



# La Lettre de la SFEROV

Bulletin de liaison n°35. novembre 2008

Spécial Génétique

## **Actualités sur les rétinopathies canines**

### **Quatre maladies rétiniennes viennent de livrer leurs secrets grâce aux progrès de La génétique moléculaire**

Les outils de biologie moléculaire ont dernièrement permis de confirmer le lien entre la dysplasie oculo-squelettique et la dystrophie de la rétine chez le labrador et le samoyède, qui correspondent en fait à une même mutation génétique, sur les deux allèles pour la dysplasie O.S., et sur un seul pour la dystrophie de rétine.

Par ailleurs, les cécités diurnes, CRD, qui sont la conséquence inhabituelle d'atteinte primaire des cônes et une atteinte secondaire des bâtonnets, (équivalent des Amauroses de Leber chez l'enfant) disposent dorénavant d'un test génétique chez le teckel nain à poils longs et bientôt chez le teckel à poils durs.

Enfin dernière minute : Optigen annonce la commercialisation d'un nouveau test ADN pour la rcd2-PRA chez le Colley avec une publication à venir prochainement (Kukekova et Coll.) ainsi que la découverte de la mutation responsable de la retinopathie très précoce du Norvégien Elkhound erd-PRA (Goldstein et Coll.)

Il faut noter pour cette dernière race que, d'après les sources Optigen, la rd-PRA et la erd-PRA sembleraient avoir disparu aujourd'hui alors que la prcd-PRA y est à présent décelée.

## **1. Dysplasie oculo-squelettique et plis réiniens**

Deux affections cliniques différentes trouvent leur origine dans la même mutation et font l'objet de deux nouveaux tests génétiques (Ref 1) chez le labrador et le samoyède



Labrador atteint



Samoyede sain et samoyede atteint

En effet, on connaît, pour ces deux races, une première affection appelée Dysplasie Oculo-Squelettique (OSD). Elle se manifeste dans les premiers mois de la vie par une ostéochondrose qui entraîne un nanisme, avec notamment une déformation des membres antérieurs (Ref 2). Elle s'accompagne de malformations oculaires, principalement des cataractes, dysplasies du vitré et des décollements de la rétine.

Une deuxième affection appelée Dystrophie de la Rétine (RD) touche ces deux races, mais aussi une trentaine d'autres. Elle se manifeste par la présence dès le plus jeune âge (quelques semaines) de plis de la rétine, linéaires ou multifformes. Ces plis, ou parfois plages, sont exceptionnellement évolutifs et donc peu préjudiciables pour la vision. Certains plis peuvent même disparaître avec la croissance.

La société Optigen annonce la découverte du gène impliqué dans cette affection et commercialise pour ces deux races un test ADN de mutation. Ce qui signifie que les deux mutations, celle du labrador et celle du samoyède ont été identifiées bien qu'à ce jour aucune publication scientifique ne soit encore rendue publique. C'est souvent le cas désormais dans ce domaine scientifique lorsqu'un brevet commercial est en cours de dépôt.

Il avait déjà été établi que les deux races étaient atteintes de deux formes non alléliques (deux mutations à des locus différents) (Ref 3). Il avait également été établi un lien entre certains chiens atteints de RD (plis réiniens) et des individus apparentés présentant une OSD (nanisme). Enfin, il a été supposé que la forme RD était certainement l'expression de la maladie chez les hétérozygotes (Aa) et l'OSD son expression chez les

homozygotes mutés (aa). Ce qui signifie que la RD serait partiellement dominante et que l'OSD serait récessive (Ref 4). Pour clarifier, on peut donc affirmer que pour le Labrador et pour le Samoyède la RD représente la forme mineure de l'OSD.

Selon ces sources, il est donc confirmé ce qui avait été pressenti par les cliniciens, et ce qui constitue encore une originalité de plus dans la famille très complexe des maladies génétiques.

(1) OPTIGEN : [www.optigen.com](http://www.optigen.com)

(2) L.F. Rubin, Inherited eye diseases in purebred dogs, Baltimore, Williams & Wilkins.

(3) Pellegrini et Coll., Gene, vol. 282 (2002) p121-131

(4) GM Acland et GD Aguirre, "Inherited Retinal Degeneration in the Labrador Retriever Dog. A New Animal Model of RP?", Invest. Ophthalmol. Vis Sci. 32(4), 1991.

## **2. Les dystrophies cônes-bâtonnets (CRD) se précisent**

La majorité des rétinoopathies canines sont des atrophies progressives de la rétine (équivalentes aux **rétinites pigmentaires** chez l'Humain) (Ref 5). Elles concernent une centaine de races et se développent le plus souvent chez l'adulte. Elles provoquent initialement une cécité nocturne due à l'atteinte des bâtonnets. Les cônes dégénèrent ensuite. L'aspect du fond d'œil à l'ophtalmoscopie est considéré comme classique, avec une diminution de la vascularisation rétinienne et apparition d'une hyperréflexivité de tout ou partie du tapis choroïdien (Photo 9 ou 10). On distingue les atrophies progressives de la rétine précoces survenant chez le chiot, et les formes tardives apparaissant après quatre ou cinq ans.

Toutefois, un petit nombre de ces affections se distingue par une forme clinique différente, avec une cécité diurne précoce qui correspond à une atteinte primaire des cônes (Ref 6) et une atteinte secondaire assez lente des bâtonnets. Ce sont les dystrophies cônes-bâtonnets (équivalentes aux **amauroses de Leber** chez l'enfant (Ref 5) ). Seulement trois races canines sont connues pour présenter ce type de dystrophie : le teckel nain à poils longs, le teckel à poils durs et le pitbull terrier (Ref 7). La mutation incriminée chez le teckel nain à poils longs a été décrite en 2006 (ref 5) et consiste en une insertion de 44 paires de base dans l'exon 2 du gène RPGRIP1. Concernant le teckel à poils durs, la mutation a été récemment identifiée comme étant une délétion de 180 paires de bases dans le gène NPHP4 situé sur le chromosome 5 (CFA5) (ref 7). Contrairement aux

récentes constatations concernant les tests génétiques, cette fois la publication d'une nouvelle mutation intervient alors qu'aucun test n'est encore commercialisé. La mutation incriminée chez le pitbull terrier n'est pas encore identifiée (Ref 8).

Comme on pouvait s'y attendre, les progrès en génétique moléculaire et le récent séquençage du génome canin permettent à la fois l'élaboration de tests ADN de dépistage en médecine vétérinaire et la perspective de thérapie génique pour l'humain. Ils constituent également une aide précieuse aux cliniciens pour la classification et la compréhension de certaines affections complexes, comme le sont les rétinopathies dont on connaît plus d'une centaine de formes aujourd'hui.

(5 ) Mellersh et Coll., Genomics, vol. 88 (2006) p293-301

(6 ) Ropstad et Coll., Vet Opht, vol. 10 (2007) p69-75

(7 ) Wiik et Coll., Genome Res, vol. 18 (2008) p1415-1421

(8 ) Kijas et Coll., Mol Vis, vol. 10 (2004) p223-232

Rubrique dirigée par Ph. Pilorge . [p.pilorge@wanadoo.fr](mailto:p.pilorge@wanadoo.fr)