant ainsi des habitudes propédeutiques et sémiologiques profitables à toutes les autres spécialités.

La pratique chirurgicale, surtout depuis l'instauration de la microchirurgie, est très formatrice pour l'acquisition de techniques atraumatiques. Je conseillerai de plus, à tous ceux que la nature n'a pas doté d'une douceur gestuelle innée, de pratiquer avant toute chose l'équitation : le cheval ne pardonne pas la faute de main et rien de tel que quelques bonnes chutes pour faire acquérir un parfait contrôle des moindres mouvements.

Ces propos ne sont bien sûr que prolégomènes. L'ophtalmologie est une dame exigeante ; sa pratique suppose l'acquisition préalable de connaissances anatomiques, histologiques et physiologiques très poussées sans lesquelles l'analyse diagnostique serait fortement handicapée.

Le savoir dans tous les domaines a atteint un tel développement que sa maîtrise ne peut être le fait que de spécialistes. Tout le monde en est d'accord : la spécialisation s'impose. Elle ne peut se réaliser que dans la logique et dans la rigueur et même, oserai-je dire, dans la clarté, c'est à dire loin du pataquès et de la confusion dont certains se sont apparemment délectés.

Prenons le problème à la base. Il y a deux façons de concevoir la spécialisation : la liberté totale ou la réglementation administrative.

- la liberté totale :

le praticien acquiert la connaissance

soit à la faveur d'un enseignement spécialisé

soit par apprentissage

soit d'une façon autodidacte

Il obtient une certaine notoriété. Dès lors ses confrères lui adressent des cas relevant de sa compétence : *c'est un spécialiste de fait* .

- la réglementation administrative :

l'administration peut réglementer l'obtention du titre, créant ainsi *un spécialiste de droit*. Elle peut en plus réglementer la fonction ; cette deuxième directive ne se concevant qu'après la réglementation du titre ; mais on peut se demander à quoi sert la réglementation du titre s'il n'y a pas réglementation de la fonction ...A l'heure où, comme l'écrivait Alphonse Karr : « il n'y a plus d'apôtres, tout le monde est Dieu ! » quelle peut être l'utilité d'un titre qui n'est pas indispensable à la fonction ?

Posons une dernière question sur ce problème : pourquoi ne pas commencer par une vraie spécialisation de l'enseignement ?

D'aucuns répondront que celle-là existe puisque figurent une quinzaine d'agrégations différentes...Je demanderai très simplement quel est le degré de spécialisation d'un agrégé de pathologie médicale qui, d'après son programme doit être spécialisé de : pneumologie, cardiologie, néphrologie, neurologie, ophtalmologie, oto-rhino-laryngologie, virologie, bactériologie , etc .

Il faut être pragmatique et sérieux. Créons de véritables enseignements spécialisés, le reste suivra naturellement .

L'ophtalmologie vétérinaire française en porte témoignage. Les vétérinaires ophtalmologistes français, spécialistes de fait, n'ont que peu de leçons à recevoir de leurs confrères étrangers et dans beaucoup de domaines, ils se situent à la pointe du progrès et de la recherche.

J'avoue, sans fausse modestie, que j'en suis fier .

Qu'ils ne se rengorgent pas trop cependant. La compétition est continuelle. La recherche dévoile de nouvelles connaissances et de nouvelles techniques, créant la nécessité d'un enseignement post universitaire de formation permanente .

La SFEROV répond à toutes les exigences de ce type d'enseignement. Son action s'adresse aux titulaires du CES d'ophtalmologie vétérinaire . D'autres associations, notamment le GEMO, ont un programme identique, dispensé à des confrères différents, parfois même communs.

Qu'il y ait émulsion entre ces deux structures est une qualité utile et souhaitable ; en revanche, toute rivalité serait à la fois stupide et néfaste. Une nation est faite de familles ; il est normal que les membres de chacune d'elles se réunissent entre eux sans velléité d'affrontement ou d'hostilité à l'encontre d'une famille voisine. La compétition est internationale et le but majeur doit être de s'unir pour que l'ophtalmologie vétérinaire française brille d'un vif éclat.

Aujourd'hui retiré de toute plate-forme active , je n'observe pas moins les beaux progrès de notre spécialité et les réalisations constructives de la SFEROV.

C'est du fond du cœur que je vous adresse mes vœux les plus chaleureux et l'expression de mon affectueux attachement .

Francis Lescure

**Le point sur les tests de diagnostic génétique ...**

Devant les propositions croissantes de test génétiques (vétérinaires, publications, internet ...) les éleveurs s'interrogent et nous interrogent. Souhaitant apporter une réponse claire et scientifiquement argumentée, la SFEROV a questionné les chercheurs du CNRS : le Professeur GALLIBERT, éminent généticien, et son équipe (unité de recombinaison génétique . UPR41) nous ont fait l'amitié de répondre à nos questions par le document suivant qui nous permettra de tenir informés nos clients et correspondants de l'état actuel de la recherche en matière de tares héréditaires et de validité des tests proposés .

### **Qu'est-ce qu'un test de diagnostic génétique ?**

C'est un test qui permet d'identifier chez un animal, soit l'altération d'un gène donné, responsable de la maladie génétique, soit un marqueur génétique suffisamment proche du locus morbide pour qu'un allèle particulier de ce marqueur soit systématiquement co-transmis avec la maladie. Ces tests sont basés sur le principe de l'amplification génique *in vitro* : la PCR .

Pour réaliser ce test , il faut :

1/ connaître le ou les gène(s) impliqué(s) dans la pathologie recherchée ou à défaut la région du chromosome où se trouve le gène morbide. A une pathologie génétique peut correspondre une ou plusieurs mutations de un ou plusieurs gènes .

2/ disposer d'ADN. L'ADN présent dans toutes les cellules nucléées d'un organisme peut être obtenu à partir des globules blancs présents dans le sang, ou à partir de cellules de la paroi buccale, présentes dans la salive. C'est pourquoi les test génétiques nécessitent des prélèvements de sang ou de salive .

### **A quoi sert un test génétique ?**

1/ à confirmer, après un examen clinique approfondi, si une maladie suspectée génétique, car connue comme telle ou à cause de sa fréquence élevée dans une famille ou un élevage, est bien due à l'altération connue d'un gène donné .

2/ à déterminer exactement si un animal est sain (non porteur de l'anomalie) , porteur sain (porteur de l'anomalie mais non malade), ou malade (porteur de l'anomalie)

3/ à effectuer un diagnostic précoce sur des chiots avant même que les premiers symptômes n'apparaissent dans le cas de pathologies dont la déclaration est tardive (cas de certaines atrophies rétinienne)

4/ à définir les stratégies de croisement à mettre en œuvre dans les élevages .

### **Etat des recherches et mise au point de tests génétiques de diagnostic :**

Compte tenu des connaissances récentes sur le génome du chien, le nombre de gènes identifiés est encore très petit ( 300 gènes) alors que chez l'homme , on en dénombre près de 30 000 .

De plus, bien qu'un grand nombre de maladies génétiques affectant le chien soient recensées, (plus de 360 pathologies en 1999), très peu sont connues au niveau moléculaire, c'est à dire que l'altération du gène ( mutation ) responsable de cette maladie est inconnu .

En effet, les affections héréditaires pour lesquelles les mutations sont connues sont de l'ordre d'une vingtaine et ne bénéficient pas toujours de test permettant leur diagnostic .

Par exemple, l'atrophie rétinienne rcd1 chez le Setter irlandais a été décrite par Aguirre et coll. En 1975 ; le défaut biochimique a été mis en évidence par la même équipe en 1978 ; le gène responsable et la mutation ont été identifiés par Suber et coll. En 1993 et ce n'est qu'après, en 1993 (Clément et coll. en Angleterre) et 1994 (Ray et coll. aux USA) qu'un test génétique a été mis au point . Les recherches aboutissant à l'identification d'un gène responsable d'une pathologie et à la mise en place de test de diagnostic sont extrêmement longues, même si , à l'heure actuelle l'identification des gènes est grandement accélérée par l'existence de cartes du génome canin .

**Quelles sont les affections héréditaires pour lesquelles il existe des tests génétiques et quelles sont les races qui peuvent en bénéficier ?**

**Quels sont les différents types de tests génétiques ?**

Il faut distinguer les cas où, pour une pathologie donnée :

1/ le gène impliqué n'est pas encore identifié, mais grâce à la construction de cartes du génome canin, une région génomique (un locus) située à proximité du gène morbide a pu être identifiée . C'est le cas par exemple de : prcd chez le Cocker anglais, Cocker américain, Cheesapeake, Labrador, Caniche nain et Chien d'eau portugais, sur le chromosome 9 canin (région équivalente au chromosome 17 humain, locus RP17), Xlpra chez le Husky, sur le chromosome X canin (région correspondante au chromosome X humain, locus RP3), erd chez le Norvégien elkhound, nouveau locus canin (région correspondante au chromosome 12 humain), Cooper toxicosis chez le Bedlington terrier, sur le chromosome 10 canin (correspondant au chromosome 2 humain )

Dans ces cas, les tests génétiques sont basés sur l'analyse de liaison génétique (liaison physique sur le chromosome) entre un marqueur génétique (dont on connaît les allèles) et le gène (encore inconnu) impliqué dans la pathologie. Ce type de test, très utile, bien que non fiable à 100% est basé sur la distance physique séparant le marqueur du gène en question . Cette distance, mesurée lors du test, peut être sujette à variation en fonction du sexe, ou de la race du chien testé .

Ainsi, plus le marqueur génétique est situé à proximité du gène en question, plus le test sera fiable ; en revanche , plus ce marqueur sera éloigné du gène, moins le test sera fiable .

Le problème rencontré avec ce genre de test est donc l'existence de faux négatifs .

2/ le gène et la mutation responsable ont été identifiés. C'est le cas par exemple de rcd1 chez le Setter irlandais, rcd3 chez le Cardigan welsh corgi, csnb chez le Briard, myopathie chez le Labrador, Canine Leucocyte Adhésion Déficience chez le Setter irlandais (mutation non-sens dans le gène de l'intégrine B2 (ITGB2), cystinurie chez le Newfoundland, (mutation ponctuelle dans le gène SLC3A1)

Dans ces cas , les tests génétiques sont basés sur la détection directe de l'altération du gène en question. Il existe différents types de mutations (changement d'une base, délétion de 1 ou plusieurs bases ou insertion de 1 ou plusieurs bases) et , en fonction, différents tests, tous basés sur l'utilisation de la technique de PCR, peuvent être dérivés .

**Par qui sont proposés ces tests génétiques ?**

Il existe, à ce jour et à notre connaissance, quatre laboratoires dans le monde proposant ces tests ; ce nombre va croître très rapidement, augmentant ainsi le choix mais aussi la confusion .

**Quelles sont les limites de ces tests ?**

Les publications rapportant la mise au point de ces tests génétiques chez le chien sont pour la plupart très récentes et le dépistage de maladies génétiques dans la race canine en est à ses débuts. Dans ce contexte, il convient d'être extrêmement prudent quand à l'utilisation et l'interprétation de ces tests.

1/ il est bien sûr indispensable d'avoir l'avis du vétérinaire qui suit le chien ou l'élevage ; il connaît l'animal et doit avant tout poser un diagnostic clinique le plus précis possible. Le test génétique ne peut , et ne doit pas être un moyen de diagnostic à lui tout seul ! !

2/ s'il le juge utile, le vétérinaire peut proposer un test de dépistage et, surtout, choisir le meilleur test existant sur le marché .

3/ en fonction du test effectué, le vétérinaire aidera alors à l'interprétation du résultat du test (sans ambiguïté ou résultat contraire à ce que l'examen clinique prévoyait) et conseiller l'éleveur sur la conduite à tenir pour la reproduction de ce chien ou le devenir des chiots.

Par ailleurs, la fiabilité des tests effectués dépend de plusieurs paramètres précédemment décrits :

1/ le type de test utilisé : liaison génétique ou dépistage direct de la mutation.

2/ le type de prélèvement utilisé : la source d'ADN la plus fiable est le prélèvement sanguin ; le prélèvement buccal, bien que plus facile à mettre en œuvre peut être source de contamination (prélèvement effectué en conditions non aseptiques : sources multiples d'ADN)

3/ le laboratoire dans lequel sont effectués les tests (réactifs et matériels utilisés)

4/ le type de pathologie recherchée et la race, variété ou famille dans laquelle la maladie est recherchée ?

En général, une maladie génétique sévissant dans plusieurs familles d'une race donnée est causée par une altération génétique identique pour tous les chiens de cette race. Ceci est le résultat d'un effet fondateur (la mutation à l'origine de la maladie est apparue lors de la création de la race et s'est disséminée au cours des générations, jusqu'à nos jours, au sein de cette race)

Par exemple, tous les Golden retrievers atteints de myopathie dystrophique sont porteurs de la même altération génétique. Le gène en cause est bien connu ; il s'agit, comme chez l'homme, du gène de la dystrophine, qui est localisé sur le chromosome X. Un test de détection de la mutation est disponible pour cette pathologie et pour cette race.

Pour la surcharge en cuivre (Cooper toxicosis) chez le Bedlington terrier, un test de liaison génétique (chromosome 10 canin) permet de discriminer les animaux sains des atteints, en attendant de découvrir le gène et la mutation responsable de cette pathologie.

C'est aussi le cas de la race Cardigan welsh corgi, atteinte d'une forme d'atrophie rétinienne rcd3-rod/cone dysplasia- ou la mutation est une délétion de 1 base dans le gène PDE6A (sous unité alpha de la phosphodiesterase). En effet, chez les Cardigan welsh corgis de nationalité américaine, anglaise, néo-zélandaise, néerlandaise et allemande, l'analyse de pedigrees montre l'existence d'un ancêtre commun (un champion d'exposition des années 1950 en Grande Bretagne). Un effet fondateur serait donc à l'origine de cette maladie. C'est également le cas de l'atrophie rétinienne qui atteint le Setter irlandais aux USA et en Europe. La mutation au codon 807 du gène PDE6B (sous unité beta de la phosphodiesterase) identifiée chez le Setter irlandais n'a été retrouvée dans aucune autre des 23 races atteintes de dysplasie rétinienne cliniquement similaire à celle du Setter irlandais.

Dans ce dernier cas, le test génétique proposé est fiable à 100% sur tous les Setters irlandais.

En revanche, ce n'est pas le cas pour d'autres affections héréditaires au sein d'une race.

Parfois, une maladie ne touche qu'une ou plusieurs lignées au sein d'une race donnée (dès l'instant où ces lignées ont été isolées les unes des autres ; par exemple lignée américaine et lignée européenne). Pour certaines races, il existe un « effet fondateur » différent aux USA et en Europe. Ce phénomène est alors le résultat d'une mutation récente, postérieure à la fondation de la race, et apparue dans une seule lignée de la race en question. C'est le cas de la dysplasie du coude chez le Labrador.

C'est peut être aussi le cas de l'atrophie rétinienne non progressive csnb chez le Briard (Congénital stationary night blindness) pour laquelle un test génétique récemment mis au point est 100% efficace aux USA, alors que ce même test ne permet pas de mettre en évidence les Briards français (donc de lignées différentes) connus pour être atteints. Ce dernier exemple montre avec quelle prudence il faut se lancer dans l'exécution d'un test génétique ainsi que dans son interprétation.

Il est également des cas opposés, où l'effet fondateur (la mutation responsable) d'une pathologie est tellement ancien que plusieurs races, ayant donc un ancêtre commun, sont touchées par cette pathologie, et, plus remarquable encore, le gène atteint et sa mutation sont exactement les mêmes dans ces races en question. Parfois, certaines races se ressemblent tellement que le terme de variété serait plus approprié pour les nommer. Par exemple, le West highland white terrier et le Cairn terrier, deux races originaires d'Ecosse, ne diffèrent que par la couleur de leur robe. Or, la même mutation impliquée dans la maladie de Krabbe est retrouvée dans ces deux races, suggérant ainsi que la mutation soit apparue avant la radiation de ces deux races canines. De la même façon, la mutation responsable de la déficience en pyruvate kinase, est identique chez les Cockers anglais et américains ; or on sait que la race des Cockers américains dérive de celle des anglais. Ce pourrait également être le cas d'une des pathologies de

dégénérescence des photorécepteurs prcd pour lesquelles le même locus a été identifié dans 6 races différentes (Cocker anglais, américain, Chesapeake, Labrador, Caniche nain et Chien d'eau portugais)

Une autre possibilité à envisager a été décrite très récemment. Pour une pathologie donnée, les mutations retrouvées dans le gène à l'origine de cette maladie sont différentes selon les races étudiées .

C'est le cas de la narcolepsie (trouble neurologique affectant le sommeil) dont le gène affecté code pour le récepteur de l'hypocrétine (Hctcr2). La mutation détectée dans le gène du Doberman pinscher est causée par l'insertion d'un élément répété dans l'exon 4 du gène alors que celle détectée chez le Labrador est un changement de base dans l'exon 6 de ce même gène .

### **Conseil aux éleveurs**

Le test génétique n'est qu'un test complémentaire à tous les examens cliniques existant déjà, et doit être envisagé avec le vétérinaire dans le but de confirmer ou d'infirmier un diagnostic .

Pour les pathologies liées au chromosome X , il est conseillé de garder les mâles et de les croiser avec des femelles saines, puis d'éliminer les femelles porteuses de la maladie dans la descendance .

Pour les pathologies autosomales récessives, il est conseillé de croiser les chiens atteints et porteurs avec des chiens sains, de façon à ne pas restreindre la variabilité allélique dans la race , mais plutôt d'éliminer graduellement les traits indésirables .

Les pathologies décrites précédemment sont toutes monogéniques : un seul gène atteint est responsable de la maladie .Elles sont soit autosomales, c'est à dire que le gène impliqué est situé sur un chromosome différent du chromosome sexuel (chromosomes 1 à 38), et récessives, soit liées au chromosome sexuel X (XLPRA) . Ce sont les cas les plus simples !!

En effet, de nombreuses maladies génétiques sont multigéniques, c'est à dire que plusieurs gènes affectés sont responsables de la maladie .

D'autres pathologies sont dites multifactorielles, c'est à dire qu'à la fois les gènes et l'environnement ( dans des proportions variables) sont responsables de l'apparition de la maladie .

Quand au mode de transmission, le plus souvent récessif (il faut que la mutation du gène soit présente à l'état homozygote pour que l'individu soit malade) il peut également être dominant (c'est à dire qu'un seul exemplaire du gène muté suffit pour que la maladie se déclare)

Enfin , un autre facteur peut entrer en jeu : il s'agit de la pénétrance, c'est à dire que l'expressivité de la maladie, qui peut être complète ou incomplète. Ainsi, alors que l'analyse des pedigrees pourrait suggérer une maladie récessive, il pourrait s'agir en fait d'une maladie dominante à pénétrance incomplète .

Les prochains ateliers se dérouleront les **24 et 25 février 2000, 6 et 7 avril 2000 et 14 et 15 décembre 2000** .

A vos agendas !!!

Ces formations sont susceptibles d'être prises en charge par le FiF-PI ; inscrivez vous rapidement ( il reste 2 places pour la session de février )

Renseignements et inscriptions :

**Dr Serge G. ROSOLEN**  
**119 boulevard Voltaire**  
**92600 Asnières**  
**tél 01 47 33 08 95**  
**fax 01 41 13 89 89**  
**mèl rosolen@club-internet.fr**

### **Ateliers d'Electrophysiologie Visuelle Sensorielle Clinique**

Les premiers ateliers **d'électrophysiologie visuelle sensorielle clinique** se sont déroulés les 9 et 10 décembre derniers à Lyon, dans les locaux de la Fondation Mérieux et, pour les travaux pratiques , à l'école vétérinaire (Service de Physiologie )

Conçus sur le même plan que les ateliers de microchirurgie (une journée théorique et une journée pratique) , 12 vétérinaires étaient encadrés par 3 moniteurs (Serge G. Rosolen, Patrick Lazard et Pierre-François Isard) .

Chaque moniteur disposant d'un chaîne d'électrophysiologie « Visiosystème » de la Société Dioptrix, les praticiens ont pu se familiariser avec cette nouvelle machine et réaliser eux mêmes des enregistrements (chaque poste disposant d'un chien ) selon le protocole ERG recommandé par la SFEROV et s'inspirant des derniers travaux de l'ISCEV (International Society for Clinical Electrophysiology in Vision)

Etudié pour effectuer des stimulations achromatiques et chromatiques de niveaux limineux variables, le « Visio Système » de Dioptrix est le seul appareil permettant d'enregistrer les signaux à partir de stimulations bilatérales , adaptable à divers écartements pupillaires et à divers degrés de facialisation, dans des conditions proches du « Ganzfeld »

Une version anglaise du logiciel sera bientôt disponible et devra permettre au « Visio Système » d'être le premier appareil français évolutif permettant à des cliniciens de tous pays d'effectuer les examens ERGs recommandés pour le dépistage des tares oculaires .

A l'occasion de ces ateliers, un groupe d'étude en electrophysiologie clinique a été formalisé afin d'harmoniser les procédures d'enregistrement, d'établir des normes en fonction des espèces, d'harmoniser les compte rendus d'examen et de discuter des cas difficiles .

La première réunion aura lieu le vendredi 6 octobre 2000, en marge du Congrès de Cannes ; tous les membres de la SFEROV travaillant sur « Visio Système » pourront y confronter leurs expériences .

Les prochains ateliers se dérouleront les **23 et 24 novembre 2000**. Places limitées !!!

Renseignements et Inscriptions

**Dr Serge G. ROSOLEN**  
**119 boulevard Voltaire**  
**92600 Asnières**  
**tél 01 47 33 08 95**  
**fax 01 41 13 89 89**  
**mèl rosolen@club-internet.fr**

## **Etudes multicentriques**

Le secrétaire de la vous demande de patienter encore 1 mois et vous remercie de votre indulgence : les deux études prévues :

**Séquestre cornéen félin et**

**Uvéïtes du cheval**

sont prêtes et seront diffusées dans le Bulletin de janvier 2000... « surbooking » oblige !!!

## **Secrétariat SFEROV**

Pour tous renseignements , vous pouvez contacter le secrétaire , de **préférence par mèl ou fax** :

**Dr P-F. ISARD**

**Clinique Vétérinaire**

**49, av. du Petit-Port**

**74940 Annecy le Vieux**

**tél (33) 04 56 72 54 54**

**fax (33) 04 56 72 46 42**

**port (33) 06 08 37 03 01**

**mèl : isard@cybercable.tm.fr**

**Bonnes Fêtes de fin d'Année à tous, de la part du  
Bureau de la SFEROV**

