

**VETAGRO SUP
CAMPUS VETERINAIRE DE LYON**

Année 2014 - Thèse n°

***LA CECITE NOCTURNE CONGENITALE STATIONNAIRE :
ETUDE COMPAREE CHEZ LE CHEVAL ET L'HOMME***

THESE

Présentée à l'UNIVERSITE CLAUDE-BERNARD - LYON I
(Médecine - Pharmacie)
et soutenue publiquement le 05 novembre 2014
pour obtenir le grade de Docteur Vétérinaire

par

Pauline Vacherand-Denand
Née le 25 février 1989
à Annecy



VetAgro Sup



LISTE DES ENSEIGNANTS DU CAMPUS VETERINAIRE DE LYON

Civilité	Nom	Prénom	Unité pédagogique	Grade
M.	ALOGNINOUIWA	Théodore	Pathologie du bétail	Professeur
M.	ALVÈS DE OLIVEIRA	Laurent	Gestion des élevages	Maître de conférences
Mme	ARCANGIOLI	Marie-Anne	Pathologie du bétail	Maître de conférences
M.	ARTOIS	Marc	Santé Publique et Vétérinaire	Professeur
M.	BARTHÉLÉMY	Anthony	Anatomie Chirurgie (ACSAI)	Maître de conférences Contractuel
Mme	BECKER	Claire	Pathologie du bétail	Maître de conférences
M.	BELLI	Patrick	Pathologie morphologique animaux de compagnie	Maître de conférences Contractuel
Mme	BELLUCO	Sara	Pathologie morphologique animaux de compagnie	Maître de conférences
Mme	BENAMOU-SMITH	Agnès	Équine	Maître de conférences
M.	BENOIT	Etienne	Biologie fonctionnelle	Professeur
M.	BERNY	Philippe	Biologie fonctionnelle	Professeur
Mme	BONNET-GARIN	Jeanne-Marie	Biologie fonctionnelle	Professeur
Mme	BOULOCHER	Caroline	Anatomie Chirurgie (ACSAI)	Maître de conférences
M.	BOURDOISEAU	Gilles	Santé Publique et Vétérinaire	Professeur
M.	BOURGOIN	Gilles	Santé Publique et Vétérinaire	Maître de conférences
M.	BRUYÈRE	Pierre	Biotechnologies et pathologie de la reproduction	Maître de conférences Contractuel
M.	BUFF	Samuel	Biotechnologies et pathologie de la reproduction	Maître de conférences
M.	BURONFOSSE	Thierry	Biologie fonctionnelle	Maître de conférences
M.	CACHON	Thibaut	Anatomie Chirurgie (ACSAI)	Maître de conférences Contractuel
M.	CADORÉ	Jean-Luc	Pathologie médicale des animaux de compagnie	Professeur
Mme	CALLAIT-CARDINAL	Marie-Pierre	Santé Publique et Vétérinaire	Maître de conférences
M.	CAROZZO	Claude	Anatomie Chirurgie (ACSAI)	Maître de conférences
M.	CHABANNE	Luc	Pathologie médicale des animaux de compagnie	Professeur
Mme	CHALVET-MONFRAY	Karine	Biologie fonctionnelle	Maître de conférences
M.	COMMUN	Loïc	Gestion des élevages	Maître de conférences
Mme	DE BOYER DES ROCHES	Alice	Gestion des élevages	Maître de conférences Stagiaire
Mme	DELIGNETTE-MULLER	Marie-Laure	Biologie fonctionnelle	Professeur
M.	DEMONT	Pierre	Santé Publique et Vétérinaire	Professeur
Mme	DESIARDINS-PESSON	Isabelle	Équine	Maître de conférences Contractuel
Mme	DJELLOUADJI	Zorée	Santé Publique et Vétérinaire	Maître de conférences
Mme	ESCRIOU	Catherine	Pathologie médicale des animaux de compagnie	Maître de conférences
M.	FAU	Didier	Anatomie Chirurgie (ACSAI)	Professeur
Mme	FOURNEL	Corinne	Pathologie morphologique animaux de compagnie	Professeur
M.	FRANCK	Michel	Gestion des élevages	Professeur
M.	FREYBURGER	Ludovic	Santé Publique et Vétérinaire	Maître de conférences
M.	FRIKHA	Ridha	Pathologie du bétail	Maître de conférences
M.	GENEVOIS	Jean-Pierre	Anatomie Chirurgie (ACSAI)	Professeur
Mme	GILOT-FROMONT	Emmanuelle	Biologie fonctionnelle	Professeur
M.	GONTHIER	Alain	Santé Publique et Vétérinaire	Maître de conférences
Mme	GRAIN	Françoise	Gestion des élevages	Professeur
M.	GRANCHER	Denis	Gestion des élevages	Maître de conférences
Mme	GRÉZEL	Delphine	Santé Publique et Vétérinaire	Maître de conférences
M.	GUÉRIN	Pierre	Biotechnologies et pathologie de la reproduction	Professeur
Mme	GUÉRIN - FAUBLÉE	Véronique	Santé Publique et Vétérinaire	Maître de conférences
Mme	HUGONNARD	Marine	Pathologie médicale des animaux de compagnie	Maître de conférences
M.	JUNOT	Stéphane	Anatomie Chirurgie (ACSAI)	Maître de conférences
M.	KECK	Gérard	Biologie fonctionnelle	Professeur
M.	KODJO	Angeli	Santé Publique et Vétérinaire	Professeur
Mme	LAABERKI	Maria-Halima	Santé Publique et Vétérinaire	Maître de conférences Stagiaire
M.	LAHERETZ	Antoine	Santé Publique et Vétérinaire	Professeur
Mme	LAMBERT	Véronique	Gestion des élevages	Maître de conférences
Mme	LE GRAND	Dominique	Pathologie du bétail	Maître de conférences
Mme	LEBLOND	Agnès	Santé Publique et Vétérinaire	Professeur
Mme	LEFRANC-POHL	Anne-Cécile	Équine	Maître de conférences
M.	LEPAGE	Olivier	Équine	Professeur
Mme	LOUZIER	Vanessa	Biologie fonctionnelle	Maître de conférences
M.	MARCHAL	Thierry	Pathologie morphologique animaux de compagnie	Professeur
Mme	MIALET	Sylvie	Santé Publique et Vétérinaire	Inspecteur en santé publique vétérinaire
Mme	MICHAUD	Audrey	Gestion des élevages	Maître de conférences Stagiaire
M.	MOUNIER	Luc	Gestion des élevages	Maître de conférences
M.	PÉPIN	Michel	Santé Publique et Vétérinaire	Professeur
M.	PIN	Didier	Pathologie morphologique animaux de compagnie	Maître de conférences
Mme	PONCE	Frédérique	Pathologie médicale des animaux de compagnie	Maître de conférences
Mme	PORTIER	Karine	Anatomie Chirurgie (ACSAI)	Maître de conférences
Mme	POUZOT-NEVORET	Céline	Anatomie Chirurgie (ACSAI)	Maître de conférences Stagiaire
Mme	PROUILLAC	Caroline	Biologie fonctionnelle	Maître de conférences
Mme	RÉMY	Denise	Anatomie Chirurgie (ACSAI)	Professeur
M.	ROGER	Thierry	Anatomie Chirurgie (ACSAI)	Professeur
M.	SABATIER	Philippe	Biologie fonctionnelle	Professeur
M.	SAWAYA	Serge	Anatomie Chirurgie (ACSAI)	Maître de conférences
Mme	SÉGARD	Émilie	Anatomie Chirurgie (ACSAI)	Maître de conférences Contractuel
Mme	SERGENTET	Delphine	Santé Publique et Vétérinaire	Maître de conférences
Mme	SONET	Juliette	Anatomie Chirurgie (ACSAI)	Maître de conférences Contractuel
M.	THIÉBAULT	Jean-Jacques	Biologie fonctionnelle	Maître de conférences
M.	VIGUIER	Éric	Anatomie Chirurgie (ACSAI)	Professeur
Mme	VIRIEUX-WATRELOT	Dorothee	Pathologie morphologique animaux de compagnie	Maître de conférences Contractuel
M.	ZENNER	Lionel	Santé Publique et Vétérinaire	Professeur

REMERCIEMENTS

A Madame le Professeur Caroline Tilikete

De la Faculté de Médecine de Lyon,

Qui nous a fait l'honneur d'accepter la présidence de notre jury de thèse,

Hommages respectueux.

A Monsieur le Professeur Jean-Luc Cadoré

De VetAgro Sup, Campus Vétérinaire de Lyon

Qui m'a fait l'honneur d'encadrer ce travail,

Pour sa disponibilité et sa gentillesse,

Pour m'avoir fait confiance et conseillée avec patience,

Très sincères remerciements.

A Madame le Docteur Vanessa Louzier

De VetAgro Sup, Campus Vétérinaire de Lyon

Qui m'a fait l'honneur d'accepter de siéger à notre jury de thèse,

Toute ma gratitude.

Au Docteur Thomas Dulaurent

Qui a su éveiller mon regard sur les richesses de l'Ophtalmologie,

Pour sa pédagogie sans égale,

Pour ses encouragements et sa disponibilité constante,

Pour ses précieux conseils qui ont grandement contribué à l'aboutissement de ce travail,

Un immense merci.

Aux éleveurs et propriétaires de chevaux Appaloosa qui ont participé à cette étude,

Pour avoir pris de leur temps pour répondre à mon questionnaire,

Pour m'avoir fait partager leur expérience et apporté de précieux renseignements,

Un grand merci.

Et plus particulièrement un grand merci à Lisa Pelissier, pour les magnifiques photos d'Appaloosas qui illustrent ce travail.

A mon papa,

parti trop vite mais qui aurait été très fier de me voir Docteur vétérinaire.
Pour m'avoir fait partager depuis toute petite son goût pour la nature et la montagne
et m'avoir transmis sa passion des animaux.
Pour tous ces bons moments où nous avons partagé mes premiers pas d'apprentie vétérinaire.

~ ~ ~

« Quand tu auras mon âge, tu auras perdu presque complètement la vue.

Tu ne verras que du jaune, des ombres et des lumières.

Ne t'inquiète pas. La cécité progressive n'est pas une chose tragique.

C'est comme une lente soirée d'été. »

Jorge Luis Borges « *L'Autre* » dans *Le livre de sable*

TABLE DES MATIERES

Remerciements.....	5
Table des matières.....	8
Table des figures.....	13
Table des abréviations	16
 INTRODUCTION.....	 17
 I. ETAT DES LIEUX DES CONNAISSANCES ACTUELLES SUR LA CECITE NOCTURNE CONGENITALE	
STATIONNAIRE CHEZ LE CHEVAL	19
A. Anatomie de la rétine du cheval	19
1. Organisation générale de la rétine.....	19
2. Structure de la rétine	21
a. Epithélium pigmentaire	22
b. Rétine neurosensorielle	23
i. Couche des photorécepteurs : cônes et bâtonnets	24
ii. Couche limitante externe	25
iii. Couche granulaire externe.....	26
iv. Couche plexiforme externe.....	26
v. Couche granulaire interne	27
vi. Couche plexiforme interne	28
vii. Couche des cellules ganglionnaires	28
viii. Couche des fibres optiques.....	28
ix. Couche limitante interne	29
c. Disque du nerf optique	29
3. Vascularisation de la rétine.....	29
B. Vision chez le cheval	30
1. Champ visuel du cheval	30

2.	Vision en conditions photopiques et scotopiques	31
3.	Vision des couleurs	32
4.	Vision et détection du mouvement	33
5.	Acuité visuelle	33
C.	Phototransduction et neurotransmission rétinienne.....	34
1.	Physiologie des photorécepteurs et différents types de vision	34
2.	Transduction et cascade d'activation	36
a.	Mécanismes mis en jeu au sein des bâtonnets.....	36
i.	Etat des bâtonnets à l'obscurité	36
ii.	Initiation de la cascade	37
iii.	Régulation de l'ouverture et de la fermeture des canaux sodium/calcium	39
iv.	Régénération de la rhodopsine par l'épithélium pigmentaire	40
b.	Mécanismes mis en jeu au sein des cônes.....	41
i.	Etat des cônes à l'obscurité	41
ii.	Mécanisme de la transduction des cônes.....	41
c.	Anomalies dans les étapes de la transduction	41
3.	Neurotransmission rétinienne	42
a.	Transmission de l'information des photorécepteurs aux cellules neuronales et notion de circuit cône et de circuit bâtonnet.....	42
b.	Principe et fonctionnement des voies rétinienne ON et OFF	43
i.	Voie ON des cônes et des bâtonnets	43
ii.	Voie OFF des cônes et des bâtonnets	46
c.	Notion de champ récepteur.....	49
D.	Historique de la Cécité Nocturne Congénitale Stationnaire du début du dix-neuvième siècle à la fin du vingtième siècle.....	51
1.	Découverte de la CSNB chez l'homme au dix-neuvième siècle et premières publications	51
2.	Découverte de la CSNB chez le cheval et poursuite de l'approfondissement des connaissances de la CSNB chez l'homme	54

3.	Découverte d'une cécité nocturne dans l'espèce canine	59
a.	Etude chez le chien Briard	59
b.	Etude chez le Colley	62
4.	Découverte d'une cécité nocturne chez la souris mutante <i>pearl</i> et la souris mutante <i>nob</i> ... 63	
a.	Etude chez la souris mutante <i>pearl</i>	63
b.	Etude chez la souris mutante <i>nob</i>	63
E.	Etude clinique de la Cécité Nocturne Congénitale Stationnaire chez le cheval	64
1.	Epidémiologie	64
a.	Prédispositions raciales.....	64
i.	Le complexe léopard : définition et classification	64
ii.	Le complexe léopard : contrôle génétique	66
iii.	Association entre la CSNB de l'Appaloosa et le complexe léopard	66
iv.	Description de la CSNB chez d'autres races que l'Appaloosa	67
b.	Prévalence de la CSNB en France.....	68
c.	Mode d'hérédité de l'affection	69
2.	Expression clinique	69
3.	Diagnostic	70
a.	Critères subjectifs de diagnostic de la CSNB	71
b.	Tests subjectifs de diagnostic de la CSNB	71
i.	Test de clignement à la menace	71
ii.	Test de déambulation	72
c.	Tests objectifs de diagnostic de la CSNB.....	72
i.	Examen oculaire.....	72
ii.	Electrorétinogramme : ERG	73
(1)	Principes généraux de l'ERG	73
(a)	Différents types d'ERG	75
(b)	Protocoles d'enregistrement de l'ERG	78
(c)	Facteurs affectant l'ERG	80

(2) <i>Caractéristiques de l'ERG chez les chevaux atteints de CSNB</i>	81
(a) <i>ERG flash</i>	81
(b) <i>ERG flicker</i>	83
iii. Identification du type de robe et test ADN	83
4. Etiologie et mécanisme pathogénique	84
a. La protéine TRPM1	84
b. Implication du gène <i>TRPM1</i> dans la CSNB et la pigmentation des chevaux présentant le complexe léopard	85
c. Mécanisme pathogénique	86
i. Fonctionnement normal de TRPM1 dans la transmission de l'information visuelle	86
ii. Fonctionnement anormal de TRPM1 et altération de la transmission visuelle.....	88
5. Traitement	89
6. Pronostic.....	89
II. SIMILITUDES ET DIVERGENCES ENTRE LA CECITE NOCTURNE CONGENITALE STATIONNAIRE CHEZ LE CHEVAL ET CHEZ L'HOMME ET PERTINENCE DE L'UTILISATION DU CHEVAL ET DE LA SOURIS EN TANT QUE MODELES D'ETUDE DE LA CECITE NOCTURNE CONGENITALE STATIONNAIRE HUMAINE	91
A. Quatre types de Cécité Nocturne Congénitale Stationnaire à fond d'œil normal	93
1. CSNB complètes dites de type I	93
a. CSNB complète dite de type I, <i>autosomique récessive</i>	94
b. CSNB complète dite de type I, <i>liée à l'X</i>	94
c. Caractéristiques communes aux deux types de CSNB complètes.....	95
2. CSNB incomplètes dites de type II	98
a. CSNB incomplète liée à l'X	99
b. CSNB incomplète autosomique récessive.....	100
c. Caractéristiques communes aux CSNB incomplètes	101
3. CSNB autosomiques dominantes.....	104
4. CSNB autosomiques récessives de type Riggs	107
B. Deux types de Cécité Nocturne Congénitale Stationnaire à fond d'œil anormal.....	109

1. <i>Fundus albipunctatus</i>	109
2. Maladie d'Oguchi	111
III. EVALUATION COMPORTEMENTALE DE CHEVAUX TRES FORTEMENT SUSPECTS DE CECITE	
NOCTURNE CONGENITALE STATIONNAIRE (ETUDE PERSONNELLE) ET RECOMMANDATIONS POUR LA	
PRISE EN CHARGE DES CHEVAUX ATTEINTS DE CECITE NOCTURNE CONGENITALE STATIONNAIRE	113
A. Etude personnelle : évaluation comportementale de chevaux très fortement suspects de Cécité	
Nocturne Congénitale Stationnaire	113
1. Matériels et méthodes.....	113
2. Résultats	114
3. Discussion	123
B. Recommandations pour la prise en charge des chevaux atteints de Cécité Nocturne Congénitale	
Stationnaire	125
CONCLUSION	127
Bibliographie.....	128
Annexe.....	142

TABLE DES FIGURES

Figure 1 : Anatomie de l'œil du cheval (d'après [24]) – Œil droit	20
Figure 2 : Section histologique d'une rétine de primate normale (d'après [54])	21
Figure 3 : Organisation cellulaire de la rétine (d'après [106])	22
Figure 4 : Champ de vision du cheval ([70]).....	30
Figure 5 : Différence entre la vision dichromatique du cheval et la vision trichromatique de l'Homme ([35])	32
Figure 6 : Gamme des luminances et adaptation du système visuel (d'après [150])	35
Figure 7 : Canaux ioniques des bâtonnets et maintien de l'équilibre ionique à l'obscurité (d'après [114]).....	37
Figure 8 : Etapes de l'initiation de la transduction.....	38
Figure 9 : Désactivation de la rhodopsine.....	39
Figure 10 : Régulation du taux de GMPc	40
Figure 11 : Représentation schématique des protéines impliquées dans la transmission du signal visuel, des photorécepteurs vers les protéines TRPM1 des cellules bipolaires adjacentes, pour lesquelles la mutation conduit à la CSNB chez le cheval (d'après [6]).....	44
Figure 12 : Voie ON des cônes et des bâtonnets.....	46
Figure 13 : Voie OFF des cônes et des bâtonnets.....	48
Figure 14 : Voies ON et OFF des cônes et des bâtonnets.....	50
Figure 15 : Couverture du premier rapport évoquant la Cécité Nocturne Congénitale Stationnaire, publié par le Docteur Florent Cunier en 1838	52
Figure 16 : Photographies d'Appaloosas, présentant des robes caractéristiques de la race (sources personnelles)	65
Figure 17 : Nombre de poulains Appaloosa nés et immatriculés en France par an, entre 2008 et 2012	68
Figure 18 : ERG flash normal : allure de la <i>rod-response</i> et de la <i>cone-response</i>	76

Figure 19 : ERG flash normal : allure de la <i>rod-response</i> , après stimulation longue.....	77
Figure 120 : ERG flicker normal : Allure de la <i>flicker-response</i>	77
Figure 21 : ERG flash normal : allure de la <i>mixed-response</i>	80
Figure 22 : ERG flash : allure d'une <i>rod-response</i> anormale lors de CSNB chez le cheval.....	81
Figure 23 : ERG flash : allure d'une <i>cone-response</i> anormale lors de CSNB chez le cheval.....	82
Figure 24 : ERG flash : allure d'une <i>mixed-response</i> anormale lors de CSNB chez le cheval.....	83
Figure 25 : Représentation schématique des protéines impliquées dans la transmission du signal visuel, des bâtonnets vers les protéines TRPM1 des cellules bipolaires adjacentes, pour lesquelles la mutation conduit à la CSNB chez le cheval : (d'après [6]).....	87
Figure 26 : Classification des différentes formes de CSNB et gènes impliqués.....	92
Figure 27 : Les CSNB complètes dites de type I : Dysfonctionnement postsynaptique des cellules bipolaires ON des cônes et des bâtonnets.....	93
Figure 28 : ERG flash : allure d'une <i>rod-response</i> et d'une <i>cone-response</i> anormale lors de CSNB complète.....	96
Figure 29 : ERG flash : allure d'une <i>mixed-response</i> anormale lors de CSNB complète.....	96
Figure 30 : Les CSNB incomplètes dites de type II : Dysfonctionnement de la transmission synaptique entre les photorécepteurs et leurs cellules bipolaires.....	98
Figure 31 : ERG flash : allure d'une <i>rod-response</i> et d'une <i>cone-response</i> anormales lors de CSNB incomplète.....	101
Figure 32 : ERG flash : allure d'une <i>mixed-response</i> anormale lors de CSNB incomplète.....	102
Figure 33 : Représentation schématique des protéines impliquées dans la transmission du signal visuel, des bâtonnets vers les cellules bipolaires adjacentes, et pour lesquelles la mutation conduit à une CSNB complète ou incomplète (d'après [6]).....	103
Figure 34 : Les CSNB autosomiques dominantes : Absence de fonctionnement des bâtonnets.....	104
Figure 35 : Les CSNB autosomiques récessives de type Riggs : Absence de fonctionnement des bâtonnets	107
Figure 36 : Répartition du nombre de chevaux de l'étude selon leur classe d'âge.....	114

Figure 37 : Répartition des chevaux de l'étude par type de robe.....	115
Figure 38 : Comparaison des résultats des tests de clignement à la menace chez les chevaux très fortement suspects de CSNB et chez les chevaux vraisemblablement indemnes de CSNB.....	117
Figure 39 : Comparaison des comportements survenant en ambiance photopique et en ambiance scotopique, dans un environnement familier, chez les chevaux vraisemblablement indemnes de CSNB	119
Figure 40 : Comparaison des comportements survenant en ambiance photopique et en ambiance scotopique, dans un environnement inconnu, chez les chevaux vraisemblablement indemnes de CSNB	119
Figure 41 : Comparaison des comportements survenant en ambiance photopique et en ambiance scotopique, dans un environnement familier, chez les chevaux très fortement suspects de CSNB...	121
Figure 42 : Comparaison des comportements survenant en ambiance photopique et en ambiance scotopique, dans un environnement inconnu, chez les chevaux très fortement suspects de CSNB...	122

TABLE DES ABBREVIATIONS

ABREVIATION	SIGNIFICATION
ADN	Acide Désoxyribonucléique
ATP	Adénosine Triphosphate
CABP4	«Ca ²⁺ binding protein 4»
CACNA2D4	« alpha 2/delta-subunit 4 voltage-dependent calcium channel »
CACNAF1	« alpha-1F-subunit voltage-dependent L type calcium channel »
CSNB	« Congenital Stationary Night Blindness » ou Cécité Nocturne Congénitale Stationnaire
ECA1	Equus caballus chromosome 1
EOG	Electro-Oculogramme
ERG	Electrorétinogramme
FISH	Hybridation Fluorescente <i>in situ</i>
GMPC	Guanosine monophosphate cyclique
GMPC-PDE	Guanosine monophosphate cyclique phosphodiesterase
GPR179	«G protein-coupled receptor 179»
GTP	Guanosine triphosphate
LTR	Séquence Terminale Longue Répétée
mGluR6	« Metabotropic glutamate receptor 6 »
OCT	Tomographie en Cohérence Optique
PCR	«Polymerase Chain Reaction »
PDE	Phosphodiesterase
PEV	Potentiels Evoqués Visuels
TRP	«Transient Receptor Potential»
TRPM1	«Transient Receptor Potential Cation Channel, subfamily M, member 1»

INTRODUCTION

La Cécité Nocturne Congénitale Stationnaire est une affection génétique hétérogène occasionnant un dysfonctionnement rétinien héréditaire non évolutif présent dès la naissance. Elle affecte le fonctionnement de certaines cellules nerveuses rétiniennes, par la mutation de gènes fonctionnels impliqués dans la transduction du signal visuel. Elle se caractérise soit par le dysfonctionnement intrinsèque des bâtonnets, photorécepteurs supports de la vision scotopique (nocturne) et dans une moindre mesure de la vision mésopique (crépusculaire), soit par une anomalie de la transmission du signal visuel entre les photorécepteurs, cônes et bâtonnets, et leurs cellules bipolaires respectives dysfonctionnelles.

La Cécité Nocturne Congénitale Stationnaire se traduit cliniquement par un trouble de la vision mésopique et scotopique, c'est-à-dire par une vision défaillante dans des conditions de faible luminosité : à l'aube, le soir, la nuit et dans tout milieu sombre. Cela se traduit par la difficulté de passer d'un lieu éclairé à un endroit sombre ou de se mouvoir au crépuscule ou « au clair de lune ». Un déficit de la vision photopique peut également être présent.

La Cécité Nocturne Congénitale Stationnaire est désignée par le sigle CSNB, faisant référence à la dénomination anglophone de l'affection : « Congenital Stationary Night Blindness ». Elle est également connue sous le nom d'héméralopie congénitale essentielle stationnaire. Le terme même d'héméralopie, largement employé dans la littérature, prête à confusion par le fait qu'il signifie étymologiquement « qui voit le jour ». Son synonyme hespéranopie, « qui ne voit pas le soir », est plus adéquat pour désigner une vision nocturne déficitaire, mais n'est que rarement employé et ne sera donc pas utilisé dans ce manuscrit.

L'homme et le cheval sont les deux espèces pour lesquelles la Cécité Nocturne Congénitale Stationnaire est connue. Des souris mutantes sont également utilisées comme modèle d'étude de l'affection. Si la CSNB chez le cheval existe sous une forme unique, où la cécité nocturne est associée à une coloration de la robe du cheval atteint très caractéristique, la CSNB chez l'homme est génétiquement hétérogène et existe sous plusieurs formes, qui diffèrent dans leur présentation clinique, leur étiologie, leur pathogénie et leurs caractéristiques électrorétinographiques.

Etant donné que la Cécité Nocturne Congénitale Stationnaire chez le cheval n'a été décrite qu'une seule fois en France, et que les découvertes récentes concernant l'affection chez cette espèce ont permis d'affiner les connaissances sur l'affection chez l'homme, nous allons dans ce travail dresser tout d'abord un état des lieux des connaissances actuelles sur la CSNB chez le cheval, puis nous évoquerons les similitudes et les divergences entre la CSNB chez le cheval et chez l'homme ainsi que la pertinence de l'utilisation du cheval et de la souris en tant que modèles d'étude de la CSNB humaine, et nous terminerons par une étude personnelle d'évaluation comportementale de chevaux Appaloosa très fortement suspects de CSNB (chevaux pour lesquels l'affection a été rapportée le plus fréquemment), accompagnée de recommandations pour la prise en charge de tels chevaux.

I. ETAT DES LIEUX DES CONNAISSANCES ACTUELLES SUR LA CECITE NOCTURNE CONGENITALE STATIONNAIRE CHEZ LE CHEVAL

A. Anatomie de la rétine du cheval

La rétine correspond à la tunique interne du globe oculaire. Elle le tapisse depuis le bord pupillaire de l'iris jusqu'au disque du nerf optique. Elle communique via le nerf optique avec l'encéphale [13], structure dont elle est dérivée, et par conséquent sa morphologie et sa physiologie lui sont similaires [67]. Elle contient les cellules photo-réceptrices qui captent les rayons lumineux et permettent leur transformation en influx nerveux transmis au cerveau : c'est la phototransduction. Dix couches successives la composent.

1. Organisation générale de la rétine

Deux parties fonctionnelles peuvent être distinguées : la partie antérieure et la partie postérieure, séparées par l'*ora ciliaris retinae*, ligne circulaire ou ovale qui marque également la limite entre le corps ciliaire et la choroïde [13].

La partie antérieure ou interne constitue la rétine aveugle, dépourvue de photorécepteurs, qui joue un rôle de transmission de l'influx nerveux [13]. Elle s'étend du bord pupillaire à l'*ora ciliaris retinae* et tapisse les surfaces postérieures de l'iris et du corps ciliaire. Elle peut déborder en avant sur l'iris et former les granules iriens, présents à l'état normal chez le cheval, surtout en région dorsale du bord pupillaire.

Elle est composée d'une lame externe et d'une lame interne, toutes deux unistratifiées et adhérentes et d'origine neurectodermique. La lame externe donne la partie irienne de la rétine qui forme le revêtement postérieur d'origine ectodermique de l'iris, et la lame interne donne la partie ciliaire de la rétine qui constitue l'épithélium du corps ciliaire.

La partie postérieure ou externe constitue la rétine optique, comprenant les photorécepteurs [13]. Elle s'étend de l'*ora ciliaris retinae* au disque du nerf optique. Elle est vascularisée par la choriocapillaire et recouvre la face interne de la choroïde. Plus épaisse que la rétine aveugle, elle est également composée d'une lame externe simple qui forme la couche pigmentaire nommée épithélium pigmentaire et d'une lame interne qui forme la couche nerveuse, composée de plusieurs assises cellulaires. Ces deux lames sont d'origine neurectodermique et ne sont adhérentes l'une à l'autre

qu'au niveau de l'*ora ciliaris retinae* et du disque du nerf optique, ce qui rend possible les décollements de rétine.

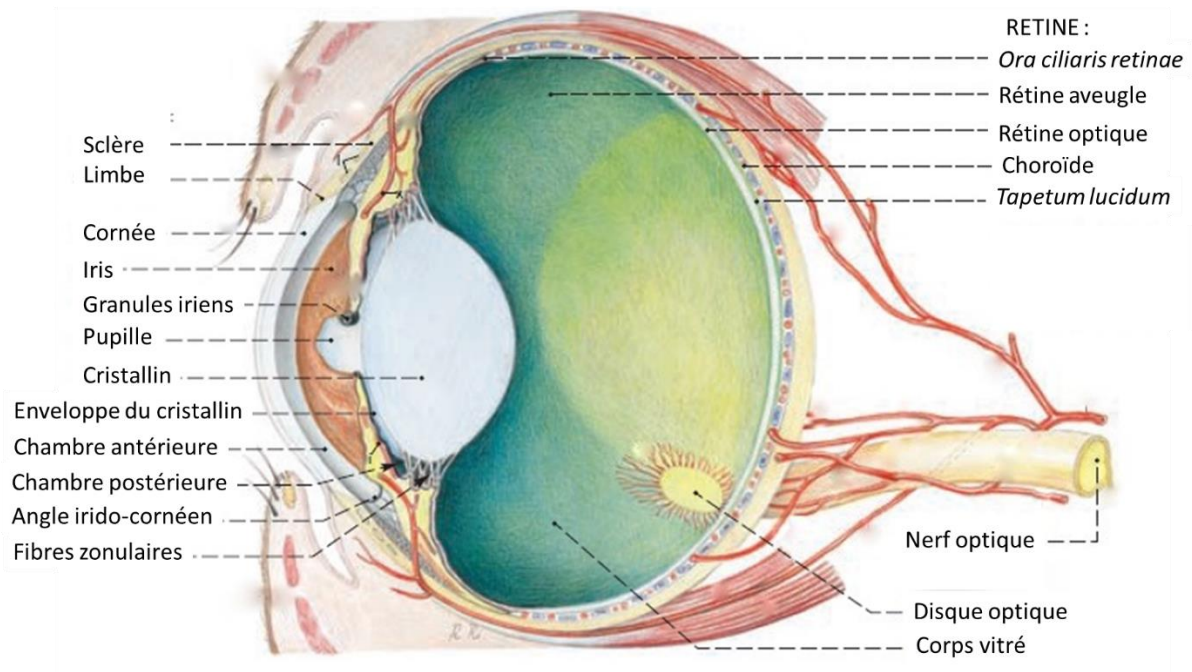


Figure 1 : Anatomie de l'oeil du cheval (d'après [24]) – Oeil droit

La rétine optique est composée de dix couches dont la succession centripète est [13] :

- L'épithélium pigmentaire
- la couche des cônes et des bâtonnets
- la couche limitante externe
- la couche granulaire externe
- la couche plexiforme externe
- la couche granulaire interne
- la couche plexiforme interne
- la couche des cellules ganglionnaires
- la couche des fibres optiques
- la couche limitante interne

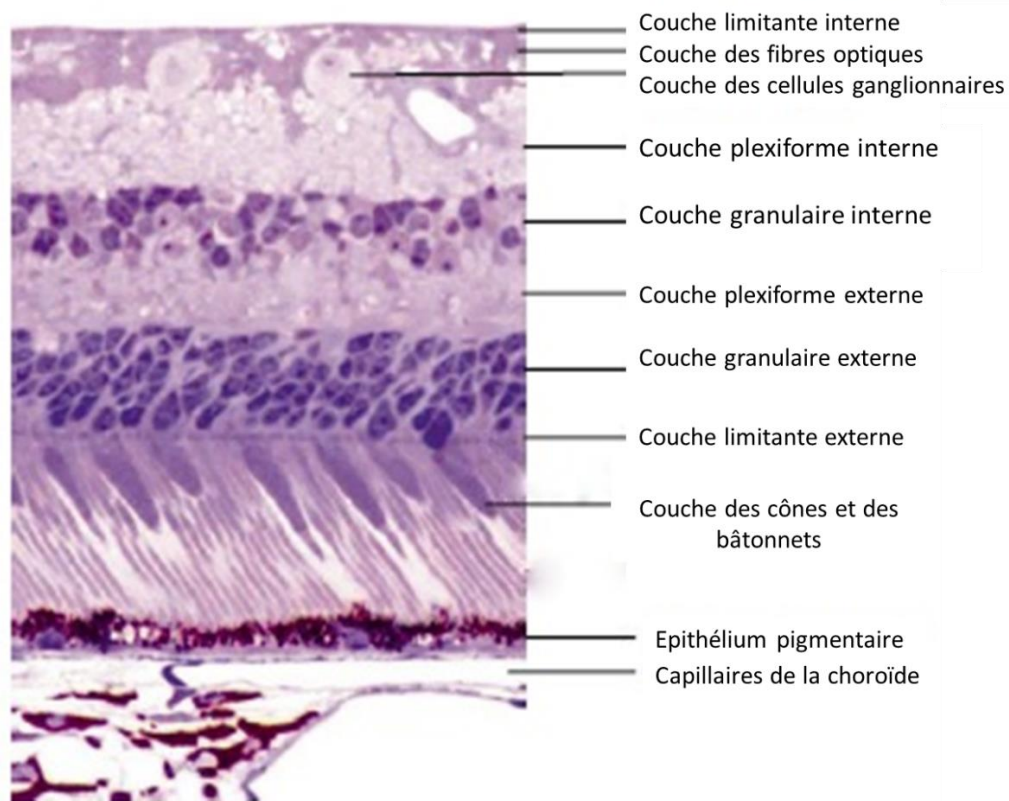


Figure 2 : Section histologique d'une rétine de primate normale (d'après [54])

2. Structure de la rétine

L'étude anatomique de la rétine, de son ultrastructure et de sa vascularisation, indique les relations métaboliques et fonctionnelles existant entre les dix couches qui la composent. Son épaisseur chez le cheval est d'environ 220 μm au centre et décroît progressivement de moitié à la périphérie [13].

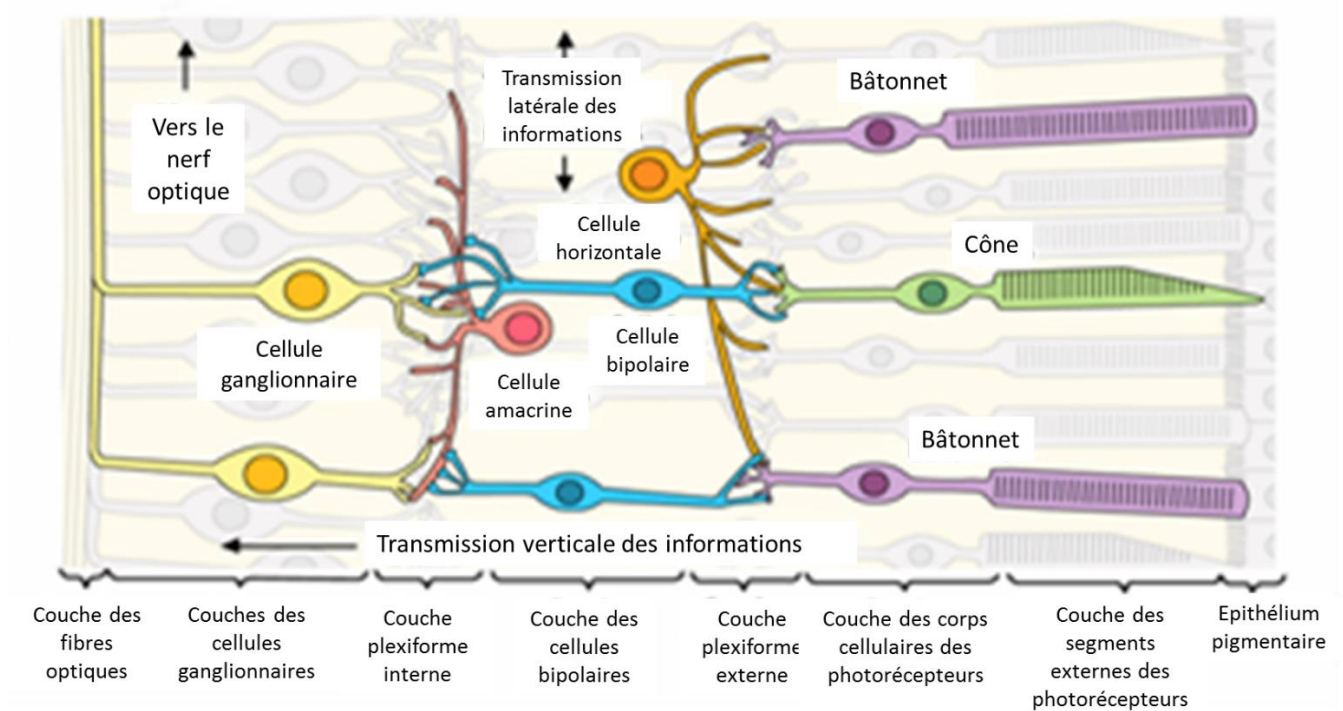


Figure 3 : Organisation cellulaire de la rétine (d'après [106])

a. Épithélium pigmentaire

L'épithélium pigmentaire est une couche unicellulaire de cellules hexagonales, qui forme la couche la plus externe de la rétine, unie au complexe basal de la choroïde. La membrane basale de l'épithélium pigmentaire forme avec la choriocapillaire adjacente un complexe adhérent appelé membrane de Bruch, contenant des zones pourvues de collagène, alors que la partie apicale est hérissée de franges et s'insinue entre les articles externes des cellules visuelles (photorécepteurs) [13, 67].

Les cellules de l'épithélium pigmentaire étant latéralement unies par des jonctions adhérentes, les échanges métaboliques entre la choriocapillaire et les photorécepteurs se font via les nombreuses invaginations de la membrane cellulaire à la base de chaque cellule.

Les microvillosités apicales entourent l'article externe des photorécepteurs : certaines le longent sur une grande distance et c'est à ce niveau que se font les échanges métaboliques, d'autres sont plus courtes et s'insinuent au sein de l'article externe pour en isoler un fragment et le phagocyter, formant ainsi le phagosome, et permettant par conséquent le renouvellement permanent de l'article externe. Il n'existe aucun système jonctionnel entre l'épithélium pigmentaire et les photorécepteurs. Leur séparation peut survenir lors d'un décollement de rétine, ce qui entraîne la disparition de la fonction

visuelle. L'espace entre les cellules visuelles est cependant comblé par une substance riche en mucopolysaccharides, jouant un rôle important dans les échanges métaboliques.

Les éléments intra-cytoplasmiques les plus caractéristiques sont les phagosomes et les grains de mélanine, encore appelés mélanosomes, entourés d'une simple membrane. Les cellules sont donc pigmentées et la mélanine se répartit différemment selon que l'œil est exposé à la lumière ou dans l'obscurité. La mélanine agit comme une substance photo-protectrice en raison de sa capacité à absorber la lumière, et a également une fonction cyto-protectrice en agissant comme un antioxydant [25].

Les cellules sont dépourvues de pigment sur la zone recouvrant la choroïde dorsale, qui contient le *tapetum lucidum*. Bien que la pigmentation de l'épithélium pigmentaire soit extrêmement discrète et ne pénalise probablement pas beaucoup le passage de la lumière, contrairement à la pigmentation choroïdienne dont le but est bien de bloquer les photons, cette absence de mélanine permet à la lumière de passer à travers l'épithélium pigmentaire jusqu'au tapis et ainsi d'atteindre les photorécepteurs par réflexion.

Des études ont montrées que contrairement à la synthèse permanente des mélanosomes dans les mélanocytes de la peau, la biogenèse des mélanosomes dans les cellules de l'épithélium pigmentaire est terminée avant la naissance et les grains de mélanine sont conservés tout au long de la vie (étude réalisée chez la souris) [109], et qu'il existe un transport net de mélanosomes du corps cellulaire dans les processus apicaux en réponse à l'apparition de lumière [65].

Les autres fonctions attribuées à l'épithélium pigmentaire sont : la régénération de la rhodopsine dans l'obscurité et le stockage de la vitamine A.

b. Rétine neurosensorielle

La rétine neurosensorielle des chevaux s'amincit de l'équateur jusqu'à *l'ora ciliaris retinae*. Son épaisseur, qui est en grande partie inférieure à 130 μm , ce qui permet la diffusion de l'oxygène à partir de la choroïde sous-jacente, varie entre 250 μm médialement au nerf optique et 80 μm au niveau de *l'ora ciliaris retinae* [67] [59].

i. Couche des photorécepteurs : cônes et bâtonnets

La couche des photorécepteurs est une strate de 80 μm à 120 μm d'épaisseur [149]. Les cônes et bâtonnets ont une structure proche bien que différente dans leur fonction puisque les bâtonnets, très sensibles, répondent à des faibles intensités lumineuses, alors que les cônes fonctionnent en ambiance photopique. De plus les bâtonnets sont responsables de la détection des formes et du mouvement alors que les cônes sont responsables de la discrimination des couleurs et de l'acuité visuelle [67].

L'acuité visuelle est maximale au niveau de *l'area centralis retinae*, qui contient la plus grande concentration de cônes. Cette dernière occupe le centre de la rétine et est allongée transversalement en forme d'une strie claire étroite pauvrement vascularisée, d'où sa désignation d'« *area centralis striaeformis* ». Selon Robert Barone, chez les chevaux, elle se situe 6 à 8 mm dorso-latéralement par rapport au disque du nerf optique. Elle est large de 2 à 7 mm et à son extrémité latérale se situe une autre aire, ronde, « *l'area centralis rotunda* », d'un diamètre de 2 à 5 mm [13]. La première permet la vision latérale monoculaire ; la deuxième serait utilisée dans la vision binoculaire antérieure [44]. Brian C. Gilger, dans « *Equine Ophtalmology*, 2nd edition » la décrit comme étant une bande horizontale de 1 mm par 22 mm, localisée à 3 mm dorso-temporalement au nerf optique [23]. Cette forme allongée confère au cheval, animal proie, un champ visuel large et une meilleure détection des mouvements en périphérie.

L'area centralis retinae du cheval est dépourvue de fovéa [70], qui est une dépression centrale présente chez certaines espèces diurnes telles que l'homme et qui contient exclusivement des cônes. La rétine équine contient 9 à 20 fois plus de bâtonnets que de cônes [163], mais leur répartition respective diffère au sein de la rétine. Le ratio du nombre de bâtonnets par rapport au nombre de cônes augmente du centre de la rétine jusqu'à sa périphérie où la concentration de bâtonnets est maximale, ce qui permet dans cette région une meilleure vision scotopique et une meilleure détection des mouvements.

Les photorécepteurs présentent en dedans de la limitante externe leur noyau et le pied synaptique, en relation avec les cellules bipolaires. En dehors de la limitante externe, leur prolongement est composé de deux segments, l'article externe et l'article interne. Ils sont séparés par un passage très grêle, qui représente un « cil de connexion » pour les bâtonnets et un simple rétrécissement ou col pour les cônes. C'est la conformation de l'article externe qui détermine la qualification de « bâtonnet » ou de « cône » : l'article externe d'un bâtonnet consiste en un empilement de saccules aplatis tels des disques de largeur uniforme, alors que l'article externe d'un cône présente un empilement de disques plus larges à l'extrémité intérieure, produisant la forme de cône.

C'est l'article externe qui contient les pigments photosensibles. La paroi des disques des bâtonnets est formée d'un assemblage orienté de rhodopsine, anciennement appelé « pourpre rétinien », alors que ce sont les invaginations latérales de la membrane cellulaire des cônes qui contiennent leur pigment : l'iodopsine. La consommation de ces pigments permet la transformation des radiations lumineuses en influx nerveux [13].

L'article interne est composé de deux zones fonctionnellement différentes : l'ellipsoïde qui contient les mitochondries et le myoïde qui contient un réticulum endoplasmique et un appareil de Golgi, organites nécessaires à la synthèse des protéines. Le myoïde est la zone où s'effectue la régénération de l'article externe [13].

ii. Couche limitante externe

Elle est formée par les prolongements des cellules de Müller. Ces dernières sont des astrocytes : des cellules gliales du système nerveux central, qui s'étendent de la couche limitante interne à la couche limitante externe. Elles assurent l'homéostasie et la nutrition de la rétine et le maintien et la protection des cellules neurosensorielles et de leurs prolongements, notamment celle des cellules ganglionnaires de la rétine. Cependant des études récentes ont révélées qu'en situation pathologique, les cellules de Müller peuvent venir exacerber les mécanismes neurodégénératifs [107].

Des jonctions adhérentes unissent les segments des cônes et des bâtonnets aux cellules de Müller et les cellules de Müller entre elles. La couche limitante externe forme très probablement une barrière entre les espaces extracellulaires de la couche des photorécepteurs et le reste de la rétine neurosensorielle. Chaque photorécepteur présente une constriction entre le segment interne et le stroma sous-jacent. Ces constriction peuvent aider à maintenir les noyaux des photorécepteurs loin des segments internes à forte activité métabolique, réduisant ainsi le risque de dommages oxydatifs [67].

iii. Couche granulaire externe

Elle est formée par le corps ou soma des cellules visuelles, appelé « grain ». Leur noyau occupe une grande partie de leur corps. Les noyaux sont disposés en rangées, chez le cheval elles sont au nombre de cinq au centre de la rétine, et leur nombre décroît à la périphérie avec la diminution de la densité des cônes et des bâtonnets : trois voire quatre rangées sont comptabilisées au sein de la rétine périphérique dorsale, et trois rangées au sein de la rétine périphérique ventrale, en effectuant les mesures à deux millimètres de *l'ora ciliaris retinae* [67].

Les noyaux des cônes sont situés près de la limitante externe. Chez les mammifères, ils sont habituellement ovales, composés essentiellement d'euchromatine et plus larges que les noyaux des bâtonnets, qui eux sont plus petits, de forme ronde à ovale et composés majoritairement d'hétérochromatine.

Le corps des cellules photoréceptrices se prolonge en direction de la limitante externe par la « fibre externe » pour les bâtonnets et par un rétrécissement en col pour les cônes, où s'attachent les expansions des cellules de Müller. Au sein de la plexiforme externe, le corps se prolonge sous forme d'axone et forme des synapses avec les cellules horizontales et bipolaires.

iv. Couche plexiforme externe

La couche plexiforme externe est une zone synaptique entre les terminaisons axonales des cellules visuelles et les dendrites des cellules bipolaires et des cellules horizontales. L'extrémité des axones des bâtonnets forme des sphérules, expansions dont la membrane est invaginée, et celle des cônes forme des pédicelles, plus larges, avec des invaginations plus complexes qui permettent des contacts synaptiques plus nombreux.

Les cellules bipolaires sont les neurones intermédiaires entre les photorécepteurs et les cellules ganglionnaires. Elles peuvent avoir un contact avec plusieurs photorécepteurs, mais toujours du même type, cône ou bâtonnet : il y a donc les « cellules bipolaires des cônes » et les « cellules bipolaires des bâtonnets ». Un troisième type de cellule existe : ce sont les « cellules bipolaires aplaties », qui s'articulent d'une part aux pédicelles des cônes et d'autre part à des cellules ganglionnaires naines. Les connexions entre les cônes et les cellules bipolaires sont jusqu'à deux cent fois plus élevées que celles entre les bâtonnets et les cellules bipolaires.

Les cellules horizontales ont leur corps dans la granuleuse externe. Leur axone se poursuit dans la plexiforme externe et se termine par des ramifications qui entrent en contact avec les prolongements des photorécepteurs et des cellules bipolaires.

L'organisation fonctionnelle de cette couche, notamment au sein de ses connexions horizontales, permet d'améliorer les contrastes de l'image rétinienne et d'augmenter la clarté des influx en focalisant leur transmission par une inhibition collatérale.

v. Couche granulaire interne

Elle est composée des corps cellulaires des cellules bipolaires, horizontales, amacrines et des cellules de Müller. Ces cellules sont présentes respectivement à 44%, 1%, 24% et 29% [77] et sont impliquées dans la modification et l'intégration des stimuli lumineux. Elles sont disposées en trois sous-strates. Les cellules horizontales sont les plus externes, mais chez le cheval certaines couvrent l'entière épaisseur de la fine couche granulaire externe. Les corps des cellules bipolaires forment la couche moyenne, et les corps des cellules amacrines forment la couche la plus interne. Ces dernières sont des neurocytes dépourvus d'axone, mais porteurs de rameaux à l'ultrastructure mixte, comparable aussi bien à celle des axones qu'à celle des dendrites. Les cellules de Müller sont disposées entre ces trois types de cellules.

Il existe deux types de cellules horizontales chez la plupart des Vertébrés : le type A et le type B. Chez le cheval, les cellules horizontales de type A sont dépourvues d'axones mais ont une large arborisation dendritique. Leurs dendrites sont en contact exclusivement avec les cônes bleus qui représentent entre 10% et 25% de la population totale des cônes. Les cellules horizontales de type B ont des dendrites en contact avec les mêmes cônes que les cellules de type A mais ont également un axone, qui forme des synapses avec les sphérules des bâtonnets. Les cellules de type B surpassent de cinq à dix fois le nombre des cellules de type A [67].

Les cellules horizontales et les cellules amacrines sont des cellules dites d'association. Elles modulent l'influx, les premières en compensant les variations brusques d'éclairage et les secondes en protégeant de l'excitation visuelle lorsque l'image bouge au cours des mouvements oculaires.

Les photorécepteurs communiquent avec les cellules bipolaires et les cellules horizontales via la variation de la concentration de glutamate libéré au sein de leurs synapses. Ce neurotransmetteur est excitateur pour les cellules postsynaptiques dites ON, pour lesquelles il entraîne la dépolarisation de leur membrane. Il est en revanche inhibiteur pour les cellules postsynaptiques dites OFF, pour lesquelles il provoque une hyperpolarisation.

vi. Couche plexiforme interne

C'est une zone synaptique complexe entre les cellules bipolaires, amacrines et les cellules ganglionnaires, constituant des synapses en série et des synapses réciproques. Il y a soit une relation directe entre cellules bipolaires et cellules ganglionnaires, soit un relais intermédiaire par les cellules amacrines, ce qui permet de moduler la transmission de l'information en fonction du niveau lumineux.

vii. Couche des cellules ganglionnaires

La couche ganglionnaire contient des cellules ganglionnaires, ainsi que des cellules gliales radiales. Elle est constituée d'une seule couche de cellules, excepté dans l'aire centrale striée où elle peut être de deux ou trois couches de cellules [67].

Les cellules ganglionnaires sont de gros neurocytes multipolaires à noyau volumineux. Leur axone forme la couche des fibres optiques et leurs dendrites s'articulent dans la couche plexiforme interne aux prolongements dendritiques des cellules amacrines et aux terminaisons axoniques des cellules bipolaires. Une cellule ganglionnaire est polysynaptique pour les cellules bipolaires, cependant il existe des « cellules ganglionnaires naines » présentes principalement dans la région maculaire, qui n'ont de connexion qu'avec une seule cellule bipolaire. La concentration des cellules ganglionnaires dans l'aire centrale est de 4000 à 6000 cellules/mm² contre moins de 500 cellules/mm² dans la rétine dorsale et ventrale [76]. Il a été démontré également que la variation de la densité des cellules ganglionnaires dans l'aire centrale striée dépend de la race du cheval et de la conformation du crâne. Il existe ainsi une forte corrélation positive entre la densité des cellules ganglionnaires dans l'aire centrale striée et la longueur nasale du cheval [60].

Le nombre de cellules ganglionnaires est inférieur à celui des cellules bipolaires, elles-mêmes moins nombreuses que les cellules photoréceptrices. Il existe donc une concentration des influx.

viii. Couche des fibres optiques

Elle est formée par les axones des cellules ganglionnaires groupées en faisceaux, séparées par des cellules gliales et l'extrémité interne des cellules de Müller. Les axones sont dépourvus de myéline ce qui permet de maintenir la transparence de la rétine. Ils convergent vers le disque du nerf optique où ils acquièrent alors leur gaine de myéline, et où la strate atteint son épaisseur maximale de 20µm. Chez les Oiseaux et les Lamproies, il existe également quelques fibres centrifuges transmettant des influx

cérébraux à la rétine mais chez les autres espèces dont le cheval, leur présence et leur origine sont controversées [162].

ix. Couche limitante interne

La couche limitante interne est une membrane basale. Les prolongements des cellules de Müller s'évasent et s'insèrent sur sa face externe et sa face interne sépare les fibres optiques de la surface du corps vitré.

c. Disque du nerf optique

Le disque du nerf optique se situe au-dessous du bord inférieur du tapis clair. Il est de forme ovale et a une teinte rose saumon. C'est la région où les fibres optiques quittent la rétine et acquièrent leur gaine de myéline pour constituer le nerf optique.

3. Vascularisation de la rétine

Les vaisseaux rétinien chez le cheval sont présents uniquement en périphérie du disque du nerf optique. Ce type de vascularisation de la rétine est appelé : type paurangiotique. Il s'agit d'une cinquantaine de fines artérioles et veinules, d'un diamètre respectif d'environ 25 et 35 μm au sein du disque optique [67], qui couvrent ainsi 4% de la rétine optique.

Les couches rétinien sont avasculaires. Ce sont les vaisseaux de la choroïde qui leur apportent l'oxygène et les nutriments nécessaires.

B. Vision chez le cheval

1. Champ visuel du cheval

Comme chez la plupart des animaux "proie", les yeux des chevaux sont positionnés antéro-latéralement [80] ce qui leur confère un champ de vision proche de 350° [70]. Cette perspective visuelle varie considérablement selon que la tête est en place lorsque l'animal regarde au loin ou qu'elle est en position basse lorsque l'animal pâture. Les yeux étant placés hauts sur la tête, c'est dans cette dernière position que le champ visuel est le plus large [61]. L'extension nasale de la rétine améliore encore le champ visuel périphérique temporal [70].

Le cheval possède donc un large champ monoculaire de 190° en moyenne dans le méridien horizontal, et jusqu'à 178° dans le méridien vertical, de chaque côté de sa tête [183], ainsi qu'un champ binoculaire vers l'avant allant de 55° à 65° [87].

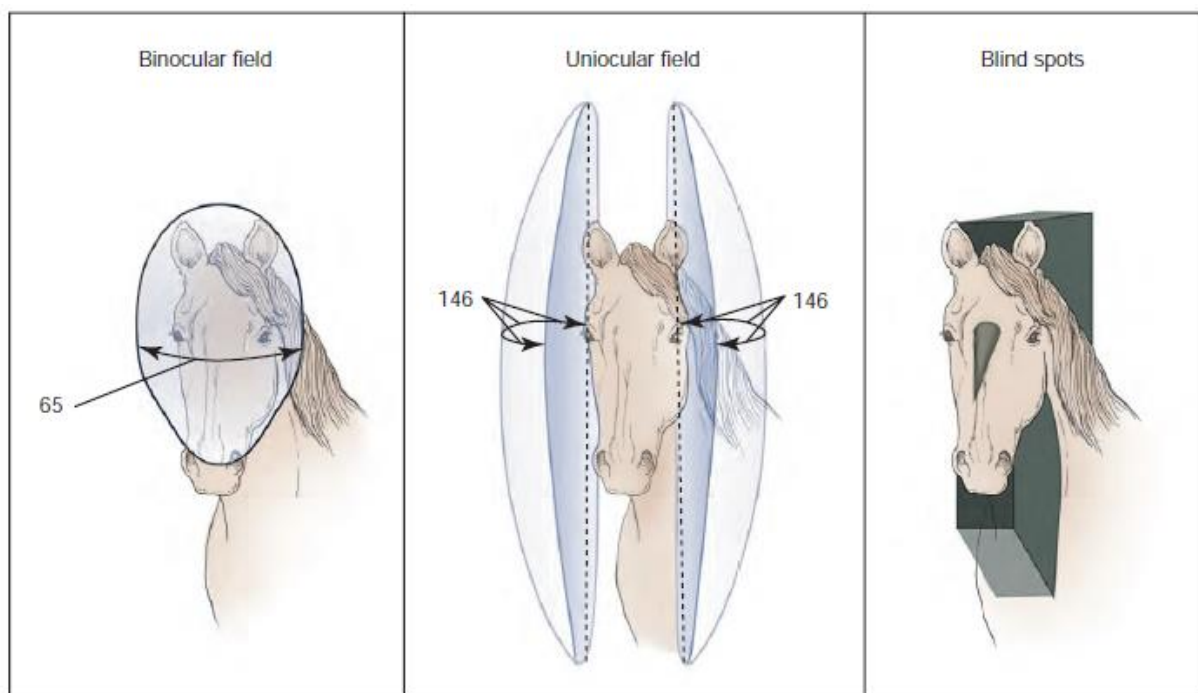


Figure 4 : Champ de vision du cheval ([70])

Plusieurs zones aveugles, ou « angles morts » existent :

- La première est frontale : étroite, le cheval ne perçoit pas ce qui est tout près devant lui.
- La deuxième est la zone directement derrière le cheval, correspondant à la largeur de sa tête.
- La troisième est directement sous le nez.
- La quatrième est une petite région ovale dans le champ visuel supérieur, là où la lumière frappe le nerf optique [163].

Un large champ de vision semble évidemment avantageux pour une espèce proie telle que le cheval. Sa vision est particulièrement adaptée à la détection de l'approche de prédateurs, qui peut se produire dans n'importe quelle direction.

2. Vision en conditions photopiques et scotopiques

Le système visuel équin présente des caractéristiques qui lui permettent de fonctionner à la fois en conditions photopiques et scotopiques :

La couche nucléaire interne de la rétine contient des cônes S, possédant des pigments qui filtrent les longueurs d'ondes courtes (bleues), ce qui permet de réduire l'éblouissement en lumière vive et d'améliorer le contraste entre les objets et l'arrière-plan. Les grains iriens permettent également de réduire cet éblouissement en renforçant la constriction pupillaire et en agissant comme un viseur interne qui bloque l'exposition de la rétine inférieure aux rayons lumineux directs. La forme allongée de la pupille des chevaux est commune chez les espèces nocturnes [110], car en pleine lumière, cette forme autorise une fermeture plus complète de celle-ci, en comparaison avec une pupille ronde, ce qui fournit une protection supplémentaire de leur rétine à haute sensibilité lumineuse, en régulant l'intensité de la lumière entrante [163].

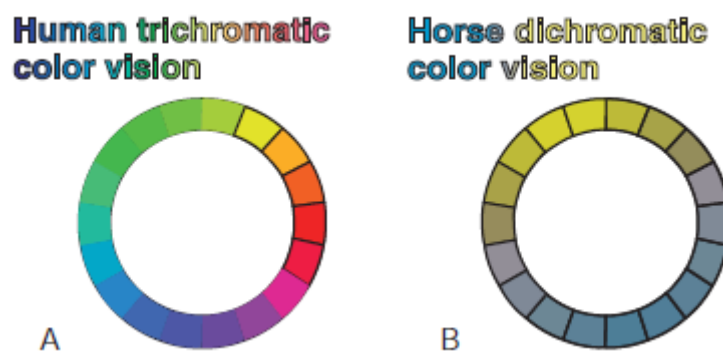
Des conditions photopiques peuvent altérer les capacités visuelles de discrimination des objets de la rétine des chevaux riche en bâtonnets. Une étude rapporte qu'un objet de 2,54 cm de large est plus visible pour un cheval lors d'une journée nuageuse qu'un objet de même couleur et de même forme de 5,08 cm de large lors d'une journée ensoleillée [170].

La vision du cheval en milieu sombre est améliorée par la présence du *tapetum lucidum* situé derrière l'épithélium pigmentaire de la rétine, au sein de la choroïde. Il réfléchit la lumière à travers la rétine et permet aux photorécepteurs une deuxième opportunité de capturer chaque photon [163]. En revanche ce tapis disperse également la lumière, et l'acuité visuelle du cheval s'en voit diminuée. La

taille importante de la cornée elle-même est aussi impliquée dans la vision en milieu sombre, en permettant l'entrée d'une grande quantité de lumière dans l'œil, et la pupille d'un cheval se dilate sur une étendue six fois plus importante que chez un humain [46], ce qui permet à encore plus de lumière d'atteindre la rétine. D'autre part, la rétine des équidés contient neuf à vingt fois plus de bâtonnets que de cônes, qui sont les cellules visuelles support de la vision scotopique. De plus, chez le cheval comme chez de nombreuses espèces adaptées pour la vision scotopique, le pigment des bâtonnets, la rhodopsine, augmente en sensibilité à la lumière sur un temps plus long que chez l'homme [63]. Ainsi, plus de trente minutes peuvent être nécessaires à un cheval pour s'adapter pleinement à des conditions scotopiques [196].

3. Vision des couleurs

Toutes les études qui ont été réalisées afin d'explorer la vision des couleurs dans l'espèce équine suggèrent que les chevaux perçoivent les couleurs différemment que les hommes. Ils ont en effet seulement deux types de cônes, leur vision est donc dichromatique contrairement à celle de l'homme qui est trichromatique, et leur cônes présentent des pics de sensibilité différents de ceux des hommes [70].



A. Cercle coloré représentant le spectre des couleurs perçues par le système visuel trichromatique humain

B. La réduction du nombre de cônes de trois à deux résulte en une diminution du nombre de couleurs différentes perçues

Figure 5 : Différence entre la vision dichromatique du cheval et la vision trichromatique de l'homme ([35])

4. Vision et détection du mouvement

Le cheval, comme l'homme, est plus sensible aux objets en mouvement qu'aux objets immobiles [163]. Ceci est particulièrement vrai pour les objets situés dans son champ visuel périphérique qui a une acuité visuelle si faible qu'il ne permet que la détection de « mouvements » et d'« éclaircissement » [70]. Cette faible acuité visuelle associée à un comportement de "proie" peut expliquer pourquoi les chevaux se montrent souvent hésitant à la vue d'objets apparemment inoffensifs dans leur champ visuel périphérique.

5. Acuité visuelle

L'acuité visuelle se réfère à la capacité de distinguer les détails d'un objet séparément, avec netteté et sans flou [163]. L'échelle de Snellen est une méthode communément utilisée pour décrire l'acuité visuelle chez l'homme. Une personne avec une vision considérée comme normale a une acuité de 20/20. Le numérateur de la fraction représente la distance entre le sujet et la cible, et le dénominateur représente la distance à laquelle une personne avec une vision normale peut identifier la cible. L'acuité visuelle d'un animal ne peut se mesurer de la même manière que chez l'homme, en raison de la nécessité d'une participation consciente du sujet pour un tel test. Chez le cheval, plusieurs autres tests ont été élaborés, et il est possible de faire une analogie entre les résultats obtenus et leur équivalent sur l'échelle de Snellen, en utilisant toujours une personne avec une vision statistiquement normale comme dénominateur. L'acuité visuelle du cheval varie alors de 20/30 en se basant sur un test comportemental [182], de 20/35 à 20/40 selon les calculs de densité des cellules ganglionnaires [82] et de 20/60 quand l'acuité est estimée électrophysiologiquement sous anesthésie générale du cheval [187].

C. Phototransduction et neurotransmission rétinienne

Le processus visuel est déclenché par l'absorption des photons lumineux par les photopigments des photorécepteurs. Il s'en suit une cascade de réactions biochimiques modifiant l'état électrophysiologique des différentes couches de la rétine, aboutissant à la création d'un influx nerveux formé de potentiels d'action qui se propagent le long des voies visuelles, jusqu'au cortex cérébral où il est intégré et interprété.

Cette transformation de l'énergie lumineuse en phénomène électrique se nomme la phototransduction, et se déroule au sein des photorécepteurs. Ce mécanisme est mieux connu pour les bâtonnets que pour les cônes.

Il s'en suit une analyse du message par les différents interneurons des sous couches successives de la rétine et une modulation du signal électrique, ce qui permet de coder l'information visuelle jusqu'aux fibres nerveuses émergentes de la rétine : c'est la neurotransmission rétinienne. Ceci peut se faire grâce aux propriétés particulières des cellules rétinienne et surtout à leur organisation en champ récepteur.

A l'obscurité, les photorécepteurs ne sont pas stimulés. Ce sont les seules cellules de l'organisme à être dépolarisées en absence de stimulation, en raison de l'excès de sodium intracellulaire. Le neurotransmetteur des photorécepteurs, le glutamate, est libéré en continu dans leurs synapses avec les cellules sous-jacentes : les cellules bipolaires et les cellules horizontales [158].

Lors d'une stimulation lumineuse, les photorécepteurs répondent par des mécanismes de fermetures et réouvertures transitoires de leurs canaux sodium-calcium. Ils passent d'un état de dépolarisation à un certain degré d'hyperpolarisation, associé à une diminution du glutamate libéré dans leurs synapses avec les cellules bipolaires et horizontales.

1. Physiologie des photorécepteurs et différents types de vision

Trois types de visions sont classiquement décrits : la vision scotopique (nocturne), la vision mésopique (crépusculaire) et la vision photopique (diurne).

Les cônes sont le support de la vision photopique et de la discrimination des couleurs. Les bâtonnets fonctionnent également en ambiance photopique, mais sont principalement le support de la vision

scotopique et de la détection des mouvements. Enfin, les deux types de récepteurs fonctionnent conjointement en ambiance mésopique.

Ces adaptations aux différentes intensités lumineuses sont liées d'une part à des phénomènes d'amplification du message électrique et d'autre part aux différentes sensibilités des pigments des photorécepteurs [43].

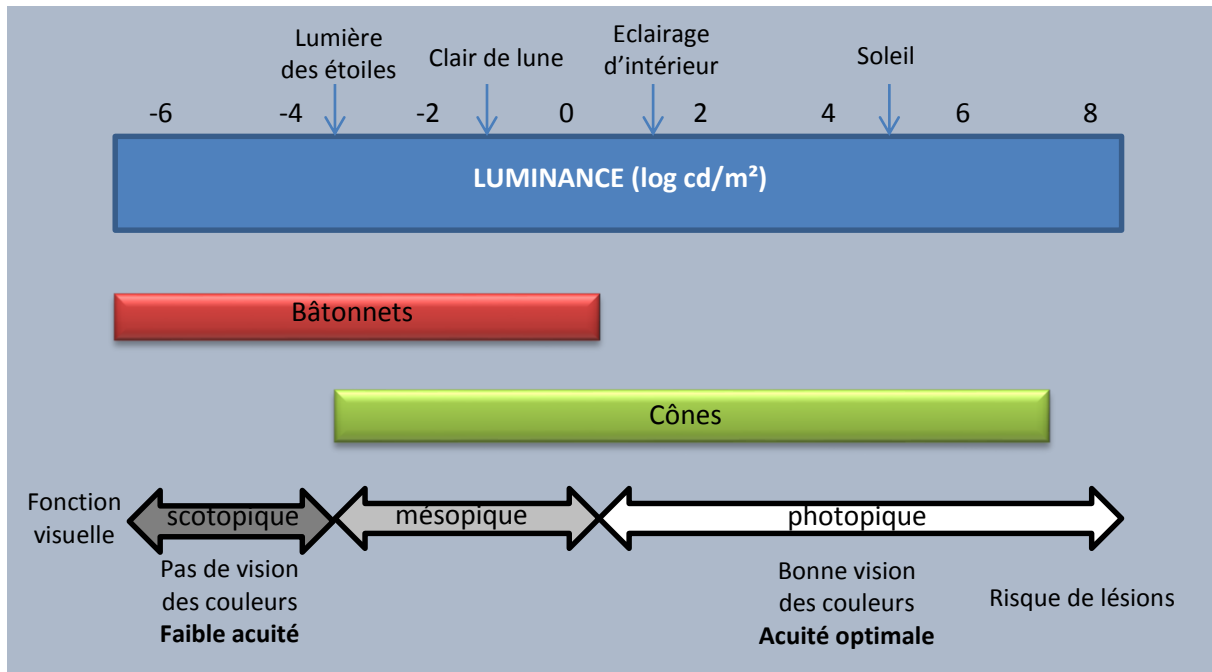


Figure 6 : Gamme des luminances et adaptation du système visuel (d'après [150])

La rhodopsine est l'unique pigment des bâtonnets, alors que les cônes contiennent plusieurs pigments : les iodopsines.

La rhodopsine est capable d'absorber des lumières de très faibles énergies (l'énergie minimum absorbée est de un à deux photons et correspond au seuil lumineux absolu), et la sensation est uniquement en nuance de gris. Il faut une énergie mille fois supérieure à celle du seuil absolu (niveaux lumineux mésopiques) pour que les photons soient captés par les iodopsines des cônes [49]. Chez l'homme, ce n'est qu'à partir de niveaux énergétiques 10^7 fois supérieurs au seuil absolu (niveaux lumineux photopiques) que les photons lumineux absorbés par les différents types de cônes sont à l'origine d'une sensation colorée [158].

Ces photopigments sont composés de deux parties :

- Un chromophore dérivé de la vitamine A1, le rétinal (11-cis-retinaldéhyde). Cette molécule est commune aux cônes et bâtonnets.
- Une opsine ou chaîne protéique. Elle détermine la longueur d'onde du photon que le pigment absorbe suite à une stimulation lumineuse [67]. Ce composant diffère entre les cônes et les bâtonnets, et entre les différents types de cônes, qui sont au nombre de deux chez le cheval.

En effet, la vision des couleurs chez le cheval et chez la plupart des mammifères actuels repose sur seulement deux types de cônes : c'est la vision dichromatique, alors que chez l'homme et chez quelques primates, la vision est trichromatique [88], [153].

Chez l'homme, les trois types de cônes ont leur pic de sensibilité proche de 430nm (cônes S ou cônes bleus), 530 nm (cônes M) et 560 nm (cônes L) [88], [177].

Chez le cheval, les deux pics de sensibilité se situent entre 428 et 429 nm (cônes S sensibles aux courtes longueurs d'onde) et entre 539 et 545 nm (cônes sensibles aux moyennes et grandes longueurs d'onde : cônes intermédiaires entre les cônes rouges et les cônes vert humains) [36, 205].

La probabilité d'absorption des photons de niveaux lumineux scotopique par la rhodopsine varie pour les longueurs d'ondes comprises entre 400 nm et 650 nm avec une probabilité maximale d'absorption pour des longueurs d'ondes situées aux environs de 497 nm [133].

2. Transduction et cascade d'activation

a. Mécanismes mis en jeu au sein des bâtonnets

i. Etat des bâtonnets à l'obscurité

La différence de potentiel transmembranaire des bâtonnets au repos est de $-40 \text{ mV} \pm 10 \text{ mV}$ alors qu'elle est de $-70 \text{ mV} \pm 10 \text{ mV}$ pour toutes les autres cellules de l'organisme [158].

Des canaux transmembranaires lumino-dépendants spécifiques des ions sodium et calcium sont présents sur la membrane plasmatique du segment externe du bâtonnet. Ils assurent un cotransport entrant de type symport et utilisent le gradient de concentration ionique créé par les pompes ATPase Na^+/K^+ dépendantes. Ces pompes ioniques, situées dans segment interne du bâtonnet, permettent la

sortie de trois ions sodium contre l'entrée de deux ions potassium, par un mécanisme actif utilisant l'énergie fournie par l'hydrolyse de l'ATP.

Ces canaux $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ se composent de deux sous unités alpha et bêta. La sous-unité alpha peut être ouverte par le GMPc (Guanosine monophosphate cyclique) tandis que la sous-unité bêta permet la modulation du canal par la calmoduline via le calcium intracellulaire [58].

A l'obscurité, ces canaux $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ sont maintenus ouverts grâce à trois molécules de GMPc lorsque la concentration de ce dernier est forte. Cela permet l'entrée en permanence d'un flux d'ions sodium (80%) et calcium (20%) [96] : c'est le courant d'obscurité.

En plus du mécanisme actif de pompes ATP-dépendantes, un transport de type antiport indépendant de la lumière, situé sur le segment externe, assure l'équilibre ionique des ions sodium et calcium entre le milieu intra et extracellulaire : il permet la sortie d'un ion calcium et d'un ion potassium contre l'entrée de quatre ions sodium.

A la lumière, cet état se modifie pour déclencher les phénomènes qui aboutissent à la vision.

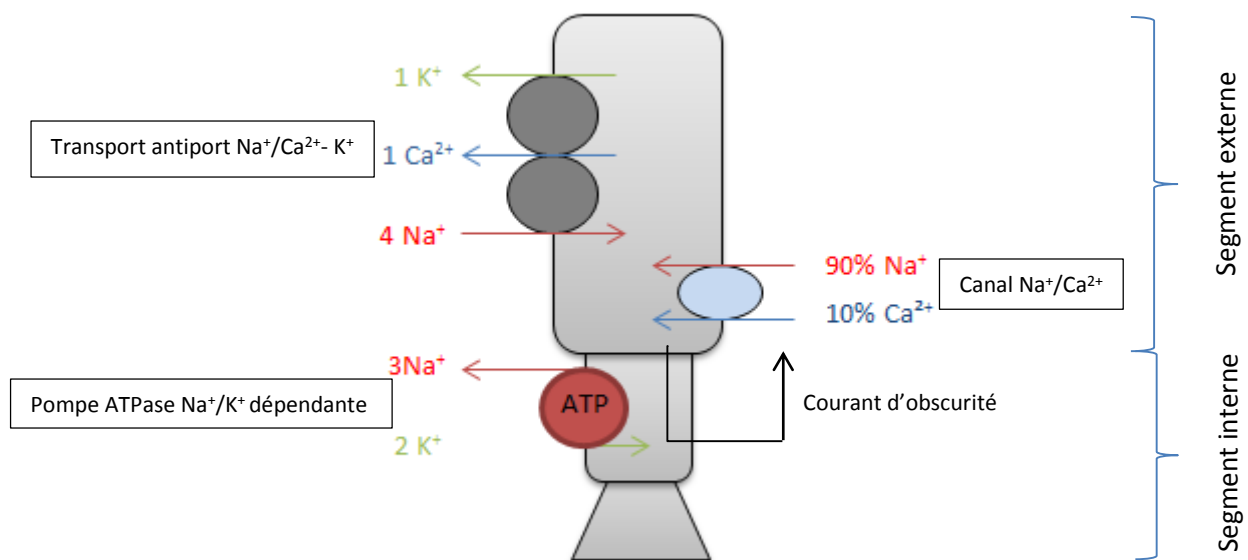


Figure 7 : Canaux ioniques des bâtonnets et maintien de l'équilibre ionique à l'obscurité (d'après [114])

ii. Initiation de la cascade [158]

L'absorption d'un photon par une molécule de rhodopsine R isomérise le rétinale, qui passe de sa forme 11-cis à sa forme isomère tout-trans-rétinale. Cette modification de structure induit la rupture entre

l'opsine et le rétinol. La rhodopsine est dite activée R^* . C'est la première étape et la seule due à la lumière.

La rhodopsine activée R^* active une protéine G, la transducine (Gt), qui régule la production de guanosine triphosphate (GTP). La transducine se compose de trois sous-unités : alpha, bêta, gamma. La sous-unité alpha est liée à une molécule de GDP (guanosine di-phosphate). La rhodopsine activée catalyse le remplacement du GDP lié à la transducine en GTP. La sous-unité alpha est alors activée et le complexe Gt-alpha-GTP ainsi créé (Gt^*) se détache des deux autres sous unités bêta et gamma.

Une molécule de rhodopsine activée R^* est capable d'activer plusieurs centaines de molécules de transducines : c'est le premier stade de l'amplification.

Chaque complexe Gt^* peut interagir avec une molécule de guanosine monophosphate cyclique phosphodiesterase (GMPc-PDE). La phosphodiesterase est une enzyme composée de trois sous-unités : alpha, bêta et gamma. Le complexe Gt^* se fixe à la sous unité gamma et la sépare de la phosphodiesterase, qui est alors activée et hydrolyse le GMPc en 5'GMP inactif.

Chaque complexe Gt^* peut activer une centaine de molécules de PDE, qui hydrolysent environ huit cent molécules de GMP. Un seul photon permet donc l'hydrolyse de cent mille molécules de GMPc [179] : c'est le deuxième stade d'amplification.

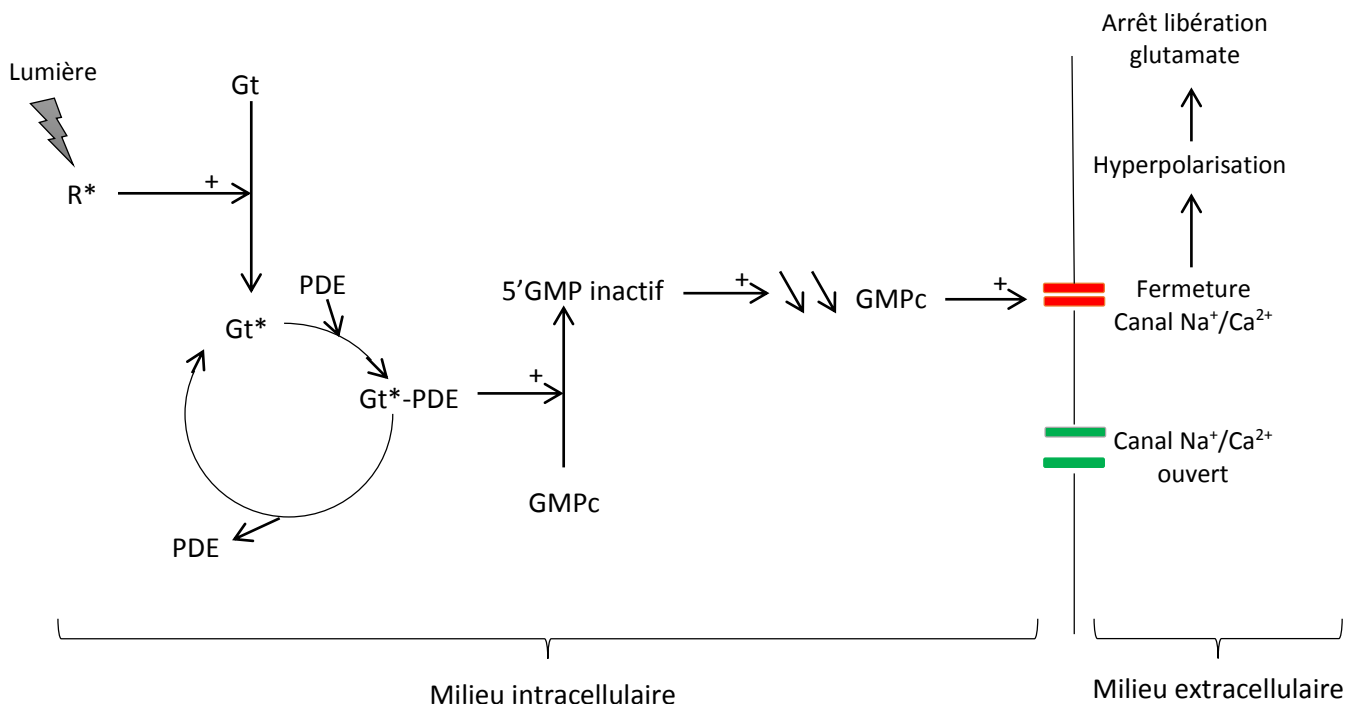


Figure 8 : Etapes de l'initiation de la transduction

iii. Régulation de l'ouverture et de la fermeture des canaux sodium/calcium

Lorsque la stimulation se poursuit, des processus de régulation se mettent en place pour équilibrer les taux de GMPc et moduler les ouvertures-fermetures des canaux membranaires. Plusieurs mécanismes simultanés interviennent [26, 27] :

- Désactivation de la rhodopsine

R* reste active jusqu'à sa phosphorylation par une rhodopsine kinase. Une molécule d'arrestine se fixe alors sur le site phosphorylé. Ce complexe ainsi formé provoque l'isomérisation du rétinol de la forme tout-trans rétinol à la forme 11-cis rétinol. L'arrestine se sépare alors de la rhodopsine. Cette dernière est déphosphorylée par une rhodopsine kinase puis rapidement désactivée. La rhodopsine peut de nouveau interagir avec un photon.

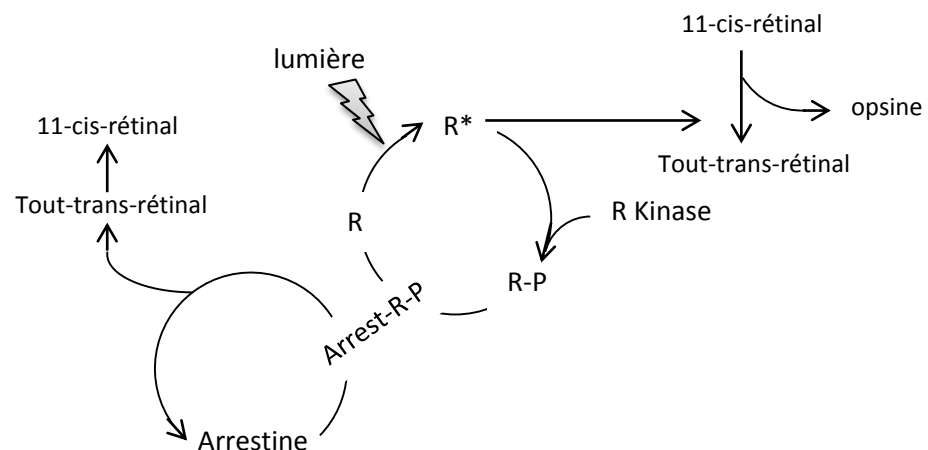


Figure 9 : Désactivation de la rhodopsine

- Désactivation du complexe d'hydrolyse du GMPc

Le complexe actif Gt*-PDE est désactivé par un régulateur spécifique de la protéine G. La transducine et la PDE redevenues inactives, peuvent être réactivées. La cascade peut à nouveau recommencer et les photons être absorbés de nouveau.

- Synthèse du GMPc

La diminution du taux de GMPc entraîne la fermeture des canaux sodium/calcium. Cependant les échangeurs d'ions sodium/calcium/potassium continuent à fonctionner ce qui conduit à une chute du

taux intracellulaire du calcium. Cette chute active des guanyles cyclases qui permettent la synthèse de GMPc à partir de GTP cytoplasmique. Le taux de GMPc augmente à nouveau, rendant la réouverture de canaux sodium/calcium possible.

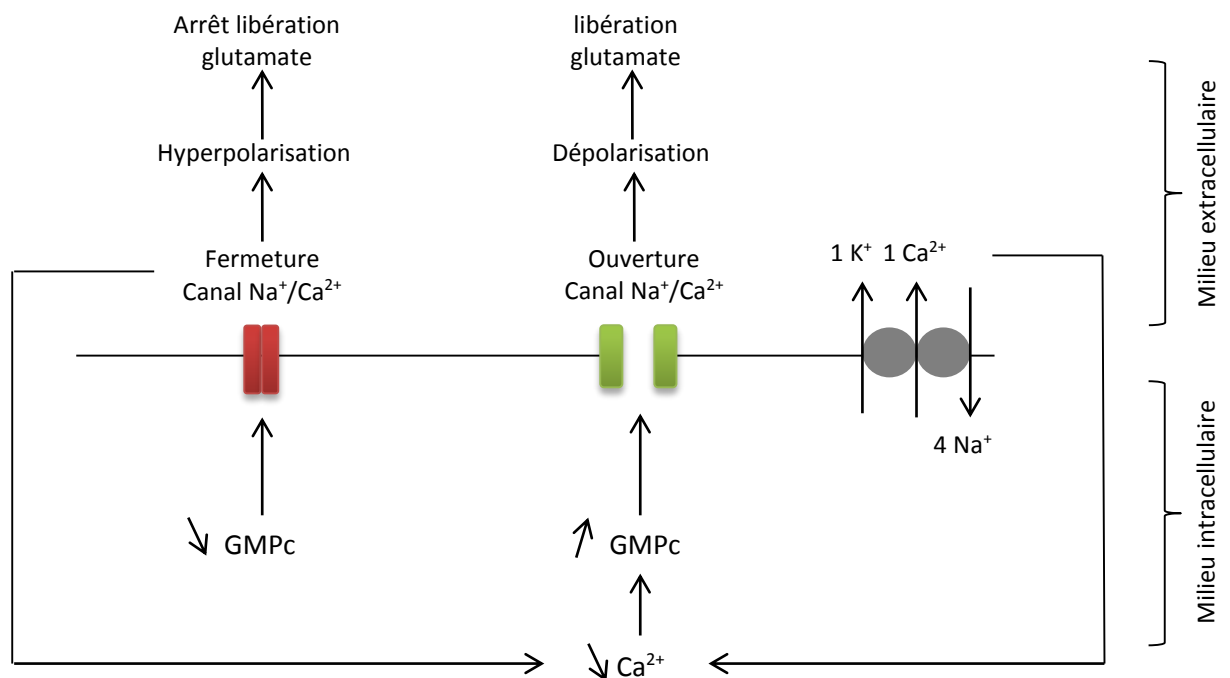


Figure 10 : Régulation du taux de GMPc

iv. Régénération de la rhodopsine par l'épithélium pigmentaire

Lors d'une stimulation à niveau lumineux élevé et lorsque 10% du taux de rhodopsine total est activé [91], l'isomérisation du rétinol de la forme tout-trans rétinol à la forme 11-cis n'est plus possible. Le rétinol est alors réduit en tout-trans-rétinol. La rhodopsine est dite « blanchie », puis sa régénération s'effectue conjointement dans le bâtonnet et dans l'épithélium pigmentaire [103, 125] selon un cycle visuel décrit par Wald en 1968 [188].

Lorsque la stimulation lumineuse cesse, les processus décrits précédemment sont inactivés. La concentration en calcium intracellulaire retrouve sa valeur initiale à l'obscurité et les photorécepteurs retrouvent leur sensibilité.

b. Mécanismes mis en jeu au sein des cônes

i. Etat des cônes à l'obscurité

Les canaux ioniques sodium/calcium lumino-dépendants des cônes sont situés tout le long des replis de leur membrane plasmique.

Comme pour les bâtonnets, ces canaux sodium/calcium sont maintenus ouverts à l'obscurité grâce à une forte concentration de molécules de GMPc, ce qui permet l'entrée en permanence d'un flux d'ions sodium (65%) et calcium (35%). Un échangeur d'ions calcium/sodium/potassium assure le maintien de l'équilibre ionique [96].

La captation des photons par les photopigments déclenche des modifications de la polarisation membranaire des cellules visuelles, et s'en suit alors une cascade de phénomènes physiques et biochimiques qui crée une série de signaux électrophysiologiques. Ces signaux peuvent être enregistrés sous forme d'électrorétinogramme (ERG).

ii. Mécanisme de la transduction des cônes

Les étapes de la transduction des photopigments des cônes sont similaires à celles de la rhodopsine mais leurs mécanismes précis ne sont encore que partiellement connus. En revanche, lors d'une exposition lumineuse de longue durée, les iodopsines sont régénérées au sein des cellules de Müller et non par l'épithélium pigmentaire comme pour la rhodopsine.

c. Anomalies dans les étapes de la transduction

Chez l'homme, plusieurs affections de la rétine que nous développerons lors de cet exposé sont corrélées à des mutations survenant lors de l'inactivation de la transduction [27, 113]. Nous pouvons citer la maladie d'Oguchi, qui serait liée à une mutation de l'arrestine ou de la rhodopsine kinase [83] et le *fundus albipunctatus*, qui serait lié à une mutation de l'enzyme permettant le passage du 11-cis rétinol au 11-cis rétinol dans l'épithélium pigmentaire [103].

La latence d'apparition de l'hyperpolarisation des photorécepteurs ainsi que son amplitude dépend de la durée et de l'intensité de la stimulation, ainsi que des conditions (scotopiques, mésopiques ou photopiques) dans lesquelles la stimulation est délivrée. Ces hyperpolarisations sous-tendent directement la réponse électrorétinographique (ERG).

3. Neurotransmission rétinienne

Les photorécepteurs sont dépolarisés à l'obscurité et hyperpolarisés par la lumière : le glutamate est donc libéré par les photorécepteurs en continu à l'obscurité et la lumière freine et supprime cette libération.

Les signaux électriques entre les cellules nerveuses rétiniennes sont organisés selon trois dualités différentes, liées à des réponses opposées et à des circuits différents : la notion de circuit cône ou bâtonnet liée au caractère photopique ou scotopique du stimulus, le caractère ON ou OFF d'une cellule et la notion de champ récepteur excité en son centre ou à sa périphérie.

- a. Transmission de l'information des photorécepteurs aux cellules neuronales et notion de circuit cône et de circuit bâtonnet

Les cônes et les bâtonnets sont pré-synaptiques aux cellules neuronales sous-jacentes : les cellules bipolaires et les cellules horizontales.

Il existe plusieurs types morphologiques de cellules bipolaires à cônes, les signaux photopiques peuvent donc emprunter des voies différentes vers les cellules ganglionnaires et amacrines. Il n'existe en revanche qu'un seul type de cellules bipolaires à bâtonnets.

Les circuits nerveux rétiniens sont spécifiques des cellules photoréceptrices : il existe un circuit cône et un circuit bâtonnet. Leur organisation est à l'origine des différents champs récepteurs de la rétine. En vision photopique, la transduction a lieu dans un cône et l'information suit le circuit cône ; en vision scotopique, la transduction a lieu dans un bâtonnet et l'information suit le circuit bâtonnet ; en vision mésopique, la transduction a lieu dans un bâtonnet et le signal suit le circuit cône [48].

Les circuits des cônes et des bâtonnets ne sont pas totalement indépendants. L'information reçue par les bâtonnets peut emprunter la voie « directe » : bâtonnet, cellules bipolaires de bâtonnets, cellules amacrines et cellules ganglionnaires ; mais en niveau lumineux mésopique ou photopique, les cônes et les bâtonnets interagissent entre eux au niveau de jonctions gap [99] et la transmission de l'information des bâtonnets vers les cellules ganglionnaires se fait aussi via les cellules bipolaires de cônes [48, 172].

A cette transmission verticale des signaux s'ajoute une transmission perpendiculaire assurée par les cellules horizontales, qui modulent l'information véhiculée par les cônes.

Il existe deux types antagonistes de cellules horizontales : suite à la réception d'un message excitateur provenant d'un cône, les cellules horizontales A inhibent les cônes de leur champ d'action, alors que les cellules horizontales B excitent à leur tour les cônes avec lesquels elles sont connectées [48].

b. Principe et fonctionnement des voies rétiniennes ON et OFF

Il existe deux types de cellules nerveuses rétiniennes : celles qui se dépolarisent à la lumière (ON) et celles qui s'hyperpolarisent (OFF).

Les photorécepteurs communiquent avec les cellules bipolaires et les cellules horizontales via la variation du taux de glutamate libéré dans leurs synapses. Ce neurotransmetteur est excitateur pour les cellules postsynaptiques dites ON, pour lesquelles il entraîne la dépolarisation de leur membrane. Il est en revanche inhibiteur pour les cellules postsynaptiques dites OFF, pour lesquelles il provoque une hyperpolarisation. Cette dualité ON/OFF permet de différencier dans la rétine une voie ON et une voie OFF [48].

Au repos dans l'obscurité, les photorécepteurs sont dépolarisés, et libèrent du glutamate. Les cellules de la voie ON sont inhibées et les cellules de la voie OFF sont activées, et sont ainsi les seules à transmettre l'information visuelle au cortex visuel sous la forme de potentiels d'action.

En présence de lumière, dont l'intensité recrute soit les cônes soit les bâtonnets, l'absorption des photons engendre une hyperpolarisation des photorécepteurs et une diminution de l'excrétion de glutamate. Il en résulte une activation des cellules de la voie ON et une inhibition des cellules de la voie OFF.

i. Voie ON des cônes et des bâtonnets

Lorsqu'un photorécepteur (cône ou bâtonnet) en relation avec une cellule bipolaire ON est stimulé, il s'hyperpolarise et le taux de glutamate libéré dans la fente synaptique diminue. La cellule bipolaire ON, qui possède des récepteurs spécifiques au glutamate de type métabotrope, se dépolarise alors. Cette réponse est dite ON et s'associe à une libération de glutamate par la cellule bipolaire en question [180, 204].

Les récepteurs métabotropiques spécifiques du glutamate des cellules bipolaires ON sont de type mGluR6 [69]. Ces récepteurs permettent l'enchaînement suivant [6, 95] :

A l'obscurité, la fixation du glutamate sur les récepteurs mGluR6 des cellules bipolaires ON active la sous unité alpha d'une protéine G membranaire hétérotrimère. Cette dernière active la fermeture en aval d'un canal membranaire à cations, non spécifique, par un mécanisme encore inconnu. Les cellules bipolaires ON sont ainsi hyperpolarisées.

Après des dizaines d'années de recherche, les canaux cationiques activés par la protéine G ont été identifiés comme étant les protéines TRPM1 [94, 95].

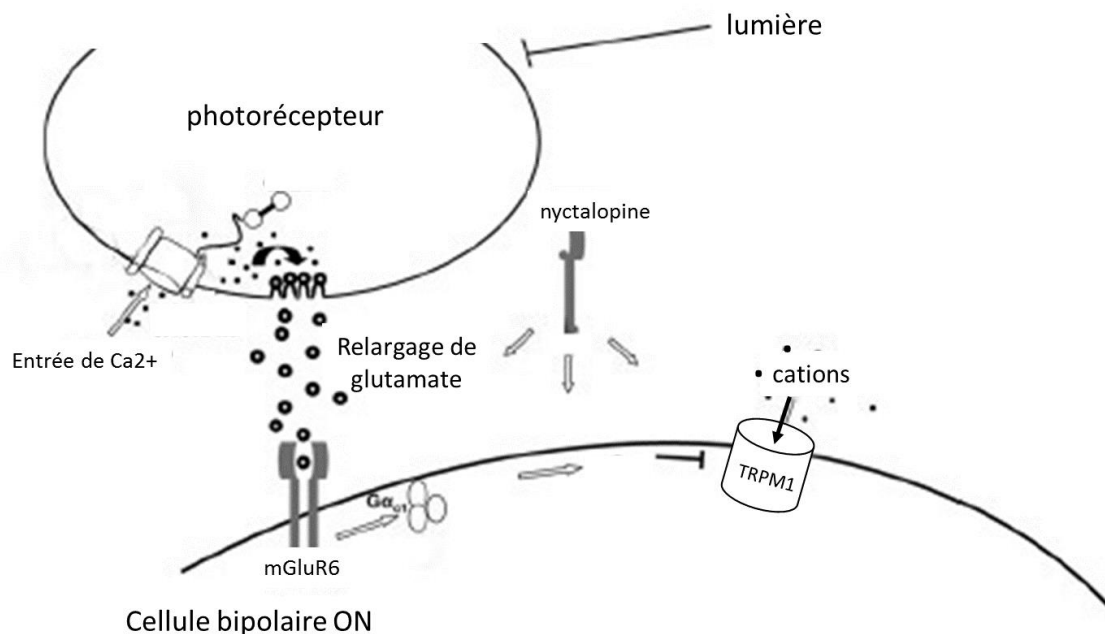


Figure 11 : Représentation schématique des protéines impliquées dans la transmission du signal visuel, des photorécepteurs vers les protéines TRPM1 des cellules bipolaires adjacentes (d'après [6])

A la lumière, le relargage de glutamate par les photorécepteurs diminue, et la réponse ON est initiée par la désactivation de la cascade décrite précédemment. Les canaux cationiques TRPM1 s'ouvrent et les cellules bipolaires ON sont ainsi dépolarisées. Le GMPc joue un rôle modulateur dans l'ouverture et la fermeture de ces canaux [175].

Il existe des cellules bipolaires à cône ON et des cellules bipolaires à cône OFF, alors que les cellules bipolaires à bâtonnet sont exclusivement ON.

Les cellules bipolaires ON sont connectées au sein de la plexiforme interne avec les cellules ganglionnaires ON. Cette relation est uniquement excitatrice, elles libèrent donc leur neurotransmetteur lorsqu'elles sont dépolarisées, à la lumière, ce qui entraîne l'excitation et la dépolarisation des cellules ganglionnaires ON [158].

La connexion entre les cellules bipolaires à bâtonnet et les cellules ganglionnaires se fait par un intermédiaire : les cellules amacrines AII, qui se dépolarisent à la lumière et appartiennent à la voie ON. C'est donc seulement au sein de leur synapse avec les cellules ganglionnaires qu'apparaît le partage de l'information entre une voie ON et une voie OFF.

La voie ON des bâtonnets est commune avec celle des cônes. Lorsque le niveau lumineux est mésopique ou photopique, les bâtonnets et les cônes sont fonctionnels. Les cellules amacrines AII dépolarisées forment des jonctions électriques (jonctions gap) avec les cellules bipolaires à cône ON ce qui conduit à une dépolarisation de ces dernières, qui excitent les cellules ganglionnaires ON avec qui elles sont en relation directe.

Il existe deux autres types de cellules amacrines : les amacrines à dopamine et les amacrines à indolamine.

Les cellules amacrines dopaminergiques sont connectées aux cellules amacrines AII qu'elles inhibent, ce qui entraîne l'excitation des ganglionnaires OFF et l'inhibition des ganglionnaires ON. Elles sont également impliquées dans la régulation de la taille des champs récepteurs des cellules horizontales et ainsi dans la transmission de l'information visuelle, lorsque les conditions lumineuses sont de niveaux mésopiques ou photopiques élevés, en facilitant le passage ionique par les jonctions gap [158]. Les cellules amacrines à indolamine reçoivent l'information des cellules bipolaires à bâtonnet avec lesquelles elles forment des boucles synaptiques amplifiant ainsi la réponse au sein du circuit bâtonnet.

Les cellules ganglionnaires ON sont excitées à la lumière ou en conditions scotopiques lorsque les bâtonnets reçoivent un incrément de lumière [171].

Si la valeur seuil de dépolarisation de la cellule ganglionnaire ON est atteinte, un potentiel d'action apparaît. En effet, les cellules ganglionnaires sont le lieu d'intégration d'excitations et d'inhibitions résultant de l'émission des neurotransmetteurs des cellules bipolaires et des cellules amacrines dans la couche plexiforme interne. Les potentiels d'action se propagent le long des voies visuelles jusqu'au cortex visuel.

L'information est codée en fréquence de potentiels d'action, qui renseigne ainsi sur l'intensité de la stimulation lumineuse des photorécepteurs : la fréquence augmente avec l'intensité de la stimulation.

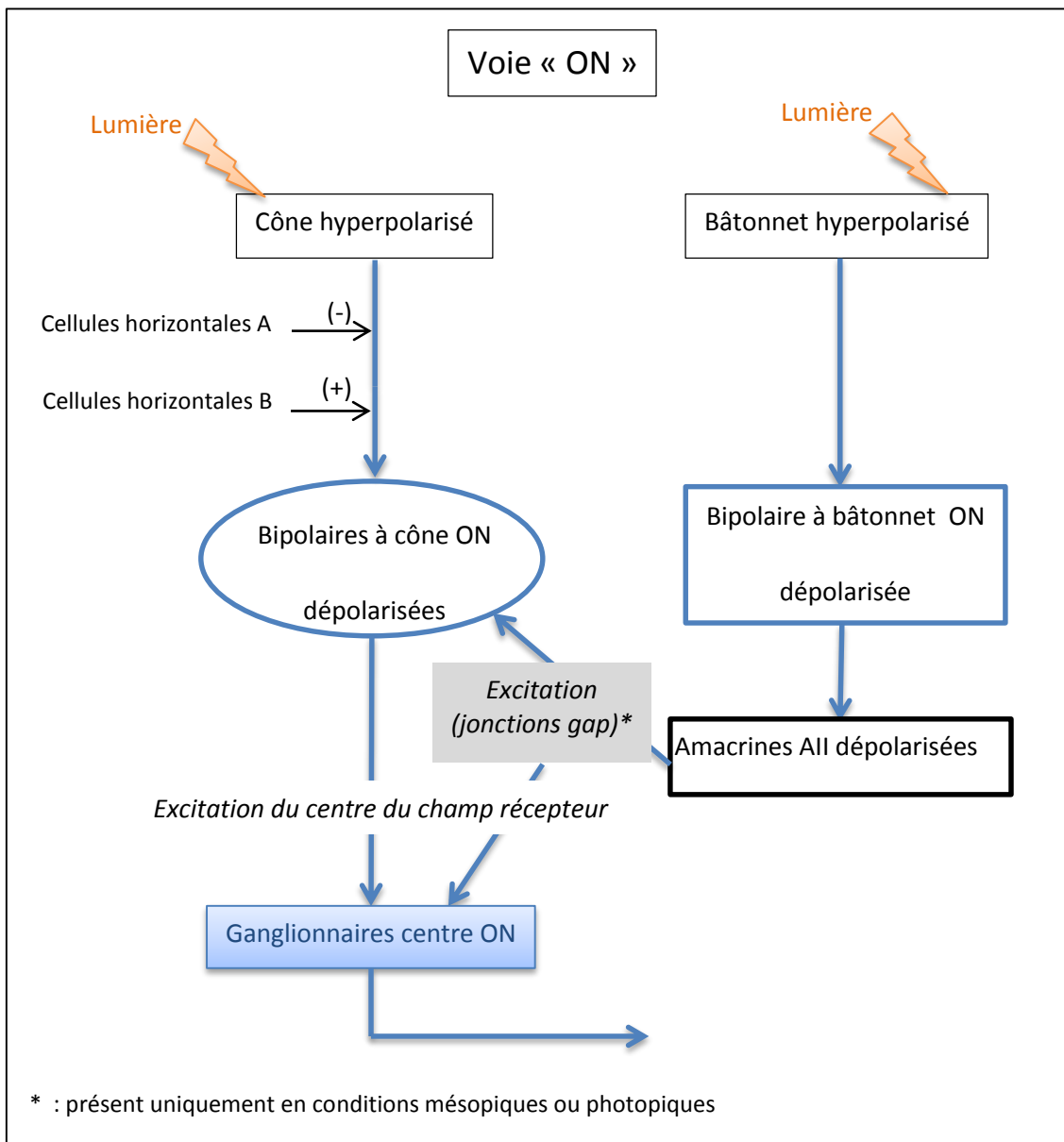


Figure 12 : Voie ON des cônes et des bâtonnets

ii. Voie OFF des cônes et des bâtonnets

Les cellules bipolaires OFF possèdent des récepteurs kaïnate qui s'hyperpolarisent à la lumière. Ce sont des récepteurs au glutamate de type ionotropique. Ces récepteurs règlent directement la perméabilité ionique de leurs canaux sodium.

A l'obscurité, les photorécepteurs libèrent une quantité abondante de glutamate. Un nombre important de canaux sodium est ouvert et la cellule bipolaire est dépolarisée.

A la lumière en revanche, le taux de glutamate libéré par les photorécepteurs diminue. Un certain nombre de canaux sodium se ferme, les cellules bipolaires s'hyperpolarisent : leur réponse est dite OFF [158].

Les cellules bipolaires à cône OFF sont connectées au sein de la plexiforme interne avec les cellules ganglionnaires OFF. C'est à l'obscurité, lorsqu'elles sont dépolarisées, qu'elles libèrent le neurotransmetteur qui dépolarise les cellules ganglionnaires OFF.

Les cellules bipolaires à bâtonnet sont reliées aux cellules ganglionnaires OFF via les cellules amacrines All. Ces dernières transmettent leur information directement aux cellules ganglionnaires OFF et indirectement via les cellules bipolaires de cônes OFF. Leur neurotransmetteur libéré au sein de ces synapses est la glycine, qui est un inhibiteur.

De même que pour les cellules ganglionnaires ON, les cellules ganglionnaires OFF répondent à leur stimulation (qui se fait en revanche en conditions scotopiques, lors d'un décrétement de lumière [171]), par l'émission de potentiels d'action, si la valeur seuil de dépolarisation est atteinte.

A la lumière, les cellules amacrines se dépolarisent et l'information transmise aux cellules ganglionnaires OFF est par conséquent inhibitrice. Il y a une diminution de la fréquence temporelle des potentiels d'action émis par rapport à leur fréquence à l'obscurité.

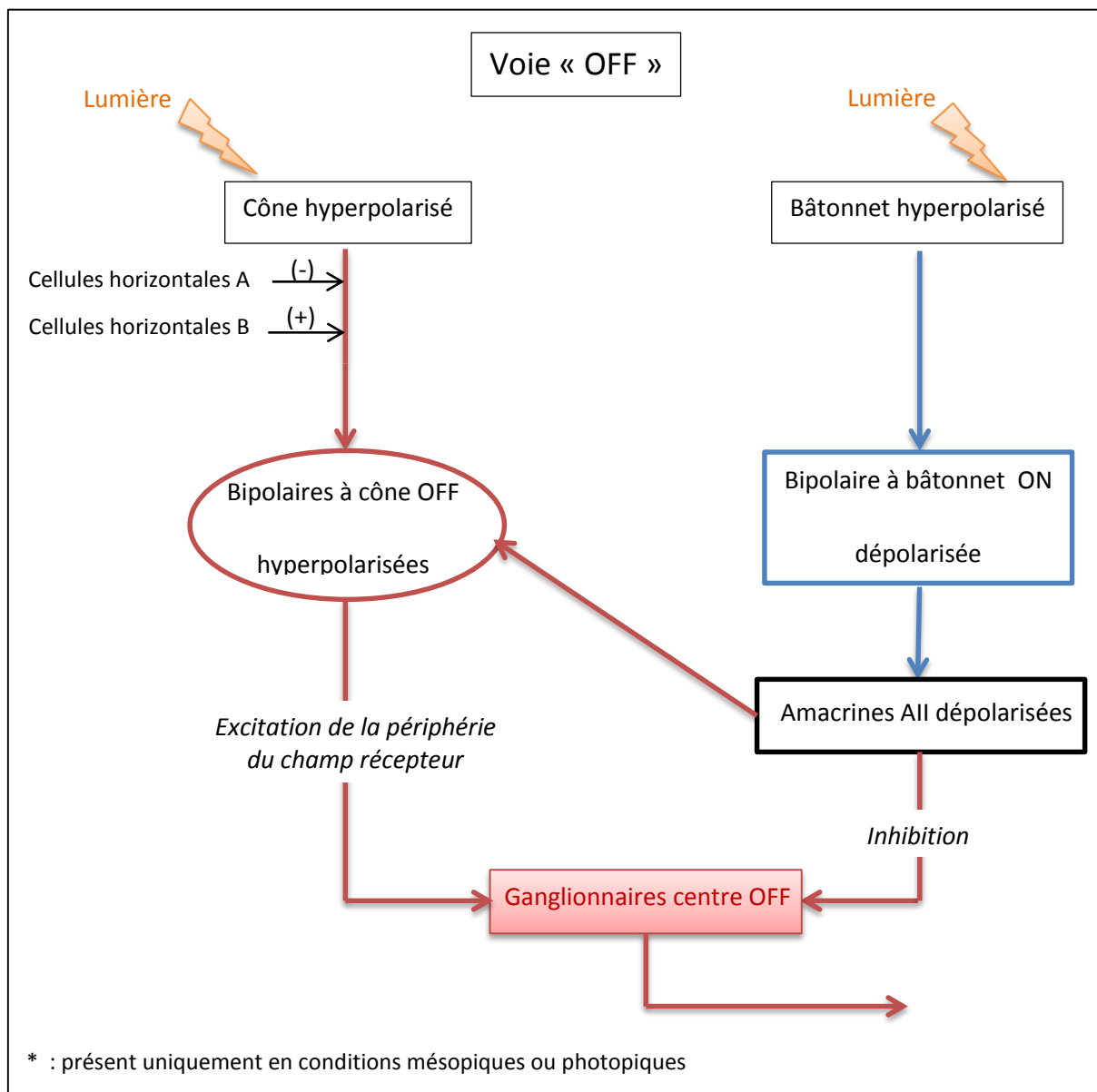


Figure 13 : Voie OFF des cônes et des bâtonnets

L'atteinte d'une voie ON ou OFF ou des deux voies est à l'origine de la CSNB. La CSNB de type I correspond à une absence de fonctionnement de la voie ON des cônes et des bâtonnets et celle de type II à un dysfonctionnement de la voie ON des cônes et des bâtonnets et de la voie OFF des cônes.

c. Notion de champ récepteur [149]

La notion de champ récepteur correspond à une notion uniquement fonctionnelle. Le champ récepteur d'une cellule correspond à l'ensemble de la surface rétinienne, qui une fois stimulée, entraîne une modification de l'activité de la cellule considérée.

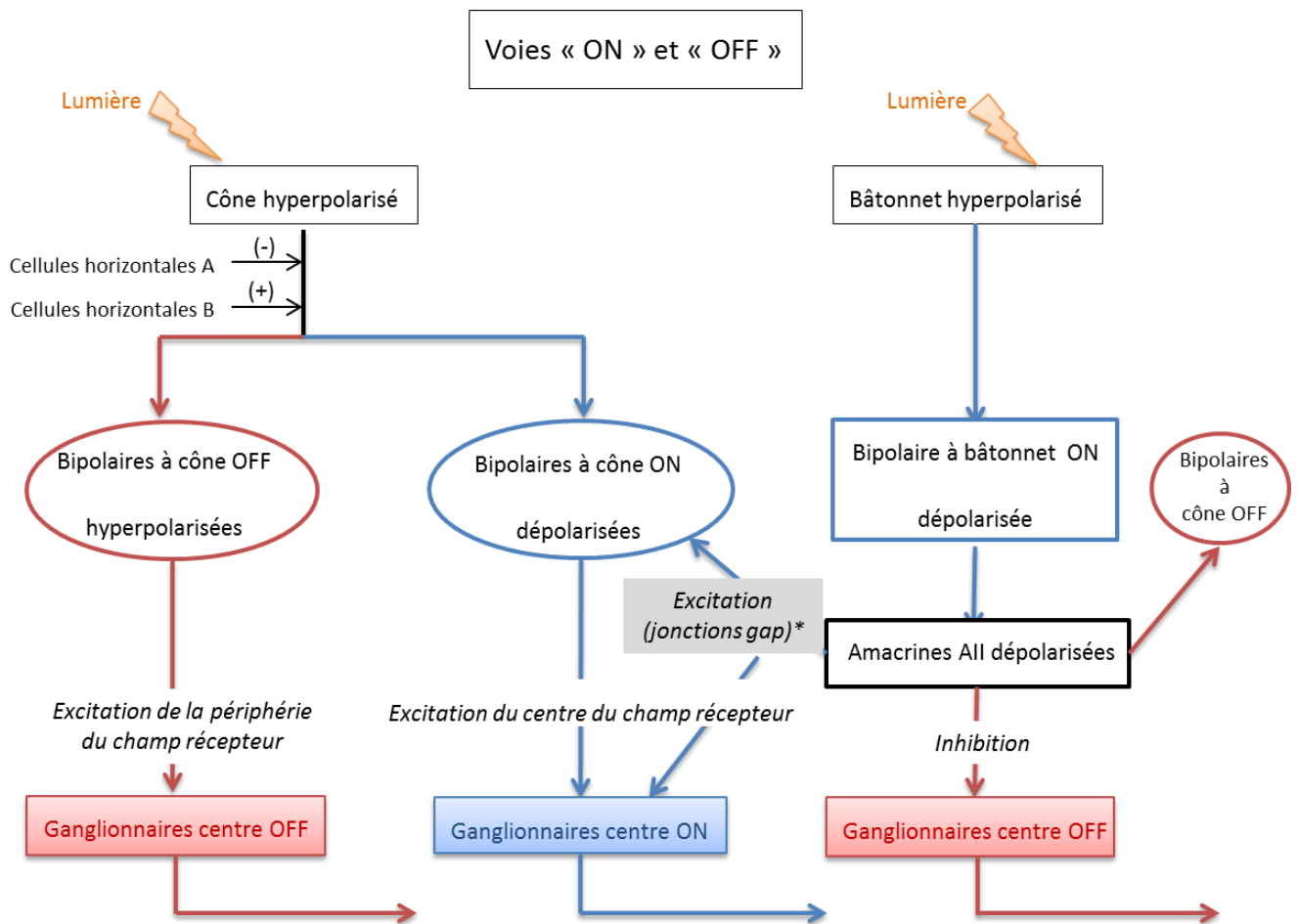
Le champ récepteur est formé de deux zones antagonistes, le centre et la périphérie. La stimulation de l'une annule la réponse de l'autre : si le champ récepteur est à centre excitateur « ON » la périphérie est alors inhibitrice « OFF », et vice versa [149].

Chaque cône est en relation avec deux types de cellules bipolaires : une bipolaire à cône ON et une bipolaire à cône OFF. Cependant, de par la présence de cellules horizontales, chaque couple ON/OFF de cellules bipolaires est en contact avec un grand nombre d'autres cônes. Les cellules horizontales de type B recrutent les cônes à proximité du couple de bipolaires : ils sont excités lorsque le cône initial est stimulé ; les cellules horizontales de type A recrutent les cônes plus éloignés : ils sont alors inhibés. A chaque couple de bipolaires correspond donc un champ récepteur constitué par l'ensemble des photorécepteurs connectés à ce couple de cellules [48].

Chaque cellule bipolaire d'un couple ON/OFF ayant son propre champ récepteur, il lui correspond un champ récepteur pour le couple ganglionnaire ON/OFF.

La fréquence des potentiels d'action des cellules ganglionnaires ON augmente lorsque le centre de leur champ récepteur est stimulé et que leur périphérie non. En revanche, la fréquence des potentiels d'action des cellules ganglionnaires OFF augmente lorsque la périphérie de leur champ récepteur est stimulée et que leur centre est inhibé : c'est l'inverse de la voie ON.

Le fonctionnement en parallèle des voies ON et OFF et l'organisation des cellules ganglionnaires en champ récepteur à antagonisme centre/périphérie, permet de coder rapidement les incréments et décréments de lumière répartis sur la rétine et ainsi de coder les contrastes lumineux et la fréquence spatiale de la stimulation [145]. Le contraste positif, associé à un incrément de lumière, est ainsi codé par la voie ON. Le contraste négatif, associé à un décrement de lumière, est codé par la voie OFF.



* : présent uniquement en conditions mésopiques ou photopiques

Figure 14 : Voies ON et OFF des cônes et des bâtonnets

D. Historique de la Cécité Nocturne Congénitale Stationnaire du début du dix-neuvième siècle à la fin du vingtième siècle.

La Cécité Nocturne Congénitale Stationnaire (CSNB) fut découverte en 1831 chez l'homme, et reconnue en tant que telle dans un rapport publié en 1838 par Florent Cunier. Ce n'est que plus de cent ans plus tard, en 1977, que l'affection fut diagnostiquée pour la première fois dans l'espèce équine, par Witzel, sur une pouliche Appaloosa. D'autres espèces furent suspectées d'être atteintes par cette affection et ainsi pressenties pour devenir elles aussi des modèles d'étude de la CSNB humaine : c'est le cas du chien Briard et de la souris mutante *pearl*, pour lesquels les découvertes qui se sont succédées au fil des années ont infirmé cette hypothèse. La souris mutante *nob* fut découverte en 1998 et sembla fournir un modèle solide pour la forme complète de la cécité nocturne congénitale stationnaire liée à l'X rencontrée chez l'homme, ce qui fut confirmé quelques années plus tard en 2003.

1. Découverte de la CSNB chez l'homme au dix-neuvième siècle et premières publications

La CSNB est une affection reconnue depuis 1838, date à laquelle le Docteur Florent Cunier, ophtalmologiste belge, publia un rapport intitulé « Histoire d'une héméralopie, héréditaire depuis deux siècles dans une famille de la commune de Vendémian, près Montpellier » [30].

Ce rapport retraça les sept générations d'une famille du sud de la France, atteintes d'une vision nocturne défailante mais ayant une vision parfaitement normale à tout autre point de vue [45].

HISTOIRE

D'UNE

HÉMÉRALOPIE HÉRÉDITAIRE

DEPUIS DEUX SIÈCLES

DANS UNE FAMILLE DE LA COMMUNE DE VENDÉMIAN, PRÈS MONTPELLIER ;

PAR

M. FLORENT CUNIER,

MÉDECIN MILITAIRE, MEMBRE CORRESPONDANT DE LA SOCIÉTÉ DE MÉDECINE DE GAND.

Extrait des Annales de la Société
de Médecine de Gand.



GAND,

CHEZ F. ET E. GYSELYNCK, IMPRIMEURS ET ÉDITEURS

DES ANNALES ET BULLETIN DE LA SOCIÉTÉ DE MÉDECINE DE GAND.



Figure 15 : Couverture du premier rapport évoquant la Cécité Nocturne Congénitale Stationnaire, publié par le Docteur Florent Cunier en 1838

En 1831, un jeune homme de 23 ans fut dispensé de service militaire à Montpellier par son médecin, en raison de son incapacité à voir la nuit. Ce jeune homme appartenait à une famille dont la plupart des membres étaient héméralopes. Florent Cunier se rendit alors dans son village d'origine, Vendémian, et en tira les conclusions suivantes :

Premièrement, c'est Jean Nougaret, qui s'est installé et a vécu à Vendémian dans la dernière partie du 17^{ème} siècle, qui est l'ancêtre commun des individus héméralopes du village. Ses trois enfants (une fille

et deux garçons) étaient tous trois héméralopes. Il y a donc une hérédité de la maladie du fait de sa transmission aux descendants.

Deuxièmement, pendant six générations, sur plus de 600 individus qui depuis deux siècles sont issus de Jean Nougaret, il n'y a pas un seul exemple d'enfant atteint issu de parents exempts d'héméralopie.

Troisièmement, l'héméralopie se transmet plus par les femmes que par les hommes.

Quatrièmement, mis à part la descendance de Nougaret, il n'existe à Vendémian et dans toute la région, aucun individu atteint. Florent Cunier note également que l'héméralopie est déjà présente chez les nourrissons. Il parle donc d'héméralopie congénitale et héréditaire.

La proportion d'héméralopes, parmi le nombre total d'individus à chaque génération, est allée en décroissant, de la moitié à la première génération au neuvième des individus à la sixième génération.

A l'examen oculaire, Florent Cunier ne rapporte pas d'anomalie à part une pupille sexangulaire chez le jeune homme militaire de 23 ans, et la présence d'une dilatation de la pupille excessive systématique chez tous les individus atteints.

En 1907, Nettleship publia une suite de la généalogie de Cunier et confirma ses découvertes [134]. Cette étude comprenait neuf générations, incluant 2121 personnes dont 135 étaient héméralopes, et a permis à Nettleship d'affirmer que cette cécité nocturne était réellement stationnaire et non de nature progressive. En Europe, cette forme de transmission autosomique dominante de la CSNB est appelée la « variété Nougaret ».

En parallèle en 1907, Oguchi décrivit une forme inhabituelle de CSNB caractérisée par une coloration particulière du fond d'œil. Cette CSNB avec anomalie du fond d'œil sera plus tard appelée Maladie d'Oguchi [30].

En 1910, une autre forme de CSNB avec anomalie du fond d'œil est découverte par Lauber : le *fundus albipunctatus*, associé à des taches blanches visibles au fond d'œil [105].

Schubert et Bornschein ont été les premiers en 1952 à étudier la CSNB par électrophysiologie [30], et à caractériser l'ERG obtenu sur les sujets atteints, qui est un « ERG négatif » [173].

Ils ont ainsi révélé l'absence d'onde b en ambiance scotopique, avec cependant une augmentation de la taille de l'onde a initiale durant l'adaptation à la pénombre.

En 1954, Riggs publia un article dans lequel il montra l'existence d'une autre sorte de réponse électrophysiologique associée avec la CSNB, avec un ERG où les ondes a et b étaient

proportionnellement réduites, et avec des amplitudes pouvant varier sensiblement [159]. Puis Armington et Schwab ont clairement montré que les deux types d'ERG existaient chez les patients atteints de la CSNB, et que par ailleurs, le mode de transmission chez ces deux catégories de patients était autosomique récessif, montrant ainsi que la réponse électrophysiologique n'était pas spécifique à un modèle héréditaire particulier [4].

En 1963, Babel [10] étudia les yeux d'un sujet membre d'une famille atteinte par la forme dominante de la CSNB et déjà étudiée par Latte en 1957 [104]. Mis à part une coloration un peu faible des segments externes des photorécepteurs, avec la coloration de MacManus (ou également appelée coloration par le PAS : Periodic Acid-Schiff), le reste de l'étude microscopique était normal.

Une série d'articles publiés par Carr et al. [31–34] permit d'élucider plus clairement les anomalies éventuelles pouvant exister dans cette maladie. En utilisant notamment la réflectométrie du fond d'œil dans le but d'étudier la cinétique des pigments visuels *in vivo* et l'électrorétinographie, les auteurs ont pu démontrer que les différentes formes de CSNB étaient probablement dues à un défaut de transmission nerveuse et non dues à des anomalies du métabolisme de la rhodopsine.

En 1974, Carr exposa dans son article « Congenital stationary night blindness », publié dans *Transactions of the American Ophthalmological Society*, que la CSNB pouvait désormais être classifiée comme suit [30]:

- CSNB à fond d'œil normal : forme autosomique dominante, autosomique récessive ou récessive liée au sexe.
- CSNB avec anomalie du fond d'œil : maladie d'Oguchi et *fundus albipunctatus*.

2. Découverte de la CSNB chez le cheval et poursuite de l'approfondissement des connaissances de la CSNB chez l'homme

C'est trois ans plus tard, en juin 1977, que Witzel publia un article évoquant pour la première fois l'ENB, l'Equine Night Blindness, ou la Cécité Nocturne Equine [194].

L'ENB a été évaluée sur une pouliche Appaloosa âgée d'un mois. Les tests cliniques ont révélé une cécité nocturne totale et une vision normale de jour, avec un tracé de l'ERG similaire à celui obtenu pour la CSNB humaine.

Après consultation de dix vétérinaires dans dix Collèges différents, il apparut que cette perte de la vision scotopique était rare : vingt-quatre cas d'ENB chez des chevaux Appaloosa et un cas dans une race mixte ont été rapportés.

Le propriétaire de la pouliche évaluée rapportait qu'elle se blessait régulièrement, systématiquement pendant la nuit, et qu'il avait remarqué l'héméralopie apparente à deux semaines d'âge, notamment par le fait que la pouliche marchait directement en direction d'une source de lumière lorsqu'elle se trouvait dans un milieu sombre. Un traitement de supplémentation en vitamine A avait été mis en place sans donner aucun résultat.

Un examen clinique a été réalisé à un et six mois : pour les deux yeux, le fond d'œil était normal, ainsi que le réflexe photomoteur, et cela sans évolution.

La pouliche a également été soumise à un ERG, à l'âge de un, six et neuf mois. Les résultats obtenus, globalement identiques à ceux obtenus chez les patients humains atteints de CSNB, sont rapportés ci-dessous :

- après adaptation à la lumière: l'amplitude globale du tracé est plus faible que chez le poulain témoin mais d'allure normale.
- après adaptation à l'obscurité : l'onde b est absente, l'ERG obtenu est un « ERG négatif », avec cependant une évolution du tracé dans le sens d'une adaptation à l'obscurité. Par ailleurs, le temps de culmination de l'onde b et l'amplitude du tracé augmentent avec l'âge : de 25%, entre un et neuf mois.

En novembre 1977, l'ENB fut diagnostiquée à nouveau par Witzel chez deux membres d'une fratrie de trois chevaux, provenant d'une famille d'Appaloosas [195].

Depuis la première publication de juin 1977, Witzel recensa une augmentation du nombre de cas confirmés de cécité nocturne équine dans tout le territoire américain. La vision de jour apparaissait normale dans la plupart des cas sauf pour deux chevaux pour lesquels elle semblait altérée.

L'étude a été réalisée sur les deux parents et la fratrie (une sœur et deux frères), tous les cinq Appaloosas de robe bleu rouan. Les deux parents et la sœur ne présentaient pas d'historique de déficit visuel, ni de lésion oculaire à l'examen oculaire direct et indirect. Les deux frères en revanche souffraient d'une mauvaise vision selon les dires de leur propriétaire : heurts contre des objets ou encore nécessité de conduire le premier frère vers la nourriture la nuit au pré. L'examen oculaire n'a pas révélé de lésion oculaire pour aucun des deux frères, et n'a pas présenté d'évolution durant les trois années qui ont suivi. Le deuxième frère présentait cependant une réponse négative à la menace en direction dorsale et des mouvements d'yeux non coordonnés.

Lors d'une évaluation clinique dans leur environnement et à la pénombre, les deux frères ont effectivement heurté des objets sur le parcours sur lequel ils ont été conduits, alors que leur mère et leur sœur ont su éviter les obstacles sans difficulté.

Une étude électrorétinographique a ensuite été menée :

- En ambiance lumineuse photopique : les amplitudes de l'onde b du cheval témoin et de la sœur étaient similaires, celles de la mère et du premier frère étaient diminuées de 50% (hors il est admis qu'une diminution de 50% indique un déficit visuel [195] et celle du deuxième frère était diminuée de 75%.

- En ambiance lumineuse scotopique : il n'y a pas eu de déficit visuel scotopique détecté chez la mère et la sœur de par l'étude de la morphologie du tracé de l'ERG, mais l'amplitude globale faible pourrait indiquer un « portage » de la maladie. L'auteur envisage alors la possibilité que la maladie soit récessive, liée au sexe, et que l'anomalie soit portée par le chromosome X.

Les deux frères ont présenté un « ERG négatif » caractéristique de la CSNB de type Schubert et Bornschein, avec un fond d'œil normal.

Les observations cliniques ont donc pu être corrélées avec les résultats de l'ERG : les deux frères ont été diagnostiqués atteints d'ENB cliniquement et électrophysiologiquement. La cécité nocturne était accompagnée d'un déficit visuel photopique clinique qui s'est résolu à l'âge de trois ans pour le premier, et qui est resté persistant pour le deuxième.

L'auteur évoqua la probabilité que le déficit visuel soit dû à une anomalie dans la transmission nerveuse, se produisant au sein du segment interne des photorécepteurs ou au sein des cellules bipolaires, comme le supposèrent avant lui Carr et ses collaborateurs dans leurs écrits sur la CSNB.

L'histoire clinique de cette famille indiquait donc une cécité nocturne congénitale héréditaire apparente ainsi que des déficits visuels photopiques qui n'avaient pas été observés lors du premier rapport sur l'ENB. L'étude des fonds d'œil n'a pas révélé d'anomalie sur les cas d'ENB observés jusqu'alors. L'ENB diagnostiquée chez l'Appaloosa apparaissait similaire à la CSNB chez l'homme, dont les principales caractéristiques étaient : l'hérédité, la normalité du fond d'œil à l'examen ophtalmoscopique, le mode de transmission autosomique dominant, autosomique récessif ou récessif lié au sexe [30].

Un an plus tard, en 1978, Witzel publia un troisième rapport concernant six chevaux Appaloosa dont cinq avaient déjà été étudiés dans les précédents rapports, et le sixième un hongre de dix ans,

cliniquement héméralope [193]. Une jument témoin de neuf ans fut également soumise aux différents tests, en parallèle.

Pour l'ensemble des chevaux étudiés sauf le témoin :

- En ambiance photopique : la morphologie globale du tracé était similaire au cheval témoin mais l'amplitude de l'onde b était plus faible et le temps de culmination plus long que la normale.
- En ambiance scotopique : l'ERG était négatif, avec une onde a négative et une onde b absente, suivi par une onde c normale. L'amplitude globale de l'ERG augmenta en amplitude au cours de l'adaptation à l'obscurité pour être maximale après trente minutes d'adaptation à l'obscurité. Ces caractéristiques étaient déjà présentes chez la pouliche âgée d'un mois et toujours présentes durant les deux ans qui ont suivi l'étude.

Une étude histologique de l'œil gauche du hongre de dix ans, ainsi que l'œil d'un cheval témoin de même âge a été menée par Witzel et restituée dans ce même rapport. Des sections ont été réalisées pour l'examen au microscope optique, du disque optique à l'*ora ciliaris retinae* dorsale, ventrale, nasale et temporale, ainsi que des sections de la rétine superonasale et temporale et inferonasale et temporale. Certaines zones ont été ensuite examinées par microscopie électronique. Dans les deux cas, l'étude histologique n'a révélé aucune anomalie structurale.

Une quantification préliminaire du nombre de terminaisons synaptiques de la couche plexiforme interne a été également réalisée par micrométrie, mais n'a pas mis en évidence de différence entre les chevaux héméralopes et le témoin.

Les études de l'ERG de ces chevaux Appaloosa héméralopes ont montré des anomalies lors de stimulations de niveau lumineux scotopique similaires à celles rencontrées chez les humains atteints de CSNB de type de Schubert-Bornschein, et des anomalies lors de stimulations de niveau lumineux photopique correspondant à celles enregistrées chez les sujets étudiés par Krill et ses collaborateurs dans « Photopic abnormalities in congenital stationary night blindness » [98].

En plus des caractéristiques électrorétinographiques, Witzel a mis en évidence quatre autres caractéristiques fondamentales de l'ENB : l'affection est congénitale : sa détectabilité est précoce (à l'âge d'un mois pour la pouliche étudiée dans le premier rapport), héréditaire (cas de la fratrie), stationnaire (de par l'absence d'évolution chez les chevaux observés durant deux années consécutives et la similitude des réponses entre les chevaux jeunes (un mois) et plus âgés (dix ans)), et avec une prédisposition évidente chez l'Appaloosa.

Witzel et ses collaborateurs définirent ainsi l'ENB étudiée comme étant de la CNSB, ce qui plaça le cheval, et plus précisément l'Appaloosa, comme modèle animal pour cette affection jusqu'alors exclusivement diagnostiquée chez l'homme.

Sur la base des résultats obtenus pour la CSNB de type Schubert-Bornschein, Witzel émit l'hypothèse que les bâtonnets fonctionnaient normalement chez les chevaux atteints de CSNB, de par la présence d'une onde c scotopique normale et d'une onde a scotopique qui augmentait en amplitude durant l'adaptation à l'obscurité [193].

Pour identifier où se trouvait l'anomalie de la CSNB chez le cheval, il apparaissait alors nécessaire de cibler les futures recherches vers la caractérisation des neurotransmetteurs normalement présents au sein des terminaisons synaptiques et/ou de formuler un schéma précis du réseau des synapses au sein de la couche plexiforme externe et interne de la rétine des équidés.

La même année, Vaghefi et ses collaborateurs publièrent un nouveau rapport clinico-pathologique d'œil de patient atteint par la CSNB, le troisième après Babel en 1963 et Witzel chez le cheval en 1978. Ils étudièrent l'œil hypermétrope d'un patient atteint de CSNB, qui s'est révélé avoir un aspect et une proportion de bâtonnets et de cônes normaux [184].

Ce fut seulement en 1986 qu'un quatrième rapport clinico-pathologique fut publié chez l'homme. Watanabe et ses collaborateurs étudièrent l'œil gauche préalablement énucléé d'un patient présentant un glaucome et une probable CSNB [190]. L'œil droit avait un ERG négatif, mais l'œil gauche n'avait qu'une onde b inférieure à la normale en condition scotopique. Les auteurs é mirent alors l'hypothèse que bien que l'œil gauche devait probablement avoir un ERG négatif auparavant, la perte de la fonction inhibitrice des fibres centrales du nerf optique résultant de la présence de longue date d'un glaucome, aurait permis un retour à un ERG positif inférieur à la normale. L'examen histologique de cet œil gauche révéla en revanche une perte marquée de cellules ganglionnaires, sans anomalie des autres couches de la rétine. L'examen au microscope électronique mit en évidence une disposition normale des disques du segment externe des bâtonnets.

Cette même année, Miyake et ses collaborateurs subdivisèrent la CSNB de type Schubert-Bornschein en CSNB complète, caractérisée par une perte complète de la fonction des bâtonnets, et en CSNB incomplète, où il persiste une fonction résiduelle des bâtonnets [118].

3. Découverte d'une cécité nocturne dans l'espèce canine

a. Etude chez le chien Briard

C'est en 1983, que Riis et Aguirre évoquèrent pour la première fois dans « The Briard Problem » [160], l'existence chez certains chiens Briard d'une forme de cécité nocturne.

Neuf ans plus tard, en 1989, Kristina Narfström et son équipe qualifièrent cette affection comme étant de la CSNB dans l'article « The Briard dog: a new animal model of congenital stationary night blindness » publié dans le « *British Journal of Ophthalmology* » [132].

Narfström étudia une portée de neuf chiots Briard en Suède. Sur les neuf, cinq étaient héméralopes. L'auteur présenta alors le Briard comme "un modèle valable de la CSNB humaine ».

Elle décrivit certaines caractéristiques cliniques de l'affection chez ces chiens et compara les résultats avec ceux obtenus chez les humains atteints de CSNB et plus particulièrement à quatre d'entre eux.

La portée était donc constituée de neuf chiots âgés de dix mois, et leurs parents ont été également intégrés dans l'étude. Ils étaient en bonne santé depuis leur naissance mis à part le déficit visuel scotopique apparent qui paraissait être stationnaire depuis lors. En effet les chiots affectés semblaient avoir besoin d'être en pleine lumière pour voir correctement. L'examen clinique et oculaire n'a pas révélé d'anomalie, avec la présence d'un fond d'œil ophtalmoscopiquement normal. Seul le test comportemental d'évaluation de la fonction visuelle s'est révélé anormal. Pour les cinq chiots suspectés héméralopes, la traversée d'un parcours jonché d'obstacles n'a été réalisée sans heurts qu'en lumière vive.

L'ERG des chiots affectés en ambiance scotopique était quasi négatif alors qu'il était enregistrable mais inférieur à la normale en ambiance photopique, ce qui correspondait à un ERG de type Riggs. L'ERG des autres chiots et des parents était normal.

Les quatre patients soumis à l'étude avaient entre six et douze ans et présentaient une anamnèse d'héméralopie. La seule anomalie détectée à l'examen oculaire fut le résultat de l'ERG qui était négatif en ambiance scotopique.

A la suite de cette étude, il était impossible de déterminer avec certitude la transmission génétique de l'anomalie car une seule portée a été étudiée. Les deux parents étaient sains ce qui exclut une hérédité dominante de l'anomalie. Enfin, mâles et femelles étant affectés, l'hérédité liée au sexe

a pu être éliminée et le mode de transmission semblait autosomique récessif [132]. D'autre part, les chiots affectés semblaient l'être depuis leur naissance, et cela sans évolution de la maladie.

Les similarités identifiées entre la cécité nocturne affectant ces chiens Briard et la CSNB humaine étaient donc : la nature congénitale et vraisemblablement stationnaire de la maladie, le fond d'œil ophtalmoscopiquement normal et la réponse enregistrable mais réduite de l'ERG en ambiance photopique. Cependant l'ERG en ambiance scotopique demeurait légèrement différent entre l'homme et ces chiens. L'ERG présentait des ondes a et b très réduites chez ces derniers (ERG de type Riggs) alors qu'il était négatif chez les quatre patients de l'étude (ERG de type Schubert-Bornschein).

En 1989 également, Riis et Siakotos étudièrent une souche américaine de chiens Briard atteints par la cécité nocturne congénitale. Des dommages au sein des photorécepteurs, ainsi que des inclusions lipidiques dans l'épithélium pigmentaire étaient visibles aux microscopes optique et électronique. Leur profil plasmatique était modifié également [161].

Les travaux de Narfström mettaient donc en évidence que des chiens Briard suédois étaient atteints de CSNB, affection qui présentait des similarités avec la CSNB de type Riggs chez l'homme. Cependant des études fonctionnelles et structurales plus approfondies publiées trois ans plus tard ont montré des changements au sein de l'épithélium pigmentaire de la rétine ainsi qu'au sein des photorécepteurs.

La descendance d'un frère et une sœur de la première génération de chiens Briard atteints de cécité nocturne a montré en effet une aggravation marquée de la maladie, avec une diminution de la vision de jour, en plus de l'héméralopie [135]. L'ERG de cette descendance montra une absence d'onde a et b en ambiance scotopique, une réponse « flicker » photopique réduite en amplitude, et une absence d'onde c. Ces résultats pourraient indiquer respectivement un fonctionnement des bâtonnets compromis et retardé, un fonctionnement des cônes mieux préservé et une altération de l'activité de l'épithélium pigmentaire chez ces chiots de deuxième génération [135].

Une étude ultrastructurale a été réalisée sur quatre de ces chiots à l'âge de 4 mois au sein de la zone centrale, de la zone tapétale et de la périphérie supérieure et inférieure de la rétine [199]. L'épithélium pigmentaire présentait de larges inclusions, de nature lipidique en apparence, et ce principalement dans les régions du centre et du tapis de la rétine. De petites inclusions lysosomales étaient également dispersées dans le cytoplasme des cellules de l'épithélium pigmentaire, dans toutes les zones examinées. Quarante à cinquante pour cent des segments externes des bâtonnets de la région de la zone du tapis ont montré une désorientation des disques membranaires. Aucune anomalie structurale n'a été trouvée dans les segments internes des bâtonnets. Les cônes ont été mieux préservés et la rétine interne semblait normale. Il semblait alors que ces chiens Briard, de par les changements

structurels des segments externes des bâtonnets ajoutés aux inclusions dans l'épithélium pigmentaire, présentaient une épithéliopathie pigmentaire et une rétinopathie morphologiquement différente de la cécité nocturne congénitale stationnaire [199].

Des changements progressifs ont été ensuite décrits par microscopies optique et électronique [197]. Sept yeux ont été examinés : ceux d'un chien de sept ans de la première génération, atteint de cécité nocturne congénitale, et ceux de chiots de la deuxième génération, présentant des troubles de la vision photopique à des degrés divers.

Une désorientation des disques membranaires du segment externe des bâtonnets a été observée chez le chiot de cinq semaines. De larges inclusions ont été trouvées dans l'épithélium pigmentaire chez le chiot de trois mois et demi d'âge. Une dégénérescence des bâtonnets fut apparente à l'âge de sept mois et de manière plus marquée au sein de la périphérie de la rétine. Les cônes ont été mieux préservés. Le chien de sept ans montra une diminution du nombre de photorécepteurs dans les zones centrales et tapétales, une dégénérescence presque complète des photorécepteurs en périphérie ainsi que des altérations sévères de la rétine interne, au sein de la périphérie du fond d'œil. Il sembla donc que ces chiens Briard souffraient d'une dégénérescence rétinienne lente et progressive.

Ces découvertes, ajoutées aux observations faites par Wrigstad, dans sa thèse universitaire «Hereditary dystrophy of the retina and the retinal pigment epithelium in a strain of Briard dogs: a clinical, morphological and electroretinographic study » [198], dans laquelle il décrit la maladie du Briard dans quatre publications scientifiques et vint à la conclusion que l'affection présentait des similarités avec l'amaurose congénitale de Leber, ont conduit à renommer l'affection du Briard en dystrophie rétinienne au lieu de CSNB.

Des études supplémentaires sur quinze chiens affectés de la colonie de Narfström ont montré des altérations de leur fond d'œil dans leur jeune et moyen âge. L'auteur rapporte que ces chiens montraient de subtils changements de coloration du fond d'œil, ce dernier passant d'un tapis éclatant jaune-vert ou orange à un tapis à l'aspect délavé, et ceci souvent accompagné d'une atténuation généralisée de la vascularisation. Ces changements de coloration chez certains chiens se poursuivaient par l'apparition de zones blanchâtres qui pouvaient évoluer jusqu'à devenir des tâches jaunâtres diffusant du centre vers la périphérie de la rétine avec le temps [131].

Deux chiens de l'étude ont de plus montré une évolution du déficit visuel nocturne en une cécité totale. (Narström, *unpublished observation*, cité dans [131]).

Ces résultats confirmèrent que l'héméralopie affectant le Briard n'était pas stationnaire.

En 1997, le gène défectueux pour l'amaurose de Leber a été découvert par Gu, Thompson, Srikumari et al. [75] et s'est révélé être le gène *RPE65*. En 1998, les travaux de Aguirre [2] ont mis en évidence que le gène *RPE65* était le gène muté chez les chiens Briard suédois atteints de dystrophie rétinienne, et chez les chiens de la même race originaire des États-Unis et d'autres pays atteints de cécité nocturne congénitale. Cela confirma l'identité moléculaire des deux troubles et leur analogie avec l'amaurose de Leber chez l'homme.

b. Etude chez le Colley

Une description de CSNB a été faite de façon isolée en 1991 par Pickett, chez une autre race de chien : le Colley [146].

Le Colley étudié était un mâle castré de six ans, présenté pour cécité nocturne non progressive depuis plus de cinq ans. Le père de ce Colley ne présentait pas d'anomalie ophtalmique et sa mère était atteinte par le syndrome de l'anomalie de l'œil du Colley (CEA) et présentait ainsi une hypoplasie choroïdienne. Le Colley étudié fut diagnostiqué lui aussi porteur d'une hypoplasie choroïdienne à l'âge de six semaines.

Au cours de l'étude, il ne présenta pas d'anomalie à l'examen oculaire. A l'examen clinique, il présenta un déficit visuel dans la pénombre comparé aux chiens normaux. L'ERG était similaire à celui obtenu pour la CSNB de type Schubert-Bornschein chez l'homme et l'Appaloosa.

Dans de nombreuses races canines dont le Colley, il existe une affection héréditaire nommée atrophie rétinienne progressive, dont l'observation clinique initiale est une cécité nocturne (qui est due à une dégénérescence initiale des bâtonnets), mais ces animaux deviennent totalement aveugles du fait de la dégénérescence de tous les photorécepteurs et de toutes les couches de la neurorétine. Chez le colley la cécité complète est présente avant l'âge d'un an normalement, or ici, le déficit visuel était présent uniquement à l'obscurité, et le Colley n'a pas manifesté de perte progressive de la vision avec le temps.

L'évaluation histopathologique de la rétine au microscope optique montra en revanche des anomalies mineures, et la microscopie électronique révéla une hypocellularité et une diminution du nombre de noyaux cellulaires des différentes cellules de la couche nucléaire interne, en particulier pour les cellules bipolaires. Ces modifications ultrastructurales pourraient, d'après l'auteur, être à l'origine de l'absence d'onde b sur l'ERG de cet animal et de son déficit visuel clinique.

Ce cas étant isolé, aucune observation sur une possibilité de transmission de l'affection n'a été faite.

4. Découverte d'une cécité nocturne chez la souris mutante *pearl* et la souris mutante *nob*

a. Etude chez la souris mutante *pearl*

Différents articles, publiés successivement par Balkema et Pinto en 1981, 1983 et 1985, évoquèrent la possibilité d'utiliser le phénotype de la souris mutante *pearl*, comme un modèle d'étude de la cécité nocturne congénitale stationnaire humaine. En 1981, Balkema mis en évidence que la rétine de ces souris présentait une sensibilité réduite à la lumière en milieu scotopique [11, 12].

Il étudia également les tracés de l'ERG chez ces souris, et il a été révélé que les ondes a et b étaient normales. La microscopie optique mit en évidence la présence de photorécepteurs normaux, mais des modifications ultrastructurales ont été trouvées au sein de la lame basale de l'épithélium pigmentaire rétinien et de ses mélanosomes [192], et dans les lamelles synaptiques des sphérules des bâtonnets [191], ce qui différait donc de l'ultrastructure rétinienne intacte retrouvée chez les patients atteints de CSNB.

b. Etude chez la souris mutante *nob*

Pardue, en 1998, publia un premier rapport concernant la souris *nob* et la CSNB. Comme son nom l'indiquait, la souris *nob* (no b-wave) ne présentait pas d'onde b sur le tracé électrorétinographique, alors que l'onde a était normale. Au microscope optique, la structure de la rétine semblait normale. Par ailleurs, le modèle d'hérédité du caractère *nob* fut défini en reproduisant des souris *nob* avec des souris normales et il fut alors mis en évidence que la transmission du caractère était liée à l'X [141].

Ces souris ont donc été pressenties pour devenir un modèle d'étude de la CSNB complète liée à l'X, et ainsi donner une opportunité aux scientifiques de définir les mécanismes physiopathologiques sous-jacents à l'affection.

E. Etude clinique de la Cécité Nocturne Congénitale Stationnaire chez le cheval

1. Epidémiologie

a. Prédispositions raciales

i. Le complexe léopard : définition et classification

L'ensemble des robes se rapportant au complexe léopard chez le cheval, correspond aux robes blanches tachetées caractéristiques des races Appaloosa, Poneys des Amériques, Poneys British Spotted et Knabstrupper. Ces types de robe sont appelés « complexes » car ils sont génétiquement liés, bien que lorsqu'ils sont poussés à leur extrême expression, il est difficile de trouver le lien entre ces phénotypes par un simple examen visuel.

Ces types de robe caractérisent la race Appaloosa, Poney des Amériques, Poney British Spotted et Knabstrupper. Ils surviennent aussi communément chez le cheval miniature, le Mustang espagnol, le Noriker, le South German Coldblood, le Tinker et chez quelques races asiatiques telles que les poneys de Tannou-Touva, de Mongolie et le Karabair. Chez ces races, la robe tachetée est certes reconnue par le registre de la race, mais seulement comme une robe autorisée parmi de nombreuses autres. Le complexe persiste aussi avec une faible fréquence allélique chez le Quarter Horse Américain, le poney Connemara et le poney Welsh [176].

Le complexe tacheté léopard inclut plusieurs types de robe, mais tous ont la même base génétique. Le complexe porte le nom de la robe léopard, qui est la plus distinctive. Le complexe léopard peut être décomposé en robes (de la plus claire à la plus foncée) :

- Few spot leopard : corps en grande partie blanc avec peu voire pas de taches.
- Leopard : corps blanc sur lequel de nombreuses taches pigmentées ovales ou rondes sont dispersées.
- Snowcap blanket : corps pigmenté avec une zone blanche sur la croupe et les hanches avec peu ou pas de taches, dont les bords peuvent être nets, mouchetés ou rouan.
- Spotted blanket : corps pigmenté avec une zone blanche sur la croupe et les hanches avec des taches pigmentées.

- Varnish roan (marble) : robe évoluant avec l'âge et correspondant à un mélange de poils blancs et de poils colorés, avec les zones osseuses plus foncées que le reste du corps.
- Snowflake : corps pigmenté, parsemé de petites taches blanches donnant un aspect floconné à la robe.
- Frosted : corps pigmenté avec des poils blancs dispersés sur le pelage
- Speckled : corps pigmenté, avec de multiples petites taches blanches sur le pelage donnant un aspect moucheté à la robe.
- Mottled : robe correspondant à une expression minimale du complexe léopard. Elle se manifeste uniquement par de petits points sur la peau de l'anus, des parties génitales, de la bouche et des paupières, donnant l'aspect d'une peau marbrée. Sur une peau rose, les points sont pigmentés alors que sur une peau pigmentée, les points sont roses ou blancs. La sclère de l'œil est aussi fréquemment blanche.



Few spot leopard



Leopard



Snowcap blanket



Spotted blanket



Varnish roan

Figure 16 : Photographies d'Appaloosas, présentant des robes caractéristiques de la race (sources personnelles)

Il est courant que les chevaux expriment une combinaison de plusieurs de ces types de robe.

Les robes unies chez le cheval Appaloosa sont appelées *Solid color*, et correspondent au génotype sauvage.

Les différents types de robe du complexe léopard peuvent varier au cours de la vie du cheval. En règle générale, les types blanket et leopard sont présents à la naissance, alors que les types varnish roan, snowflake et speckled se développent après [176].

La présence de sabots striés, d'une sclère blanche et d'une peau marbrée constitue trois critères caractérisant la grande majorité des chevaux avec le complexe léopard [176].

ii. Le complexe léopard : contrôle génétique

Les robes tachetées du complexe léopard sont dues à un allèle dominant « *leopard* » ou « *Lp* », qui se transmet comme un caractère dominant incomplet. Ils sont également soumis à des gènes modificateurs qui déterminent l'étendue du pelage blanc au sein des différents types [17, 176].

Les chevaux homozygotes ont tendance à avoir plus de blanc sur leur pelage que les chevaux hétérozygotes, et sont presque entièrement dépourvus de taches pigmentées : cela correspond aux types snowcap blanket et fewspot leopard. L'aspect roan se manifeste chez les homozygotes et les hétérozygotes. Cependant, l'unique utilisation du type de robe pour prédire le génotype a des limites, car certaines robes évoluent avec l'âge du cheval. L'homozygotie ou l'hétérozygotie pour le gène leopard se détermine le mieux pour les chevaux qui présentent une robe avec suffisamment de pelage blanc à la naissance, afin de différencier les tachetés des peu tachetés. Les chevaux avec peu ou pas de blanc à la naissance ne peuvent pas être génétiquement classifiés par le phénotype [168].

iii. Association entre la CSNB de l'Appaloosa et le complexe léopard

La CSNB est directement associée à l'homozygotie pour le gène leopard chez les chevaux Appaloosa [168]. Cette association fut suggérée en premier par le docteur Sponenberg en 2003 [176] qui remarqua que de nombreux Appaloosas homozygotes étaient héméralopes, puis elle fut démontrée dans les travaux de Sandmeyer en 2007 [168]. Cette dernière étudia trois groupes de dix chevaux Appaloosa classés d'après leur type de robe, évocateur de leur génotype LpLp (homozygote), Lplp (hétérozygote) et lplp (type sauvage). Il s'est avéré que la CSNB était présente chez un tiers des chevaux

étudiés, ceux appartenant au groupe des homozygotes LpLp, prouvant ainsi qu'il y avait une association significative entre la CSNB et l'héritage des deux allèles Lp [168].

Le séquençage du génome équin a permis de localiser le gène leopard sur le chromosome 1 (ECA1 : Equus caballus chromosome 1), entre les marqueurs microsatellites ASB08 et 1CA43 [181].

iv. Description de la CSNB chez d'autres races que l'Appaloosa

Le complexe léopard se manifeste chez d'autres races que l'Appaloosa. Il est également présent chez le Poney des Amériques, le poney British Spotted et le Knabstrupper, dont la robe tachetée est caractéristique de la race. En revanche, chez le cheval miniature, le Mustang espagnol, le Noriker, le South German Coldblood, le Tinker et chez quelques races asiatiques telles que les poneys de Tannou-Touva, de Mongolie et le Karabair, la robe tachetée est reconnue par le registre de la race, mais seulement comme une robe parmi d'autres. Le complexe persiste avec une faible fréquence allélique chez le Quarter Horse Américain, le poney Connemara et le poney Welsh [176].

La CSNB a été largement décrite chez le cheval Appaloosa depuis 1977. Dans les années 1990, la littérature rapporte de manière anecdotique que l'affection a également été constatée chez le Quarter Horse Américain [66], le Pur-Sang Anglais, le Trotteur Américain et le Paso-Fino [151].

Trois publications scientifiques récentes ont mis en évidence la présence de la CSNB chez :

- des chevaux présentant le complexe léopard mais n'appartenant pas à la race Appaloosa : le cheval miniature [167] et le Knabstrupper [85].
- deux chevaux ne présentant pas le complexe léopard : un Pur-Sang Anglais et un Paso-Fino [137].

Si les deux chevaux Pur-Sang Anglais et Paso-Fino étudiés dans le rapport de Nunnery représentent des cas isolés, il n'en est pas de même pour le cheval miniature et le Knabstrupper.

Le cheval miniature se caractérise par sa taille au garrot, qui est en général inférieure à quatre-vingt-six ou quatre-vingt-seize centimètres au garrot selon le registre de race. Les chevaux miniatures ont été développés à partir de multiples races de poneys et chevaux. Plus précisément, les chevaux miniatures présentant le complexe léopard sont les descendants de trois principales races sources : les chevaux espagnols blancs tachetés, le Knabstrupper, ainsi que le poney British Spotted [167].

L'étude effectuée chez le cheval miniature révèle que, sur la base du génotype et des résultats électrorétinographiques, la race est affectée par la CSNB en association avec l'homozygotie pour le gène léopard, comme chez le cheval Appaloosa [167].

Le Knabstrupper est un cheval danois, et la robe blanche tachetée est caractéristique, mais non exclusive, de la race. La triade caractéristique du complexe léopard qui est la présence de sabots striés, d'une sclère blanche et d'une peau marbrée, est présente dans cette race [93].

En 2007, vingt cas de chevaux Knabstrupper ayant un comportement inhabituel la nuit ont été répertoriés au Danemark. Trois de ces cas ont subi un examen oculaire complet et deux se sont révélés être atteints de CSNB. Cependant les deux chevaux en question étaient respectivement de robe « solid white » c'est à dire unie blanche, et léopard, donc vraisemblablement hétérozygotes pour le gène léopard.

La CSNB diagnostiquée chez les chevaux Pur-Sang Anglais, Paso-Fino et chez les deux Knabstrupper n'est donc pas associée au complexe léopard et une autre anomalie génétique que celle révélée chez le cheval Appaloosa et chez le cheval miniature pourrait en être la cause.

b. Prévalence de la CSNB en France

La CSNB n'a été décrite en France qu'une seule fois par le Docteur Chaudieu en 2008, chez une jument Appaloosa de trois ans [38]. Cependant, selon les données SIRE des Haras Nationaux au 18 juillet 2013, 92 élevages de chevaux Appaloosa sont recensés en 2012 en France. Plus précisément, en 2012, 78 poulains ont été enregistrés, 158 juments ont été saillies pour produire de l'Appaloosa et 68 étalons Appaloosa étaient en activité.

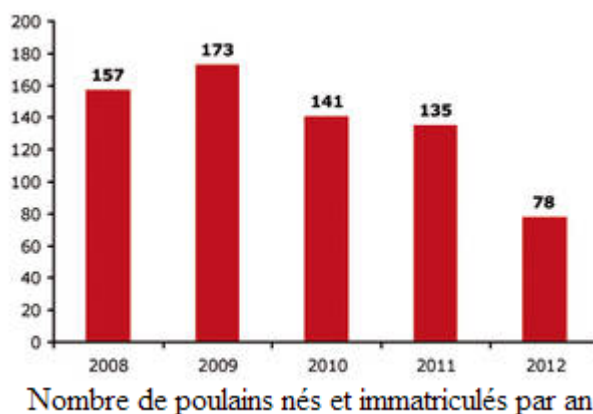


Figure 17 : Nombre de poulains Appaloosa nés et immatriculés en France par an, entre 2008 et 2012

Aucune donnée ne permet à l'heure actuelle d'évaluer la prévalence des individus homozygotes pour le gène léopard dans la population de chevaux Appaloosa en France, mais il est fortement probable que l'affection soit sous-évaluée sur le territoire.

Par ailleurs en 2010, un élevage de Poney des Amériques a vu le jour en France. Une convention « race étrangère » a été signée entre le Stud Book américain et le SIRE le 22 juillet 2013 [147], permettant désormais aux éleveurs d'inscrire leurs produits nés en France au Stud Book américain [81]. Il existe également deux élevages de Knabstrupper en France. L'effectif français de ces deux races est donc pour le moment confidentiel, mais il sera intéressant dans les prochaines années d'étudier l'incidence de la CSNB sur ces races.

c. Mode d'hérétabilité de l'affection

La transmission de la CSNB chez le cheval Appaloosa et le cheval miniature présentant le complexe léopard est donc associée au gène léopard et se fait selon un mode récessif car seuls les chevaux homozygotes pour ce gène sont atteints. Le gène léopard est porté par le chromosome 1 du cheval, qui est donc un autosome, c'est à dire un chromosome non sexuel. Le déterminisme héréditaire de la CSNB chez le cheval Appaloosa et le cheval miniature présentant le complexe léopard est donc autosomique récessif.

Le déterminisme héréditaire de la CSNB rencontrée chez les autres races de chevaux n'est pas encore élucidé.

2. Expression clinique

La CSNB est une affection non évolutive, dans laquelle la sévérité du déficit visuel nocturne est constante depuis la naissance jusqu'à la fin de la vie du cheval [152]. Seul un auteur signale une évolution possible de ce déficit vers une amblyopie diurne [22].

Le degré de déficit visuel varie considérablement d'un individu à un autre. Les chevaux atteints montrent des signes cliniques d'amblyopie en ambiance scotopique, c'est-à-dire le soir, la nuit ou dans un milieu sombre tel qu'une écurie ou un manège [137, 152, 193]. Ce déficit va de l'appréhension à se déplacer en ambiance assombrie à la cécité nocturne complète [168]. Les chevaux concernés sont invariablement attirés par les sources de lumière. Leur gène à se déplacer ainsi que leur maladresse liée à leur condition entraînent la survenue répétée de blessures. Cependant, la plupart des chevaux

parviennent à s'adapter à leur handicap, et leurs propriétaires peuvent ne pas être conscients de l'affection qui les touche [152].

Dans les cas de cécité nocturne complète, une gêne visuelle photopique est également notée [137, 152, 193]. Il a été suggéré qu'une myopie puisse contribuer à cette gêne [168]. Une myopie sévère est en effet commune chez les patients humains atteints de CSNB ; cependant, cela n'a pas été investigué chez le cheval [100, 116].

Les cas les plus sévères peuvent également présenter un strabisme dorso-médial bilatéral (rotation anormale des yeux) pouvant être associé à une élévation de la tête. Ce strabisme associé à ce port de tête particulier a été nommé « star gazing » [70, 137]. Il se manifeste lorsque les chevaux fixent un objet du regard ou lorsqu'ils se trouvent dans un environnement inconnu, et est particulièrement visible dans les quelques jours qui suivent la naissance des poulains gravement atteints [152].

Plusieurs travaux scientifiques évoquent la présence de nystagmus chez les chevaux atteints de CSNB, en se référant à tort à la publication de Rebhun de 1984. En effet, ce dernier rapporte uniquement que le nystagmus fait partie des signes cliniques potentiels de la CNSB chez les patients humains. A ce jour, aucune publication scientifique n'a fait état de la présence de nystagmus chez un cheval atteint de CSNB.

3. Diagnostic

Il est difficile d'évaluer précisément la qualité de la vision chez les animaux compte tenu du fait qu'ils ne peuvent communiquer verbalement avec l'homme. L'appréciation de la fonction visuelle chez le cheval se fait donc sur des critères subjectifs complétés par des tests subjectifs et objectifs. La CSNB est suspectée d'après l'anamnèse, l'examen oculaire et l'observation du cheval dans un environnement sombre. La suspicion diagnostique est ensuite confirmée par un électrorétinogramme (ERG).

a. Critères subjectifs de diagnostic de la CSNB

Les critères subjectifs sont variés, et reposent sur l'observation comportementale de l'animal par le clinicien ou par le propriétaire via l'anamnèse. Dans des conditions de faible luminosité (le soir, la nuit ou dans un environnement sombre), il est possible d'observer par exemple l'isolement du cheval au sein du groupe [164], de l'anxiété, de la confusion, et même des blessures. Les chevaux atteints peuvent également être difficiles à entraîner [15]. Ces comportements sont présents dès le plus jeune âge de l'animal, et sont absents en conditions de forte luminosité. Ils peuvent rester stables au cours de la vie de l'animal ou rétrocéder grâce à l'adaptation progressive de celui-ci à son état et à son environnement.

Ces signes déclenchent la mise en œuvre de tests subjectifs d'évaluation de la fonction visuelle comme la recherche du clignement à la menace, et le test de déambulation.

b. Tests subjectifs de diagnostic de la CSNB

Ces tests doivent se faire sans sédation [28], et alternativement en ambiance photopique et en condition scotopique.

i. Test de clignement à la menace

Ce test consiste à exécuter, après avoir prévenu le cheval, un mouvement rapide des doigts à quelques centimètres de l'œil sans toucher les cils ou les vibrisses. Il met en œuvre une réaction de protection [101]. À la vue d'un mouvement agressif, l'animal ferme instantanément les paupières. Ce test fait intervenir la rétine et le nerf optique comme voie afférente, le nerf facial qui contracte le muscle orbiculaire des paupières comme voie efférente, après intégration corticale. Ainsi la fermeture des paupières en réponse à une menace témoigne de l'intégrité de ces voies et de l'aire visuelle du cortex [42].

Il est nécessaire de commencer par prévenir le cheval en donnant une légère tape avec l'index dans l'angle interne de l'œil. Ce geste attire son attention et permet également de tester le fonctionnement du nerf facial. Le clinicien exerce ensuite un mouvement rapide avec l'index devant l'œil en prenant garde de ne pas toucher les vibrisses ni de déplacer l'air. Le champ visuel étant très large on doit répéter le geste à différentes positions: médiale, centrale, temporale [42, 44].

Il y a deux types d'erreurs d'interprétation possibles :

- Test faussement positif: Il est possible que l'animal ait un mouvement de fermeture des paupières même s'il est aveugle, si les vibrisses ont été frôlées lors du geste de menace ou lorsqu'il ressent un déplacement d'air important autour de l'œil [101].
- Test faussement négatif: Une absence de réponse à la menace peut survenir chez un animal effrayé, abattu, malade, douloureux, stoïque ou après une sédation poussée [42].

Un test positif en ambiance photopique et négatif en ambiance scotopique est en faveur d'une CSNB. Cependant, ce test est à utiliser avec précautions, car certains chevaux peuvent n'avoir qu'un déficit visuel partiel en cas de CSNB et conserver leur réflexe de clignement à la menace.

ii. Test de déambulation

Ce test permet d'évaluer la démarche de l'animal. Le fait de heurter un obstacle, d'avoir une démarche hésitante, ou encore de ne pas être attentif à des objets en mouvement sont des signes qui doivent interpeller le praticien [47]. Le test est également effectué alternativement en condition photopique et en condition scotopique.

c. Tests objectifs de diagnostic de la CSNB

i. Examen oculaire

Il convient de réaliser un examen oculaire complet. La CSNB ne cause en effet aucune lésion ophtalmoscopique, il est donc indispensable de réaliser un examen oculaire à la lumière du jour et en semi-obscurité, pour pouvoir exclure toute affection autre que la CSNB pouvant être à l'origine de cécité ou de malvoyance.

Les animaux atteints présentent parfois un strabisme bilatéral dorsomédial [152]. Toutefois, étant donné que ce signe clinique peut être présent chez des chevaux qui ne sont pas atteints par la CSNB, un ERG est nécessaire pour déterminer avec certitude si oui ou non le cheval est affecté par la CSNB.

L'existence d'une association de la CSNB avec un faible degré de microphthalmie a été évoquée chez les chevaux Appaloosa, mais cette suspicion n'a pas été confirmée par la réalisation d'une série de mesures dans la race [152].

ii. Electrorétinogramme : ERG

Dans le cadre d'une suspicion de CSNB, il est nécessaire d'évaluer le fonctionnement du système visuel par des tests objectifs électrophysiologiques. La fonction rétinienne de l'animal peut être évaluée objectivement à l'aide de l'enregistrement de l'électrorétinogramme (ERG) : c'est le diagnostic clinique de certitude de la CSNB.

(1) *Principes généraux de l'ERG*

L'électrorétinogramme (ERG) représente la réponse électrophysiologique de la rétine à une stimulation lumineuse brève (ERG flash) ou à des variations brèves de l'organisation spatiale de la luminance (ERG pattern, ERG multifocal). C'est le premier volet de la chaîne d'exploration électrophysiologique de la fonction visuelle avec l'électro-oculogramme (EOG) et les potentiels évoqués visuels corticaux (PEV) [165].

L'ERG est le témoin de l'état fonctionnel de la rétine et la réponse obtenue est en grande partie proportionnelle au nombre de photorécepteurs mis en activité ainsi qu'à la surface rétinienne fonctionnelle. Plus précisément, cet examen qualifie et quantifie la différence de potentiel existant entre la face interne de la rétine et sa face externe. En pratique, c'est la valeur de la différence de potentiel entre la cornée (prise comme référence) et la face postérieure du globe oculaire (en μV) en fonction du temps qui est mesurée [89].

L'ERG peut traduire préférentiellement la réponse du système des cônes ou celle du système des bâtonnets selon la stimulation utilisée, l'ambiance dans laquelle est effectué l'examen, l'état d'adaptation de la rétine au moment de l'examen et les caractéristiques anatomo-physiologiques de l'espèce à laquelle le sujet étudié appartient.

C'est un examen objectif qui ne requiert pas la participation du sujet. Chez l'animal, l'ERG renseigne sur le fonctionnement rétinien lorsque le fond d'œil n'est pas visible (kératites pigmentées, cataractes, hyalites), lors d'atteintes rétiniennes héréditaires dégénératives (dystrophies, dysplasies des photorécepteurs, etc.) et lors de troubles du comportement impliquant la fonction visuelle [165].

L'ERG est un examen très important en recherche biomédicale car il permet d'acquérir des données nécessaires à une meilleure compréhension des phénomènes physiopathologiques cellulaires et moléculaires qui sont à l'origine des affections communes à l'homme et à l'animal [164].

Pour toutes les espèces animales, les sources lumineuses utilisées sont des sources émises par une lampe de type xénon émettant un spectre continu de radiations équiténergétiques, procurant la sensation visuelle de « blanc ». Ces sources sont dites sources « achromatiques » [165].

Les stimulations sont d'intensités modulables : de 0,05 cd.s/m² à 2 cd.s/m² (ou cd.m⁻².s) pour une stimulation de niveau lumineux scotopique, et de 2 cd.s/m² jusqu'à 6,4 cd.s/m² pour une stimulation de niveau lumineux photopique [164].

La stimulation n'est efficace que si son niveau lumineux est supérieur à celui de l'ambiance.

Par convention, l'ERG est qualifié de « photopique » quand il est effectué en ambiance de niveau lumineux photopique. L'ERG est dit « scotopique » quand il est effectué en ambiance de niveau lumineux scotopique. En ambiance photopique, seule la réponse du système des cônes peut être recueillie car le système des bâtonnets fonctionne en mode saturation, alors qu'en ambiance scotopique, en fonction du niveau lumineux de la stimulation, la réponse des deux systèmes peut être recueillie. C'est seulement en ambiance scotopique et avec une stimulation de niveau lumineux scotopique que les bâtonnets répondent seuls [165].

L'interprétation des tracés de l'ERG est fondée sur l'étude de leur morphologie, sur la mesure des temps de culmination et de l'amplitude des ondes.

Le temps de culmination est mesuré à partir de l'instant de stimulation jusqu'à l'amplitude maximale de l'onde.

L'amplitude varie selon l'activité rétinienne mais aussi et pour une large part, d'après la qualité de la stimulation et le type d'appareil d'enregistrement. Il est donc délicat d'utiliser des valeurs de référence provenant d'une étude utilisant un matériel différent [89].

(a) Différents types d'ERG

Il existe quatre types d'ERG : l'ERG flash, l'ERG flicker, l'ERG pattern et l'ERG multifocal.

- L'ERG flash

L'ERG flash est obtenu en utilisant une stimulation (blanche ou colorée) de niveau lumineux variable (scotopique : c'est la *rod-response*, ou photopique : c'est la *cone-response*), délivrée durant un temps bref de quelques microsecondes ou millisecondes, ne dépassant pas cinq millisecondes, à basse fréquence temporelle (0.1Hz- 4Hz). Cette énergie est exprimée en candela délivrée durant une seconde et par mètre carré (cd.s.m⁻²). La fréquence temporelle du stimulus est définie par la répétition dans le temps de la stimulation. La stimulation flash peut en effet être répétée de façon périodique plusieurs fois par seconde, et le nombre de répétitions par seconde correspond à l'inverse de la période et s'exprime en Hertz (Hz) [165].

L'ERG flash est caractérisé par différents types d'ondes et des potentiels oscillatoires :

L'onde a

L'onde a est la première déflexion du tracé. Elle est négative, et suit la cinétique de l'hyperpolarisation des photorécepteurs. Elle est caractérisée par son amplitude (mesurée à partir de la ligne de base) et son temps de culmination (temps correspondant au temps écoulé entre le début de la stimulation et le point du maximum de la réponse). L'amplitude de cette onde dépend du nombre de photorécepteurs stimulés qui répondent à la stimulation. Son temps de culmination dépend du fonctionnement des cellules stimulées. Une augmentation de ce temps indique un dysfonctionnement des photorécepteurs [165].

L'onde b

C'est la deuxième déflexion du tracé, et elle est positive. Cette onde traduit l'activité des cellules bipolaires et des cellules de Müller. L'amplitude de cette onde est mesurée du pic négatif de l'onde a au pic positif de l'onde b, et est plus grande que celle de l'onde a. Le nombre de bâtonnets étant supérieur à celui des cônes, l'amplitude de l'onde b obtenue en ambiance scotopique au moyen d'une stimulation de niveau lumineux scotopique (réponse du système des bâtonnets) est d'amplitude supérieure à l'amplitude de l'onde b obtenue en ambiance photopique avec une stimulation de niveau lumineux photopique (réponse du système des cônes). Le temps de culmination mesuré du début du flash au pic de l'onde b est un reflet de la cinétique de fonctionnement des cellules stimulées [165].

L'onde c

Cette onde est recueillie sur une durée supérieure à une seconde au moyen d'une stimulation de longue durée (plusieurs millisecondes) et traduit l'activité de l'épithélium pigmentaire [138].

L'onde i

Environ 20 ms après l'onde b, une déflexion positive appelée onde i représente l'activité des cellules ganglionnaires et/ou du nerf optique [72, 166]. Le recueil de cette onde est facile à réaliser en ambiance photopique chez de nombreuses espèces animales [165].

Les potentiels oscillatoires

Sur la branche ascendante de l'onde b se trouvent des potentiels oscillatoires (PO) dont le nombre est variable. Ils traduisent l'activité des circuits inhibiteurs intra-rétiniens, activité probablement générée au sein des cellules amacrines de la couche plexiforme interne [186], dont l'origine exacte reste cependant encore à préciser.

L'ERG est qualifié de « flash » jusqu'à 4 Hertz et de « flicker » au-delà de 5 Hertz.

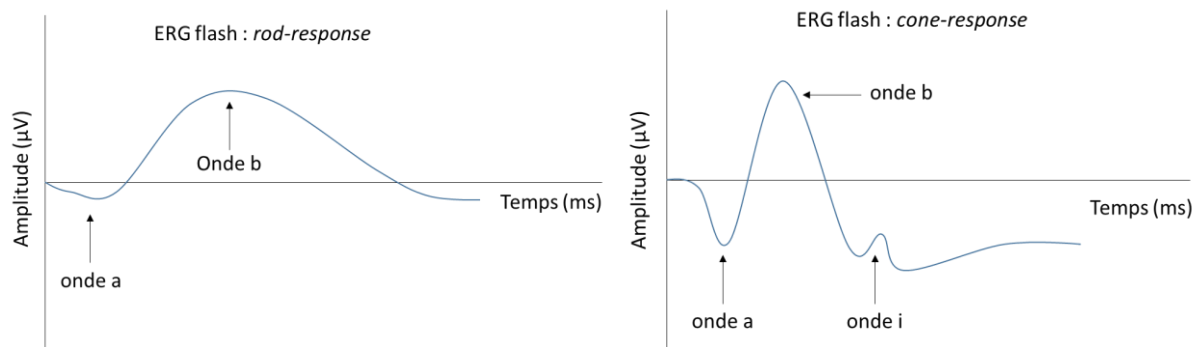


Figure 18 : ERG flash normal : allure de la rod-response et de la cone-response

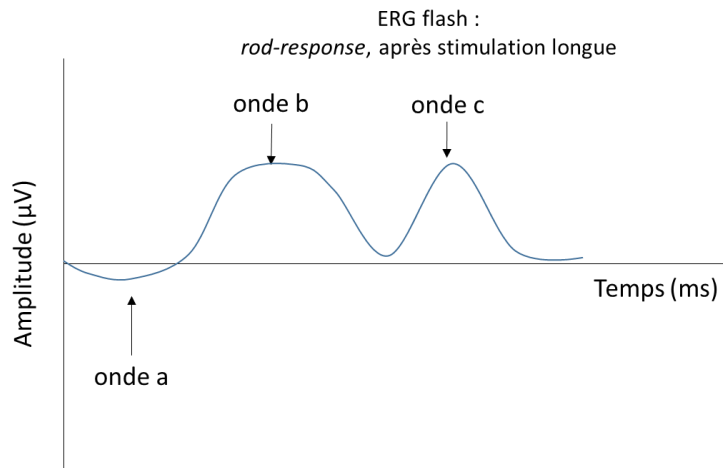


Figure 19 : ERG flash normal : allure de la rod-response, après stimulation longue

- L'ERG flicker

L'ERG flicker est obtenu en utilisant le même type de stimulation que l'ERG flash, mais à haute fréquence temporelle (10Hz-30Hz). Seuls les photorécepteurs capables de « suivre » un rythme rapide de variation de luminance répondent. Les circuits mis en jeu font appel à l'activité des cônes, mais ils sont différents de ceux mis en jeu lors de stimulations de fréquence temporelle plus basse. L'origine exacte de ces réponses est encore mal connue. Les réponses obtenues ressemblent à une succession d'oscillations appelées *flicker-responses*, dont on mesure les amplitudes crêtes à crêtes [164, 165].

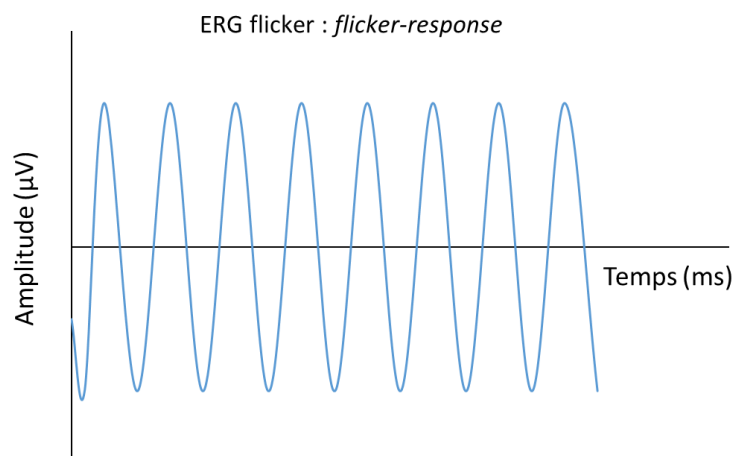


Figure 20 : ERG flicker normal : Allure de la flicker-response

- L'ERG pattern et l'ERG multifocal

L'ERG pattern et l'ERG multifocal permettent d'effectuer des stimulations rétinienne localisées. Elles sont utilisées chez l'homme pour étudier la fonction maculaire, mais très difficiles à réaliser chez l'animal [165].

Pour que les résultats d'exploration fonctionnelle obtenus soient reproductibles, il est nécessaire que la rétine du sujet testé soit adaptée depuis un temps suffisamment long à l'ambiance dans laquelle la stimulation doit être délivrée. Chez le cheval et l'homme, qui sont des espèces diurnes, l'état d'adaptation à l'obscurité est stable au bout de 30 minutes [112], et l'état d'adaptation photopique est stable si l'éclairement rétinien est constant et uniforme pendant 10-15 minutes [72].

Le niveau lumineux de la stimulation et la fréquence temporelle à laquelle elle est délivrée peuvent modifier l'état d'adaptation rétinien. Ainsi de hautes fréquences temporelles de stimulation (utilisées pour l'ERG flicker par exemple) sont réalisées en fin d'examen afin de ne pas risquer de modifier l'état d'adaptation rétinien.

L'étude de l'adaptation progressive de la rétine à une ambiance au cours du temps s'effectue en utilisant une stimulation de niveau lumineux scotopique, pour l'adaptation scotopique, et une stimulation de niveau lumineux photopique, pour l'adaptation photopique. Ces stimulations s'effectuent à intervalles réguliers, pendant plusieurs minutes, et permettent d'établir des courbes d'adaptométrie. Cette procédure est appelée « adapto-ERG » [164].

(b) Protocoles d'enregistrement de l'ERG

- Recueil du signal

L'enregistrement de l'ERG des deux yeux nécessite cinq électrodes. Les deux électrodes exploratrices peuvent être placées soit sous forme de coques cornéennes ou de filaments enduits de sels d'argent, directement au contact de la cornée, soit fixées grâce à un clip en zone périlimbique conjonctivo-sclérale, soit sous forme d'aiguilles placées en position sous-cutanée à la paupière inférieure ou au canthus latéral de l'œil [165]. L'utilisation des coques apposées sur la cornée est limitée chez le cheval, ce matériel étant délicat à maintenir en place chez cet animal. Une électrode de référence est placée à la base de chaque oreille en position sous-cutanée. La dernière électrode, celle de masse, est implantée en région occipitale [89].

- Test de la réponse du système photopique

L'étude du fonctionnement du système des cônes s'effectue en ambiance photopique au moyen d'une stimulation achromatique (blanche) de niveau lumineux photopique (de 2 cd.s/m² jusqu'à 6,4 cd.s/m²) [157], répétée plusieurs fois et ce à une fréquence temporelle de 1.3 Hz, ou en utilisant une stimulation flicker de 30 Hz après une adaptation à la lumière d'au moins 10 minutes [165].

- Test de la réponse du système scotopique

L'étude du fonctionnement du système des bâtonnets s'effectue en ambiance scotopique au moyen d'une stimulation achromatique de courte longueur d'onde de niveau lumineux scotopique (de 0,05 cd.s/m² à 2 cd.s/m²), répétée plusieurs fois à une fréquence temporelle de 0.1 Hz après une adaptation à l'obscurité d'au moins 30 minutes (20 minutes en pratique) [165].

Entre le moment de la mise à l'obscurité et durant les 30 minutes d'adaptation de la rétine à l'obscurité, il est possible d'enregistrer des ERG flash à intervalles réguliers, en utilisant des stimulations d'un même niveau lumineux scotopique, délivrées à la fréquence temporelle de 0,1 Hz. L'amplitude de l'onde b des ERG est ensuite mesurée et peut être portée en fonction du temps d'adaptation : c'est l'« adapto-ERG » [164].

Suivre la variation de l'amplitude de l'onde b de l'ERG du système des bâtonnets au cours de l'adaptation à l'obscurité permet d'évaluer la cinétique de l'adaptation de la rétine liée au fonctionnement conjoint du système des bâtonnets et de l'épithélium pigmentaire [164].

- Test de la réponse des deux systèmes

En fin d'adaptation à l'obscurité, toujours en ambiance scotopique, on peut délivrer une stimulation unique, de niveau lumineux photopique et d'intensité correspondant à la valeur maximale de l'amplitude de l'onde b. Elle évoque la réponse conjointe des deux systèmes des cônes et des bâtonnets : c'est la *mixed-response* [164].

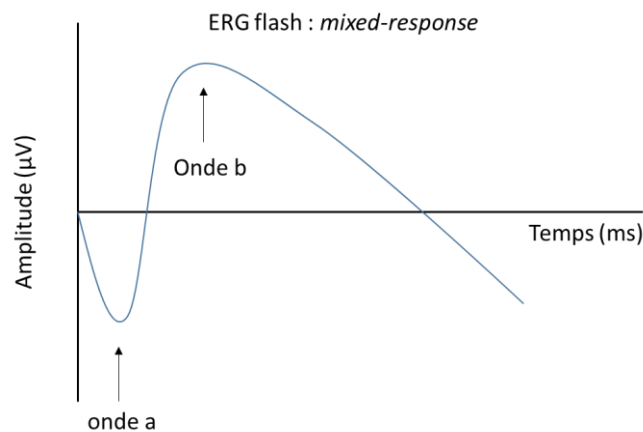


Figure 21 : ERG flash normal : allure de la mixed-response

(c) Facteurs affectant l'ERG

Il est nécessaire de tranquilliser l'animal pour la réalisation de l'examen. Chez le cheval, c'est soit une sédation sur animal debout qui est utilisée, obtenue usuellement à l'aide de faibles doses d'alpha agonistes, soit un bloc nerveux sans sédation [89].

Les molécules anesthésiques peuvent interférer avec les différents neurotransmetteurs rétiniens. Dans certains cas, elles peuvent bloquer la transmission du signal intrarétinien et provoquer une forte diminution d'amplitude d'une ou de plusieurs réponses voire une absence de réponse [164].

Le relâchement des muscles orbiculaires lié à l'anesthésie peut induire également un strabisme progressivement convergent au cours du temps, modifiant l'axe optique et par suite l'éclairement rétinien [164].

Par ailleurs, les pupilles sont préalablement dilatées afin de permettre à un maximum d'influx lumineux de parvenir à la rétine [89].

Il est préconisé de fixer le globe oculaire afin d'éviter toute modification de l'axe optique et de l'éclairement rétinien par prolapsus de la membrane nictitante. Cependant cela n'est pas réalisable chez le cheval compte tenu que l'ERG se fait sous simple sédation et non sous anesthésie générale comme chez les chiens ou les chats.

(2) *Caractéristiques de l'ERG chez les chevaux atteints de CSNB*

Les caractéristiques de l'électrorétinogramme chez les chevaux atteints de CSNB sont identiques pour les chevaux Appaloosa, les chevaux miniatures, ainsi que pour le Paso Fino, le Pur-Sang Anglais et les deux Knabstruppers qui ont fait l'objet d'une publication scientifique sur le sujet.

(a) *ERG flash*

L'ERG flash scotopique est caractérisé par [193] :

- Une onde a négative dans les normes, et dont l'amplitude augmente progressivement durant les 30 premières minutes d'adaptation scotopique, traduisant un fonctionnement normal des photorécepteurs.
- Une onde b absente, mettant en évidence un défaut de transmission entre les bâtonnets et les cellules bipolaires, et plus précisément une anomalie de ces dernières [15].
- Une onde c normale en faveur d'une réponse normale des cônes mais aussi d'une relation non modifiée entre ces derniers et l'épithélium pigmentaire

Le tracé de l'ERG scotopique des chevaux CSNB est donc dominé par l'onde a négative, il est qualifié d'« ERG négatif ».

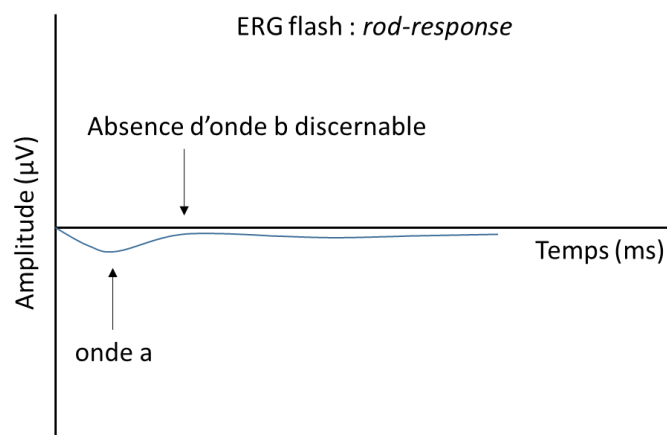


Figure 22 : ERG flash : allure d'une rod-response anormale lors de CSNB chez le cheval

L'ERG flash photopique est caractérisé par :

- Une onde a négative normale. Cette observation a été faite pour l'ensemble des publications traitant de la CSNB chez le cheval [17, 38, 85, 137, 167, 169, 193, 194]. Cependant, dans l'étude effectuée par Sandmeyer et al. en 2007 [168], les tracés obtenus sont caractérisés par une onde a anormale, cette dernière présentant une amplitude et un temps de culmination augmentés. Selon l'auteur, une adaptation à la lumière inadéquate lors de l'enregistrement de l'ERG photopique (adaptation de trop courte durée ou effectuée avec une lumière ambiante insuffisante) aurait permis la survenue d'une dépolarisation des bâtonnets, qui aurait contribué alors à l'enregistrement de l'ERG photopique et qui expliquerait cette anomalie.
- Une onde b de plus faible amplitude que l'ERG de référence chez le cheval. Ces résultats, également observés chez les patients humains atteints de CSNB de type Schubert-Bornschein [98, 193], sont cohérents avec l'absence de fonctionnement de la voie ON des cônes qui participe à la genèse de l'onde b de la *cone-response* via la dépolarisation des cellules bipolaires ON.
- Une onde c normale

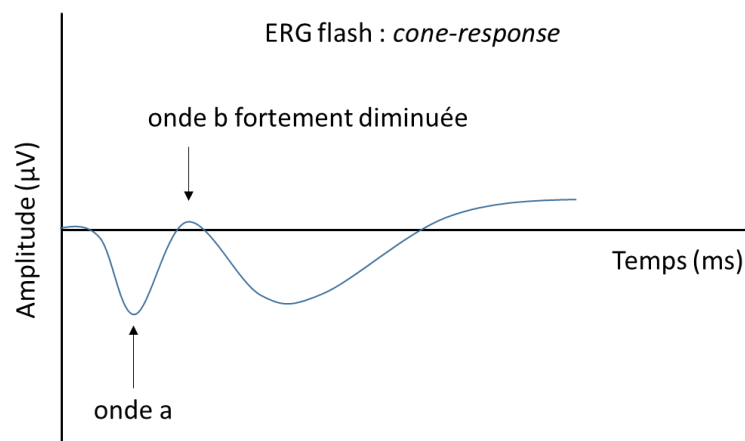


Figure 23 : ERG flash : allure d'une cone-response anormale lors de CSNB chez le cheval

La *mixed-response* est caractérisée par une diminution d'amplitude de l'onde b, de type électronégatif, ce qui est compatible avec l'absence de fonctionnement de la voie ON des bâtonnets [155].

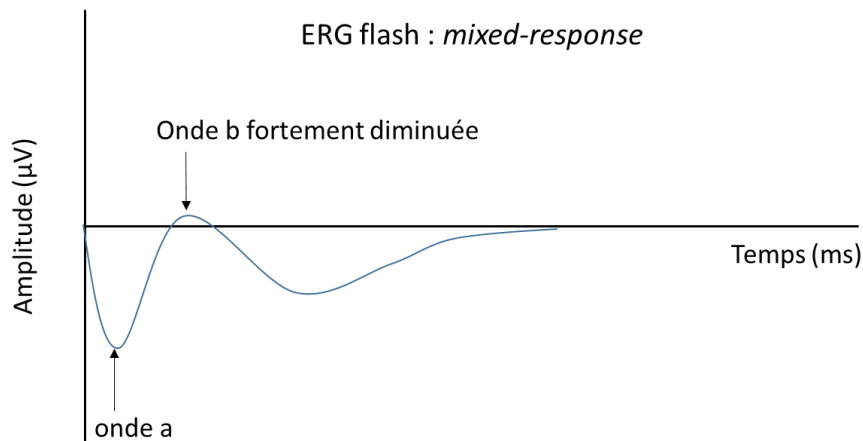


Figure 24 : ERG flash : allure d'une *mixed-response* anormale lors de CSNB chez le cheval

(b) ERG flicker

L'ERG flicker est caractérisé par l'existence d'une amplitude normale de la *flicker-response* chez les chevaux Appaloosa atteints de CSNB, comparable à celle obtenue chez les patients humains atteints de CSNB de type Schubert-Bornschein [168]. Ces résultats sont cohérents avec un fonctionnement normal de la voie OFF qui génère la *flicker-response*. En effet, cette réponse du système photopique correspond à une sommation de la réponse des voies ON et OFF des cônes. Ici, en l'absence de fonctionnement de la voie ON, la voie OFF normale est seule responsable de la *flicker-response*, apparaissant ainsi d'amplitude normale [155].

La relation entre les ondes de l'ERG flash et leurs origines - systèmes photopique ou scotopique, niveaux réceptoral et/ou post-réceptoral, voies ON et/ou OFF - permettent d'interpréter les modifications constatées lors des enregistrements pratiqués en clinique. Les résultats obtenus aident à rapporter les variations des caractéristiques des ondes de l'ERG flash à une atteinte d'un système, d'un niveau ou d'une voie qui dysfonctionne. Replacés dans un contexte clinique précis, ces résultats fonctionnels sont une aide précise au diagnostic des atteintes réiniennes [155].

iii. Identification du type de robe et test ADN

Les récentes études menées sur la CSNB chez les chevaux présentant le complexe léopard ont révélé que l'affection était directement associée à l'homozygotie pour le gène léopard. Cela implique que

tous les chevaux présentant un type de robe « fewspot leopard » et « snowcap blanket » sont atteints par la CSNB, et que certains chevaux « varnish roan » peuvent également l'être. L'identification de la robe chez un cheval présentant le complexe léopard permet donc d'affirmer ou non s'il est atteint. Cependant, l'identification du type de robe peut s'avérer délicate et des erreurs sont possibles. Il est donc préférable d'avoir recours à un test ADN.

En effet, un test ADN est désormais disponible pour le gène léopard et permet de déterminer si le cheval est homozygote pour la mutation, et donc affecté par la CSNB. Ce test offre maintenant un second diagnostic de certitude de la CSNB chez ces chevaux, au même titre que l'ERG. Il est accessible à tous les propriétaires, pour qui il suffit de prélever un échantillon de crins sur leur animal et de le faire analyser dans un laboratoire agréé.

4. Etiologie et mécanisme pathogénique

La Cécité Nocturne Congénitale Stationnaire chez le cheval est causée par la mutation du gène *TRPM1* codant la protéine TRPM1 (Transient Receptor Potential Cation Channel, subfamily M, member 1), également appelée mélastatine (MLSN1) [17–19]. C'est plus précisément la diminution de l'expression de ce gène *TRPM1* dans la rétine et la peau qui est mise en cause chez les individus atteints [8].

a. La protéine TRPM1

Cette protéine code un canal cationique membranaire appartenant à la famille des canaux à potentiel récepteur transitoire (transient receptor potential ou TRP).

Ces canaux ont été nommés TRP en raison d'une mutation survenant spontanément chez des drosophiles, dont les photorécepteurs possédant un canal TRP muté répondaient à un stimulus lumineux continu par une réponse transitoire de potentiel récepteur [120]. Sur la base de leur homologie de séquences d'acides aminés, la famille des canaux ioniques TRP est divisée en sept sous-familles : les canaux canoniques TRPC 1 à 7, les canaux vanilloïdes TRPV 1 à 6, les mélastatines TRPM 1 à 8, les polycystines TRPP 1 à 3, les mucolipines TRPML, les ankyrines TRPA et les TRPN non représentés chez les mammifères [40].

Ces canaux sont peu dépendants du potentiel membranaire et présentent pour la plupart d'entre eux une perméabilité non spécifique pour les cations [40].

Les canaux TRP sont importants dans la perception cellulaire et somatosensorielle. Ce sont plus précisément des capteurs cellulaires [39], impliqués notamment dans la nociception, la perception du goût et la thermosensation [90].

Ils sont activés par des ligands variés [185] et par des modifications de l'environnement cellulaire comme la température, l'osmolarité ou le pH. Ces canaux participent de plus à la transmission de signaux intracellulaires [90] et sont des facteurs clés de l'homéostasie calcique, en permettant l'entrée de calcium dans les cellules hyperpolarisées, ce qui conduit à l'activation de voies de transduction intracellulaires liées au phosphatidylinositol et à la protéine kinase C [41].

En outre, l'activité des canaux TRP est modulée par diverses molécules intracellulaires, y compris le phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate (PIP2), le diacylglycérol (DAG), l'ATP et la calmoduline [200].

Les mutations des gènes codant pour les canaux TRP sont la cause de plusieurs maladies héréditaires chez l'homme, connues sous le nom de « canalopathies associées à un défaut de canal TRP », qui affectent les systèmes cardiovasculaire, rénal, osseux et nerveux [90].

La sous-famille des canaux protéiques TRPM est composée de huit membres répartis en quatre groupes : TRPM1 (désignée par le nom de la sous famille : mélastatine) et TRPM3, TRPM7 et TRPM6, TRPM2 et TRPM8, TRPM4 et TRPM5 [40].

L'expression du gène *TRPM1* est diminuée dans les cellules de mélanomes hautement métastatiques, ce qui suggère que cette protéine joue un rôle important dans la mélanogénèse normale [55]. Cette diminution est plus exactement corrélée avec la progression des mélanomes cutanés et avec leur potentiel métastatique [56].

En outre, il a été récemment montré que l'expression de *TRPM1* est corrélée avec la teneur en mélanine dans les mélanocytes épidermiques néonataux, suggérant un rôle dans le stockage de ce pigment [139].

Enfin, TRPM1 est maintenant connu pour être un canal membranaire impliqué dans la fonction rétinienne normale [68, 94, 95, 124].

b. Implication du gène *TRPM1* dans la CSNB et la pigmentation des chevaux présentant le complexe léopard

La CSNB est directement associée à l'homozygotie pour le gène léopard chez les chevaux Appaloosa [168]. Le gène *LP* responsable de l'expression du phénotype du complexe léopard a été cartographié

sur le chromosome équin 1 (ECA1). De plus, le gène LP a été localisé par la technique de cartographie FISH (protocole d'hybridation fluorescente in situ) sur une région contenant également les gènes *TRPM1* et *OCA2* [16, 181].

L'expression relative de ces deux gènes, tous deux étant des candidats positionnels et fonctionnels pouvant être la cause de la CSNB et du complexe léopard, a été investiguée par la technique de PCR quantitative en temps réel. *TRPM1* est le seul des deux gènes présentant une expression différentielle au sein de la rétine. En effet, l'expression de *TRPM1* est diminuée chez les chevaux Appaloosa homozygotes LP/LP atteints de CSNB par rapport aux chevaux non Appaloosa : d'une part au sein de leur rétine et d'autre part au sein de leur peau, pigmentée ou non pigmentée. Cette diminution de l'expression de *TRPM1* au niveau des yeux et de la peau altère à la fois le fonctionnement des cellules bipolaires et celui des mélanocytes, provoquant de ce fait la CSNB et l'expression de la robe tachetée caractéristique du complexe léopard chez les chevaux.

Le gène codant la protéine TRPM1 est donc le gène responsable de la CSNB et du complexe léopard chez le cheval [17, 19].

c. Mécanisme pathogénique

i. Fonctionnement normal de TRPM1 dans la transmission de l'information visuelle

La protéine TRPM1 est localisée sur la membrane des extrémités dendritiques des cellules bipolaires ON des cônes et des bâtonnets [29].

Elle agit en relation avec le récepteur membranaire métabotrope mGluR6 et la protéine extracellulaire nyctalopine, formant ainsi un complexe ternaire assurant la transmission du signal des photorécepteurs aux cellules bipolaires [29, 143].

L'association de TRPM1 en complexe macromoléculaire avec le récepteur mGluR6 et la nyctalopine est essentielle pour le ciblage synaptique et l'expression de TRPM1 sur les cellules bipolaires ON [29].

La nyctalopine est la seule protéine extracellulaire de ce complexe, suggérant qu'elle agit comme une sous-unité accessoire du canal TRPM1. Elle régit la localisation de TRPM1 sur la synapse [143]

et assure son couplage avec le récepteur mGluR6 [29]. Le mécanisme permettant à la nyctalopine de positionner le canal TRPM1 sur la région post-synaptique est actuellement inconnu [143].

Le récepteur mGluR6 contrôle également la localisation de TRPM1 et son expression, et entraîne l'accumulation post-synaptique de TRPM1 [29].

Les récepteurs métabotropiques mGluR6 déclenchent la cascade de signalisation suivante :

A l'obscurité, la fixation du glutamate sur les récepteurs mGluR6 des cellules bipolaires ON active la sous unité alpha d'une protéine G membranaire hétérotrimère. Cette dernière active la fermeture en aval du canal effecteur TRPM1. Les cellules bipolaires ON sont ainsi hyperpolarisées [94, 95].

A la lumière, le relargage de glutamate par les photorécepteurs diminue, et la réponse ON est initiée par la désactivation de la cascade décrite précédemment. Les canaux cationiques TRPM1 non sélectifs s'ouvrent, modifiant la concentration intracellulaire de cations, et notamment celle de calcium libre. Les cellules bipolaires ON sont ainsi dépolarisées.

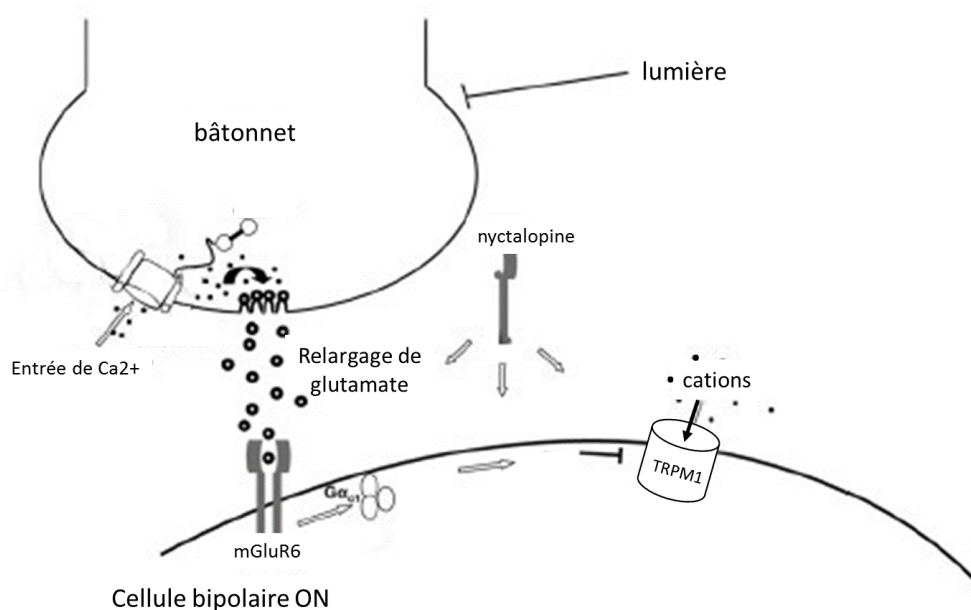


Figure 25 : Représentation schématique des protéines impliquées dans la transmission du signal visuel, des bâtonnets vers les protéines TRPM1 des cellules bipolaires adjacentes, pour lesquelles la mutation conduit à la CSNB chez le cheval (d'après [6]).

Il se déroule moins de 100ms entre le moment où les récepteurs mGluR6 détectent les changements de concentration du glutamate dans la fente synaptique et l'ouverture complète des canaux TRPM1 [62].

Le GMPc joue un rôle modulateur dans l'ouverture et la fermeture de ces canaux [175].

ii. Fonctionnement anormal de TRPM1 et altération de la transmission visuelle

La CSNB chez le cheval a pour origine la mutation du gène *TRPM1* et correspond donc à un dysfonctionnement postsynaptique des dendrites des cellules bipolaires ON des cônes et des bâtonnets [155].

Ce type de dysfonctionnement engendre des conséquences identiques sur les réponses des systèmes rétiniens : une absence complète de fonctionnement de la voie ON des bâtonnets et des cônes, associée à un fonctionnement normal de la voie OFF des cônes [155]. D'après ces caractéristiques, deux types de dénomination de la CSNB ont été proposées : la CSNB complète (atteinte complète de fonctionnement des voies ON) et la CSNB de type I (absence de fonctionnement d'un seul type de voie).

Plus précisément, le séquençage d'ARN de cheval a permis de mettre en évidence une insertion rétrovirale de 1378bp dans l'intron 1 des gènes *TRPM1* mutés. Cette insertion, une séquence terminale longue répétée (LTR) d'un rétrovirus endogène, est complètement associée au complexe léopard matérialisé par le gène *LP* et à la CSNB. La séquence LTR perturbe la transcription de *TRPM1* par une poly-adénylation prématurée. Par ailleurs, alors que les insertions d'éléments transposables délétères devraient rapidement subir une sélection négative au sein du génome, l'identification de cette insertion dans trois échantillons d'ADN anciens suggère qu'elle a été maintenue dans le pool génétique du cheval pendant au moins dix-sept mille années. C'est la première description d'une insertion de séquence LTR associée à la fois à un phénotype pigmentaire et à un trouble oculaire [19].

5. Traitement

Il n'y a actuellement pas de thérapie disponible pour traiter les chevaux atteints de CSNB, qui restent ainsi héméralopes à vie [169].

La forme de CSNB diagnostiquée chez les chevaux présentant le complexe léopard semble être une bonne candidate à la thérapie génique. En effet, elle est causée par la seule mutation du gène *TRPM1* exprimé dans les cellules bipolaires ON. Les cellules visuelles impliquées dans la vision scotopique et les différentes structures oculaires internes ne présentent pas d'autres anomalies [15].

Si la fonction normale du canal TRPM1 dysfonctionnel peut être restaurée par thérapie génique, alors la transmission au cerveau de l'information visuelle générée par les bâtonnets en ambiance scotopique sera à nouveau effective, et les chevaux atteints de CSNB seront en mesure de voir dans l'obscurité [15, 90].

La découverte de l'identité précise de la mutation causale de *TRPM1* par Bellone et al. en octobre 2013 [19] constitue une véritable clé pour le développement d'un traitement potentiel.

La mise en place et la réussite d'un traitement de la CSNB chez le cheval conduira également à mieux comprendre et à mieux traiter certains types de CSNB chez l'homme.

6. Pronostic

La sévérité du déficit visuel présent chez les chevaux affectés par la CSNB est variable : elle peut varier d'une vision réduite en ambiance scotopique pour les cas modérés, à une cécité complète en ambiance scotopique associée à une vision réduite en ambiance photopique [152, 169].

Cependant, la CSNB n'est en aucun cas une affection létale. C'est de plus une affection stationnaire, donc non évolutive dans le temps, contrairement à certaines dégénérescences réiniennes.

Il est également intéressant de souligner que les chevaux atteints par la CSNB ont survécu pendant au moins dix-sept mille années, aussi longtemps que cette mutation a existé dans leur pool génétique [19].

De l'anxiété, de la confusion, et même des blessures peuvent survenir dans des conditions de faible luminosité chez les chevaux atteints [169], mais la plupart d'entre eux se sont très bien adaptés à leur état, comme nous le développerons dans notre évaluation comportementale en dernière partie.

Les chevaux atteints de CSNB peuvent mener une vie tout à fait productive par la mise en place de stratégies simples visant à maximiser leur bien-être et à faciliter leur adaptation à leur environnement. Ces stratégies seront abordées dans notre dernière partie également.

II. SIMILITUDES ET DIVERGENCES ENTRE LA CECITE NOCTURNE CONGENITALE STATIONNAIRE CHEZ LE CHEVAL ET CHEZ L'HOMME ET PERTINENCE DE L'UTILISATION DU CHEVAL ET DE LA SOURIS EN TANT QUE MODELES D'ETUDE DE LA CECITE NOCTURNE CONGENITALE STATIONNAIRE HUMAINE

La CSNB chez l'homme est une affection génétiquement hétérogène. Elle existe sous plusieurs formes, qui diffèrent dans leur présentation clinique, leurs caractéristiques électrorétinographiques, mais aussi dans leur étiologie et leur pathogénie. La CSNB complète autosomique récessive liée à la mutation du gène *TRPM1* existante chez le cheval n'est donc qu'une des nombreuses formes existantes chez l'homme.

Congénitale, la CSNB fait partie des atteintes rétiniennes précoces pouvant être diagnostiquées chez le nourrisson ou le jeune enfant. Chez un nourrisson en bonne santé qui présente un déficit visuel, éventuellement associé à un nystagmus, une photophobie et une amétropie, mais dont l'examen oculaire et le développement nerveux sont normaux, le diagnostic d'atteinte rétinienne doit être évoqué. Cette atteinte peut concerner le système photopique et/ou le système scotopique, à différents degrés selon les affections [155].

La CSNB chez l'homme est caractérisée par un déficit visuel dû à un dysfonctionnement impliquant le système scotopique, associé ou non à celui du système photopique. A la différence de la CSNB chez le cheval, elle peut s'accompagner d'anomalies ophtalmoscopiquement visibles et d'un nystagmus. Elle est non évolutive en dehors de rares exceptions [127, 130].

De même qu'en médecine vétérinaire, le diagnostic d'une telle affection n'est pas aisé chez l'enfant. Il est en effet difficile de faire participer le sujet de façon active, consciente et objective, pour l'examen clinique précis. L'hésitation du jeune patient à se mouvoir dans des conditions de faible éclairage peut alerter l'entourage en l'absence d'autres signes visibles comme une acuité visuelle limitée et/ou un nystagmus [155].

Ce sont les résultats de l'électrophysiologie qui permettent d'orienter le diagnostic et de différencier une affection *évolutive* d'une affection *stationnaire*. L'ERG flash est enregistré en première intention. Ce diagnostic peut être complété chez l'homme par des diagnostics d'exclusions fournis par deux types d'exams complémentaires : l'électro-oculogramme (EOG) et la tomographie en cohérence optique (OCT). Chez l'homme, l'ERG flash est enregistré en première intention avec des électrodes collées, mais il peut être enregistré avec des électrodes sclérocornéennes si les réponses précédentes sont de faible amplitude voire difficilement discernables [155].

Il existe quatre types de CSNB à fond d'œil normal : les CSNB complètes dites de type I (dont fait partie la forme existante chez le cheval), les CSNB incomplètes dites de type II, les CSNB autosomiques dominantes (dont la CSNB de Nougaret), et les CSNB autosomiques récessives de type Riggs. Par ailleurs, il existe deux types de CSNB à fond d'œil anormal : le *fundus albipunctatus* et la maladie d'Oguchi.

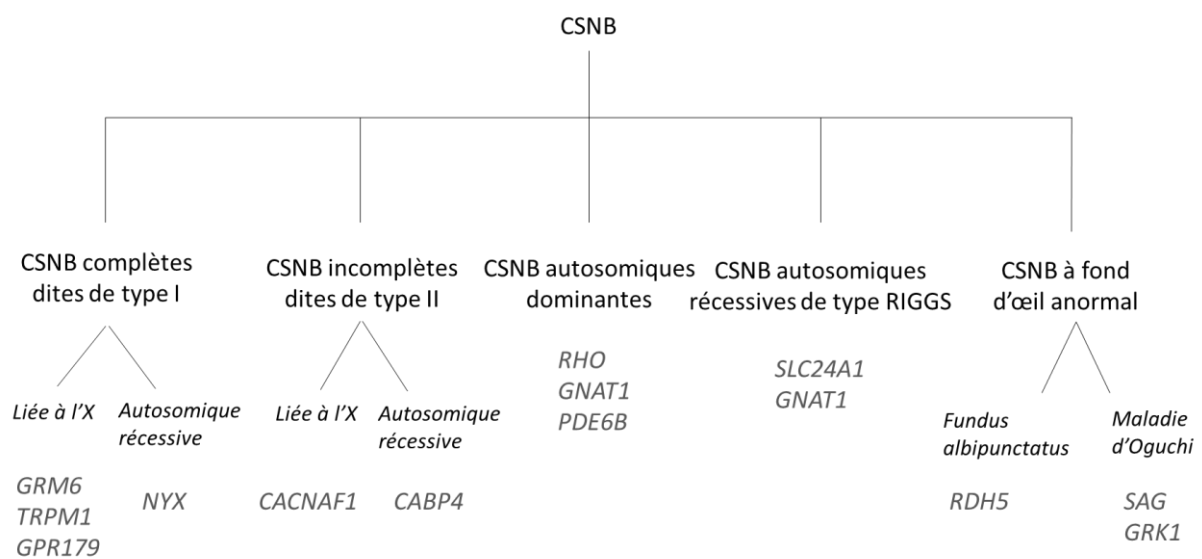


Figure 26 : Classification des différentes formes de CSNB et gènes impliqués

A. Quatre types de Cécité Nocturne Congénitale Stationnaire à fond d'œil normal

1. CSNB complètes dites de type I

La dénomination de CSNB complète fait référence à l'atteinte complète du fonctionnement des voies ON. La dénomination de CSNB de type I, quant à elle, fait référence à l'absence de fonctionnement d'un seul type de voie : la voie ON. Il existe deux types de CSNB complètes, pour lesquelles sont identifiés deux sites de dysfonctionnement postsynaptique distincts, d'origine différente, mais ayant des conséquences identiques sur les réponses des systèmes rétiniens.

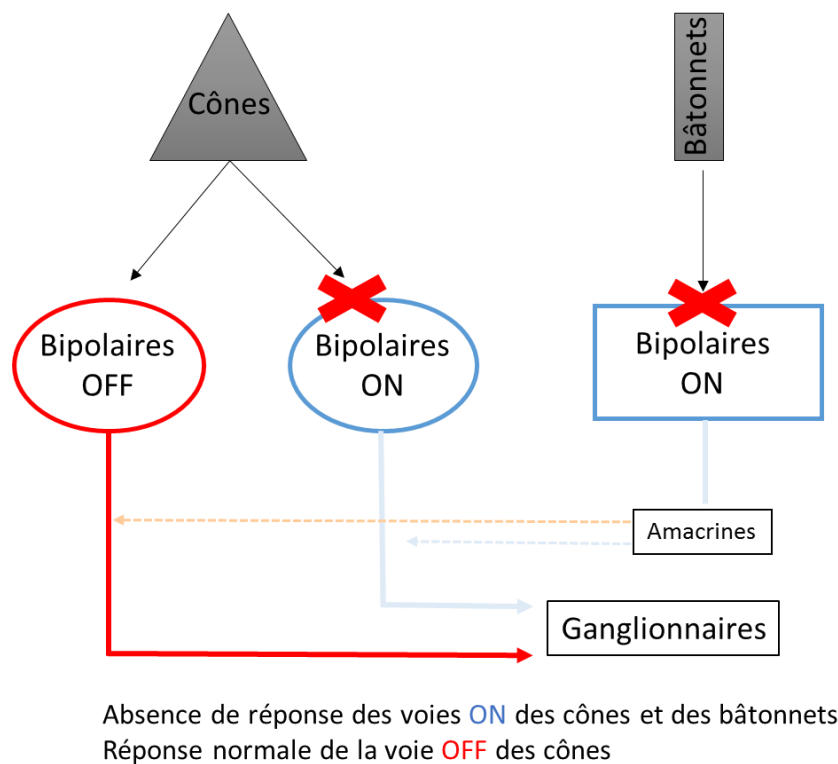


Figure 27 : Les CSNB complètes dites de type I : Dysfonctionnement postsynaptique des cellules bipolaires ON des cônes et des bâtonnets

a. CSNB complète dite de type I, *autosomique récessive*

La CSNB complète autosomique récessive correspond à un dysfonctionnement postsynaptique des cellules bipolaires ON des cônes et des bâtonnets. Ce dysfonctionnement est à l'origine d'un signal erroné vers les cellules bipolaires ON (de cônes et de bâtonnets), celui issu de la voie OFF des cônes étant normal.

Trois mutations distinctes peuvent être à l'origine de ce dysfonctionnement :

- La mutation du gène *GRM6*, qui code pour les récepteurs métabotropiques au glutamate mGluR6 des cellules bipolaires ON des bâtonnets et des cônes. Ces récepteurs sont alors inaptes à assurer la bonne transmission du signal visuel entre les photorécepteurs et les cellules bipolaires ON [53, 206].

- La mutation du gène *TRPM1*, qui code pour le récepteur TRPM1 des cellules bipolaires ON des bâtonnets et des cônes [6, 8, 29, 68, 94, 123]. **C'est cette même mutation qui est à l'origine de la CSNB décrite chez le cheval.**

- La mutation du gène *GPR179*, qui code pour la protéine GPR179 : (G protein-coupled receptor 179). C'est le séquençage de l'exome entier de patients atteints par la CSNB complète, et qui ne présentaient aucune des mutations pour les gènes préalablement identifiés, qui a conduit à l'identification de cette mutation [5]. Le gène *GPR179* est exprimé au sein des terminaisons dendritiques des cellules bipolaires ON, et la protéine GPR179 codée par ce gène est impliquée dans la cascade de transduction du signal visuel. Le mécanisme de cette implication n'est pas encore totalement élucidé, mais une publication de 2012 évoque la possibilité que les protéines GPR179 se lient avec les protéines mGluR6 pour former des hétérodimères [142].

La transmission est autosomique récessive : elles sont dites *CSNB complètes ou de type I, autosomique récessive*.

b. CSNB complète dite de type I, *liée à l'X*

La CSNB complète dite de type I, liée à l'X, correspond à un dysfonctionnement des cellules bipolaires ON des bâtonnets et des cônes, dont l'origine est la mutation du gène *NYX* qui code pour la nyctalopine [14, 121]. La nyctalopine est une protéine extracellulaire ancrée à la membrane des cellules bipolaires ON des bâtonnets et des cônes. Elle contient plusieurs domaines riches en leucine nommés « Leucine-

rich repeat», qui possèdent comme son nom l'indique une forte fréquence de résidus leucine. Ces motifs structuraux sont impliqués dans le contact et l'interaction protéine-protéine [148].

La nyctalopine forme avec la protéine TRPM1 et le récepteur mGluR6 un complexe assurant la transmission du signal des photorécepteurs aux cellules bipolaires. Cette association est essentielle pour le ciblage synaptique et l'expression de TRPM1 sur les cellules bipolaires ON [29, 143].

La nyctalopine est la seule protéine extracellulaire de ce complexe, suggérant qu'elle agit comme une sous-unité accessoire du canal TRPM1. Elle régleme la localisation de TRPM1 sur la synapse [143] et assure son couplage avec le récepteur mGluR6 [29]. Le mécanisme permettant à la nyctalopine de positionner le canal TRPM1 sur la région post-synaptique est actuellement inconnu [143]. Dans cette configuration, la perte de la nyctalopine perturberait le couplage du récepteur mGluR6 avec le canal TRPM1 et donc la réponse au signal lumineux provenant des photorécepteurs [29].

La transmission de cette affection est récessive et liée à l'X [118]. Par conséquent, la présence des deux allèles mutants est nécessaire pour que l'affection s'exprime chez une femme. L'affection atteint donc majoritairement les hommes.

c. Caractéristiques communes aux deux types de CSNB complètes

Pour les deux formes de CSNB complète, les patients atteints manifestent à des degrés variables des troubles de la vision nocturne, une baisse de l'acuité visuelle, une myopie forte, un nystagmus et un strabisme [8]. Les symptômes décrits chez le cheval sont comparables, hormis la myopie et le strabisme qui ne sont pas systématiques et le nystagmus qui est absent.

Une modification de la vision des couleurs a été rapportée chez certains patients [155], ce qui est compatible avec l'absence de fonctionnement des cônes S. Les cônes S sont en effet les supports de la vision des couleurs chez l'homme et ont la particularité de ne posséder qu'une voie ON, non fonctionnelle dans le cas d'une CSNB complète. Aucune publication ne fait mention d'une modification de la vision des couleurs chez les chevaux atteints de CSNB et les manifestations de la dyschromatopsie sont particulièrement difficiles à mettre en évidence en pratique courante chez les chevaux.

Comme chez le cheval, le tracé électrorétinographique des deux formes de CSNB complète est de type Schubert-Bornschein. L'ERG flash est caractérisé par l'absence d'onde b en condition scotopique

(ERG « négatif ») et par la diminution de l'amplitude de cette dernière en condition photopique et pour la *mixed-response*.

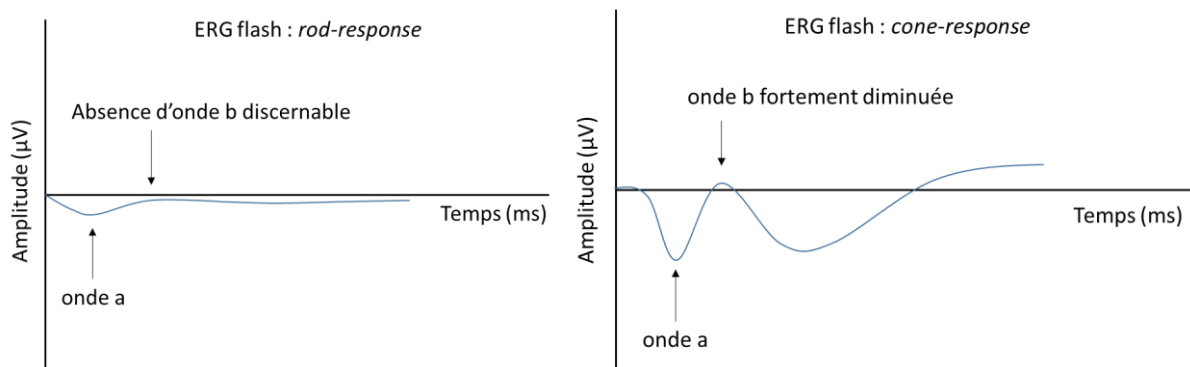


Figure 28 : ERG flash : allure d'une rod-response et d'une cone-response anormales lors de CSNB complète

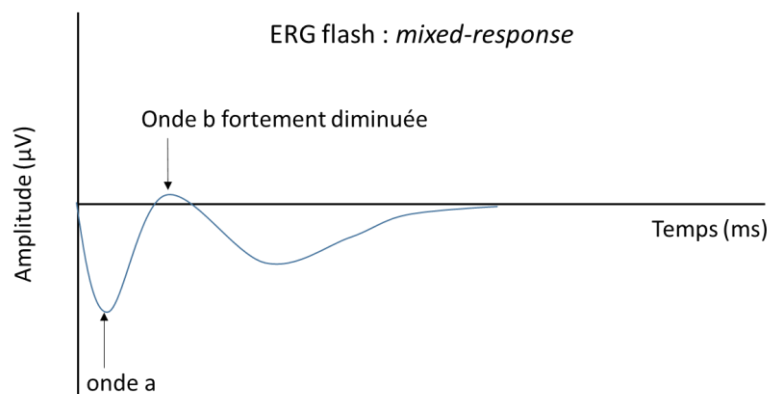


Figure 29 : ERG flash : allure d'une mixed-response anormale lors de CSNB complète

L'ERG flicker est caractérisé par l'existence d'une amplitude normale de la *flicker-response* [7]. Ces tracés sont cohérents avec une atteinte sélective de la voie ON et avec un fonctionnement normal de la voie OFF qui génère la *flicker-response* [155].

Le diagnostic par électrorétinographie est complété chez l'homme par des diagnostics d'exclusions fournis par deux types d'examen complémentaires : l'électro-oculogramme (EOG) et la tomographie en cohérence optique (OCT).

L'électro-oculogramme ou EOG reflète le fonctionnement de la membrane basale de l'épithélium pigmentaire, et celui de son déclencheur : les bâtonnets [3]. Après un temps d'obscurité, une stimulation lumineuse de longue durée est délivrée à la rétine, ce qui permet aux bâtonnets de

fonctionner en continu. Leur fonctionnement conduit à une dépolarisation transitoire de la membrane basale de l'épithélium pigmentaire par ouverture de ses canaux chlore. L'EOG reflète la cinétique de cette dépolarisation [156]. Lors de CSNB complète, l'EOG est normal. Ces résultats confirment le bon fonctionnement des bâtonnets et de l'épithélium pigmentaire.

La tomographie en cohérence optique ou OCT est un procédé d'imagerie non invasif, capable de produire des images en coupe transversale de haute résolution de la rétine et du nerf optique, permettant l'analyse fine des structures de l'épaisseur rétinienne. Ces images fournissent des informations utiles pour le suivi de la progression et/ou de la résolution de maladies du segment postérieur et de la rétine [1, 115]. Seuls les résultats de l'OCT peuvent éliminer avec certitude et de manière précoce l'hypothèse d'une maladie rétinienne évolutive telle que le rétinosis, dont la présentation clinique et les résultats électrophysiologiques peuvent être similaires à la CSNB. Lors de CSNB complète, l'OCT est normal, alors que lors de rétinosis, l'OCT révèle des zones de clivage au sein des couches internes de la rétine [155].

Il existe deux types de souris transgéniques actuellement utilisés comme modèle d'étude de la CSNB complète humaine : la souris TRPM1-L et la souris nob [74, 95]. Des essais probants de thérapie génique ont été mis en place chez la souris mutante nob [73], qui reprend de nombreuses caractéristiques de la CSNB complète liée à l'X [141]. La perturbation de la transmission du signal lumineux entre les photorécepteurs et les cellules bipolaires paraît être la seule conséquence de la mutation du gène *NYX*. Aucune anomalie anatomique (visible par les moyens d'exploration modernes) ne semble être impliquée. Compte-tenu de ces éléments, il est possible que la fonction visuelle des patients puisse donc être améliorée par thérapie génique. Toutefois, aucune étude n'a encore été effectuée chez l'homme. En revanche, des essais concluants de thérapie génique ont été réalisés sur des patients atteints d'une autre forme d'héméralopie, l'amaurose congénitale de Leber, dont l'origine est la mutation du gène *RPE65* [20].

Par ailleurs, ce sont les diverses études réalisées chez le cheval qui ont permis d'identifier le gène *TRPM1*. Ces découvertes ont donc permis de mieux connaître l'affection et sa transmission. Le cheval peut donc être considéré comme un modèle animal d'étude de la CSNB complète humaine. Cependant, l'utilisation du cheval en tant que modèle d'étude ne peut être envisagée à grande échelle, comme pour la souris, car de nombreuses contraintes s'imposent. Le cheval est un animal de grande taille, ce qui implique un coût d'élevage et d'entretien élevé, en termes d'alimentation, d'hygiène et d'habitat. De plus, la durée de la gestation chez le cheval est longue (onze mois), et il n'y a qu'un seul voire exceptionnellement deux petits par portée. Il est également plus difficile de mettre en place des lots d'étude homogènes chez le cheval que chez un animal comme la souris. Enfin, l'utilisation de ce

type d'animal désormais considéré comme animal de compagnie, à des fins expérimentales, peut être difficilement accepté du grand public.

2. CSNB incomplètes dites de type II

Les CSNB incomplètes dites de type II sont dues à une anomalie de la transmission synaptique entre les bâtonnets et leurs cellules bipolaires ON d'une part et entre les cônes et leurs cellules bipolaires ON et OFF d'autre part. Ce dysfonctionnement n'est que partiel, mais atteint les deux types de voies ON et OFF, d'où la dénomination de CSNB incomplètes ou de type II. Elle sont essentiellement liées à l'*X* et dues à une mutation du gène *CACNA1F* [14, 178], mais elles peuvent être plus rarement autosomiques récessives et dues à une mutation des gènes *CABP4* [208] ou *CACNA2D4* [201].

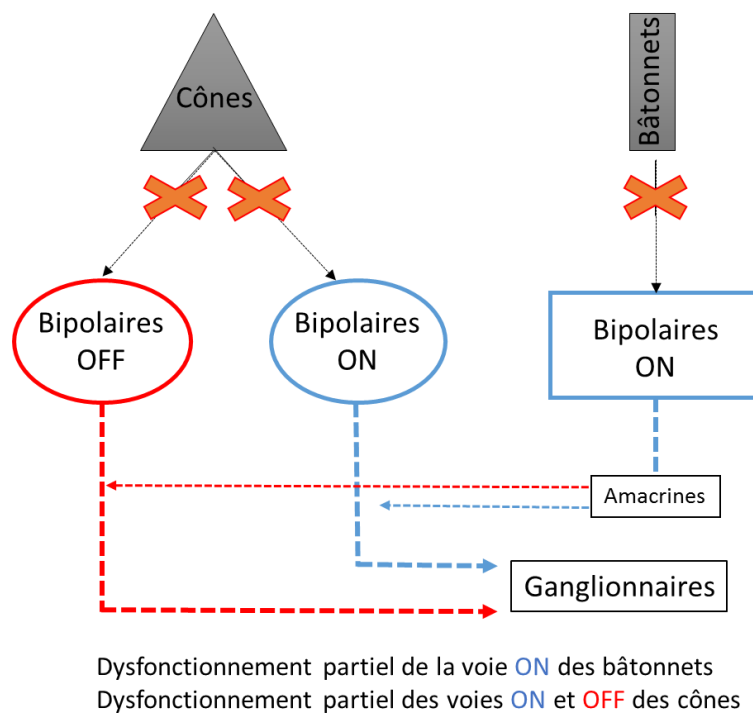


Figure 30 : Les CSNB incomplètes dites de type II : Dysfonctionnement de la transmission synaptique entre les photorécepteurs et leurs cellules bipolaires

a. CSNB incomplète liée à l’X

Dans la forme incomplète de CSNB liée à l’X, c’est le gène *CACNAF1* qui est muté. Ce gène code pour le canal protéique CACNAF1 (alpha-1F-subunit voltage-dependent L type calcium channel), canal voltage-dépendant spécifique du calcium, situé en densité élevée sur les boutons synaptiques des cônes et des bâtonnets [122, 208].

Au moins quarante-huit mutations du gène *CACNAF1* ont été reliées à la CSNB incomplète liée à l’X. La majeure partie de ces mutations a pour conséquence l’altération de la transmission du signal visuel entre les photorécepteurs et les cellules bipolaires. En effet, le flux de calcium contrôlé par CACNAF1 contribue à la régulation du taux de glutamate libéré par les photorécepteurs dans l’espace intersynaptique vers les cellules bipolaires ON et OFF [7]. Une stimulation lumineuse induit une hyperpolarisation des photorécepteurs, et ralentit le flux calcique intercellulaire à travers les canaux voltage-dépendants (dont CACNAF1) [37]. De ce fait, le taux de glutamate libéré dans l’espace intersynaptique diminue, ce qui active la réponse ON et inhibe la réponse OFF. La mutation du gène *CACNAF1* perturbe ce processus et réduit alors l’efficacité du transfert synaptique. Certaines mutations faux-sens en revanche, affectent l’expression de la protéine CACNAF1, qui est alors transcrite dans des proportions moindres [86].

Certaines mutations du gène *CACNAF1* peuvent également être la cause d’affections rétinienne progressives. Miyale et al. ainsi que Nyakatura et al. rapportent dans leurs publications respectives les cas d’un frère et d’une sœur d’une part, et de deux frères d’autre part, issus de deux fratries distinctes, présentant une affection rétinienne progressive associée à une mutation du gène *CACNAF1* [117, 128]. Ces découvertes suggèrent que différentes mutations de *CACNAF1* peuvent aboutir à un phénotype rétinien variable.

La transmission de cette forme de CSNB est récessive et liée à l’X [14].

Il existe un modèle d’étude de la CSNB incomplète liée à l’X, représenté par la souris mutante nob2 [37].

b. CSNB incomplète autosomique récessive

Cette forme de CSNB est plus rare que la CSNB incomplète liée à l’X.

Dans la forme incomplète de CSNB autosomique récessive, c’est le gène *CABP4* qui est muté [208]. La protéine CABP4 (Ca²⁺ binding protein 4) appartient à la famille des protéines de liaison du calcium (calcium-binding proteins ou CABP), qui ont la propriété de s’associer aux ions calcium présents dans le milieu cellulaire des cellules neuronales et de moduler l’activité des canaux voltage-dépendant spécifiques du calcium [78]. Elle est située sur les terminaisons synaptiques des photorécepteurs et est directement associée à la terminaison carboxyle de la protéine CACNAF1.

Deux mutations distinctes du gène *CABP4* ont été identifiées dans deux familles distinctes présentant un phénotype caractéristique de CSNB incomplète. La première conduit à une diminution du taux de transcrits de *CABP4*, de façon similaire aux mutations faux-sens affectant le gène *CACNAF1*. La deuxième est à l’origine d’un décalage du cadre de lecture des nucléotides lors de la transcription, ce qui modifie la structure tertiaire des protéines CABP4 transcrites. L’affinité et la capacité de liaison de ces dernières pour le calcium s’en trouve alors altérée [208]. Dans les deux cas, chez l’homme et chez la souris mutante déficiente pour le gène *CABP4* utilisée comme modèle d’étude, les mutations conduisent à une anomalie de la transmission du signal visuel entre les photorécepteurs et les cellules bipolaires.

Jusqu’ici, seulement trois patients atteints de CSNB incomplète ont été décrits comme porteurs de mutations pour le gène *CABP4* dans la littérature [208]. Des études supplémentaires sur d’autres patients permettront de connaître davantage la corrélation entre le génotype et le phénotype des patients mutés.

Un des trois patients de l’étude montra des signes d’atteinte rétinienne progressive (diminution de l’acuité visuelle et photophobie), trente ans après que le diagnostic de CSNB fut établi chez lui. Une évolution progressive de l’affection semble donc possible pour la deuxième mutation à l’origine de la modification de la structure de la protéine [208].

La mutation du gène *CACNA2D4* (codant la protéine alpha 2/delta-subunit 4 voltage-dependent calcium channel) est parfois citée comme étant une cause supplémentaire de CSNB incomplète autosomique récessive [8]. En effet, les signes cliniques et les résultats des examens électrorétinographiques effectués chez les patients porteurs de cette mutation sont évocateurs de CSNB incomplète. Cependant, Wycisk et al. rapportent dans leur travaux que cette affection est

progressive, et s'apparente à une dystrophie lentement progressive autosomique récessive des cônes [201].

c. Caractéristiques communes aux CSNB incomplètes

Les patients atteints de CSNB incomplète présentent une vision altérée en ambiance de niveau lumineux scotopique, une acuité visuelle réduite, une myopie modérée ou bien une hypermétropie. L'examen du fond d'œil ne révèle toutefois pas d'anomalie [14, 117]. Un nystagmus peut être présent ainsi qu'un strabisme dans 30% des cas [155]. Le fonctionnement des cônes et des bâtonnets est moindre, mais persistant [14].

L'ERG flash montre une diminution d'amplitude de l'onde b en condition scotopique et photopique, ainsi que pour la *mixed-response*. Les ondes a et c sont quant à elles normales. Ces résultats sont compatibles avec un dysfonctionnement des voies ON des bâtonnets et des cônes, et correspondent à un ERG de type Schubert-Bornschein.

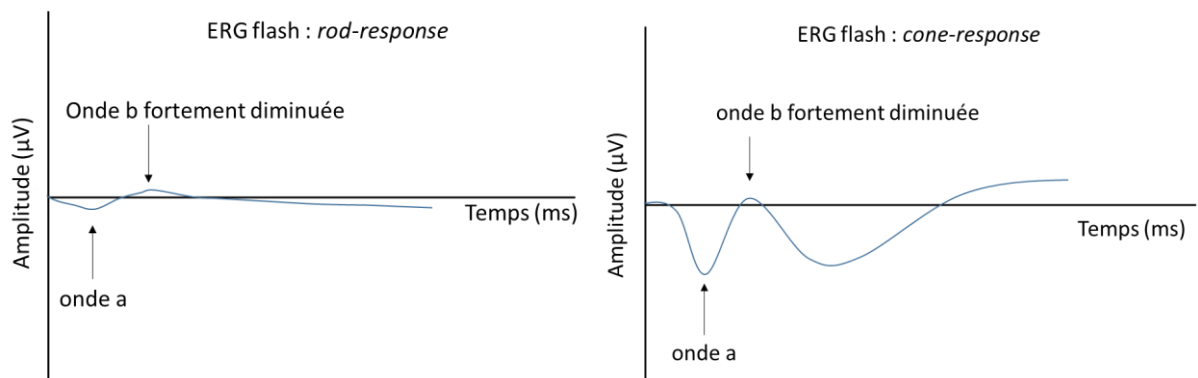


Figure 31 : ERG flash : allure d'une rod-response et d'une cone-response anormales lors de CSNB incomplète

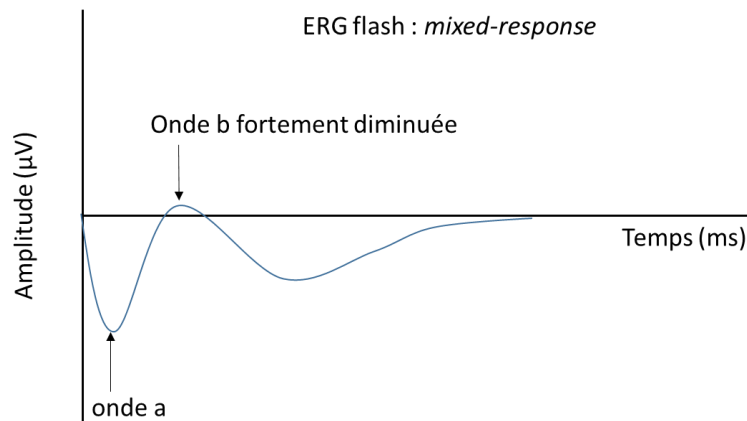


Figure 32 : ERG flash : allure d'une mixed-response anormale lors de CSNB incomplète

L'ERG flicker est caractérisé par l'existence d'une amplitude diminuée de la *flicker-response*, reflet du dysfonctionnement de la voie OFF des cônes.

L'EOG est normal, ce qui permet d'exclure tout dysfonctionnement de la membrane basale de l'épithélium pigmentaire, et de confirmer le fonctionnement normal des bâtonnets.

L'OCT, normal, élimine un rétinoshisis dont les résultats électrophysiologiques peuvent être comparables à la CSNB incomplète.

Les patients atteints de CSNB incomplète, porteurs de mutations pour les gènes *CACNAF1* ou *CABP4* ne peuvent donc pas être cliniquement distingués. L'analyse génétique est donc l'approche diagnostique de choix pour différencier les deux types d'atteinte [208].

Aucun essai thérapeutique n'a encore été mis en place sur les souris transgéniques modèles ou sur l'homme.

La dénomination de CSNB incomplète se rapporte au dysfonctionnement partiel des deux voies (ON des bâtonnets et des cônes et OFF des cônes), alors que la dénomination de CSNB de type II fait référence au dysfonctionnement des deux voies.

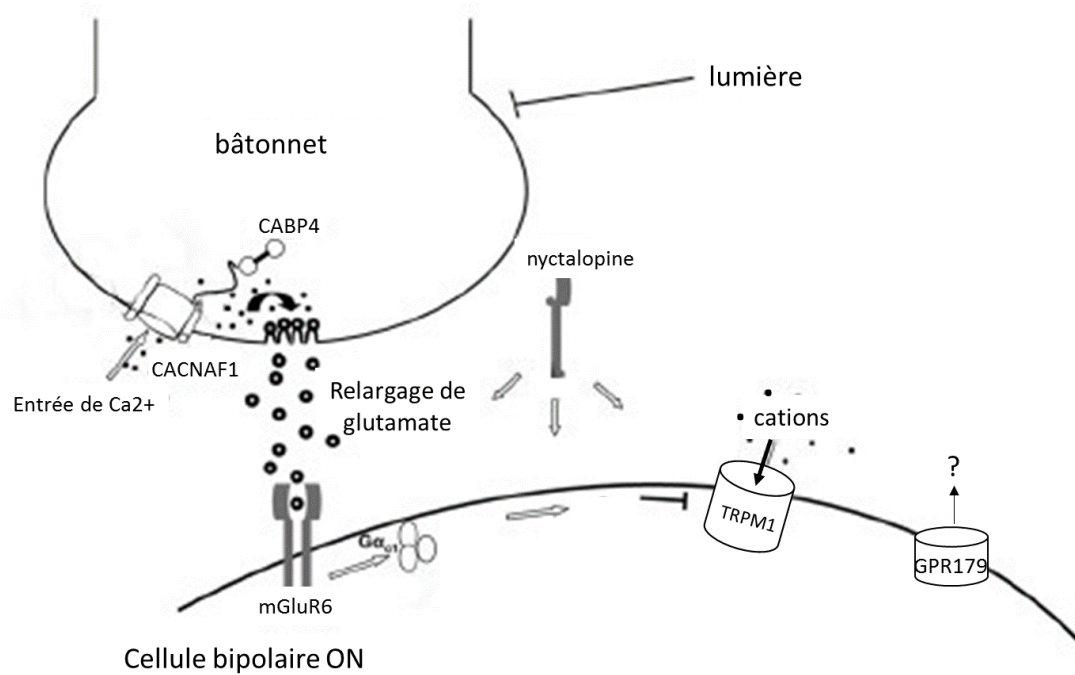


Figure 33 : Représentation schématique des protéines impliquées dans la transmission du signal visuel, des bâtonnets vers les cellules bipolaires adjacentes, et pour lesquelles la mutation conduit à une CSNB complète ou incomplète (d'après [6])

3. CSNB autosomiques dominantes

Les CSNB autosomiques dominantes correspondent à un dysfonctionnement localisé aux bâtonnets. La transmission du signal visuel depuis les bâtonnets vers les cellules bipolaires ON de bâtonnets est défectueuse. En revanche le système photopique fonctionne normalement et le signal visuel est correctement transmis des cônes aux cellules bipolaires ON et OFF de cônes.

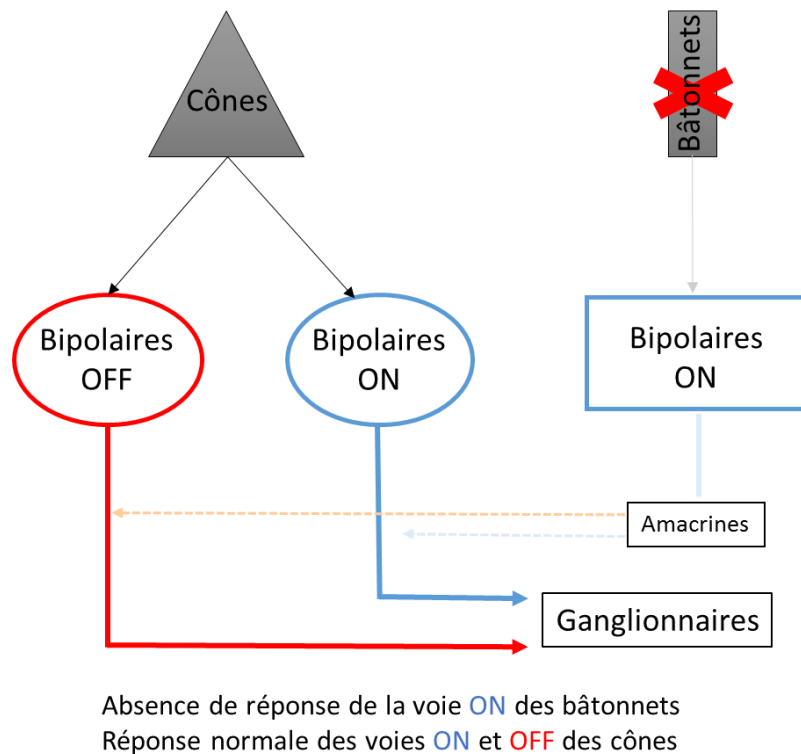


Figure 34 : Les CSNB autosomiques dominantes : Absence de fonctionnement des bâtonnets

Les gènes mutants responsables de ce dysfonctionnement sont au nombre de trois et entraînent l'arrêt de la cascade de transduction à différents niveaux [155, 207]:

- Le gène mutant *RHO* correspond au codage d'une rhodopsine anormale. La rhodopsine, unique pigment des bâtonnets, joue un rôle clé dans l'initiation de la phototransduction. Elle est activée par l'absorption d'un photon, et active à son tour plusieurs centaines de molécules de transducine. Son altération empêche alors la poursuite appropriée de la transduction au sein des bâtonnets [51].

- Le gène mutant *GNAT1* code pour une sous-unité alpha de la transducine anormale. Cette dernière n'est alors plus capable de réguler la production de guanosine triphosphate (GTP) au sein de la cascade d'activation.
- Le gène mutant *PDE6B* est à l'origine d'une phosphodiesterase défaillante. L'hydrolyse des molécules de GMPc nécessaire à la poursuite de la transduction ne peut être assurée [179].

La CSNB de Nougaret, affectant la famille française des Nougaret dans la dernière partie du 17^{ème} siècle, fait partie des CSNB autosomiques dominantes. C'est la mutation du gène *GNAT1* qui en est l'origine [52].

Les patients atteints de CSNB autosomique dominante présentent une héméralopie, une acuité visuelle normale, un fond d'œil normal. Ils ne présentent pas de myopie, ni de nystagmus ou de strabisme [126, 155].

L'affection est stationnaire, l'absence de fonctionnement des bâtonnets n'entraîne pas de dégénérescence des bâtonnets à long terme, contrairement aux dystrophies de type « rod-cone ». Le fonctionnement du système des cônes est et reste normal. Le système photopique est donc le seul système rétinien fonctionnel chez ces patients [207].

Une CSNB autosomique dominante est généralement recherchée chez un enfant dans le cadre d'une atteinte familiale. Etant donnée la moindre sévérité des symptômes accompagnant l'héméralopie, une CSNB autosomique dominante peut même être découverte tardivement, chez l'adulte, lors d'une prise de conscience de difficultés à se mouvoir dans une ambiance faiblement éclairée ou à conduire la nuit [155].

Les résultats des examens électrophysiologiques sont variables selon le gène muté. L'ERG flash photopique est normal pour les trois mutations, ainsi que l'ERG flicker. L'ERG flash scotopique est de type Riggs lors de mutation sur le gène *GNAT1* (diminution conjointe des amplitudes des ondes a et b) [126], et est variable lors de mutation sur les gènes *RHO* et *PDE6B* : bien que la *rod-response* soit dans tous les cas fortement diminuée, l'ERG s'apparente à un ERG de type Schubert-Bornschein chez certains patients, et à un ERG de type Riggs chez d'autres. Les nombreuses mutations existantes sur ces deux gènes sont certainement à l'origine de ces variations [207].

Une seule publication scientifique rapporte l'utilisation de l'EOG en tant qu'examen complémentaire dans le diagnostic des CSNB autosomiques dominantes. Compte tenu de la présence de bâtonnets dysfonctionnels chez les patients affectés, il serait plausible que l'EOG soit anormal. Cependant, l'étude rapporte l'existence d'un EOG normal chez les patients atteints de CSNB due à la mutation de la

rhodopsine [207]. Ceci suggère que les anomalies à l'origine de CSNB autosomiques dominantes n'impliquent qu'un dysfonctionnement partiel des bâtonnets, et que les échanges entre ces derniers et l'épithélium pigmentaire n'en sont pas affectés.

Aucune publication ne rapporte l'utilisation de l'OCT, cependant les résultats de cet examen ne devraient révéler aucune anomalie.

Des essais probants de thérapie par transplantation de photorécepteurs ont été réalisés chez des souris mutantes adultes *Gnat-/-* [144]. Pearson et al. ont montré dans leur étude que la transplantation de bâtonnets permet de restaurer la vision scotopique chez ces souris, initialement dépourvues de bâtonnets fonctionnels et étudiées comme modèle de CSNB. Les précurseurs de bâtonnets transplantés sont donc capables de former des connexions synaptiques avec les cellules bipolaires et les cellules horizontales de la rétine, et d'assurer ainsi la transmission du signal visuel. Bien que la fonction visuelle scotopique enregistrée chez les souris transplantées *Gnat1-/-* soit plus faible que chez les souris de type sauvage, une telle sensibilité est remarquable étant donné que les photorécepteurs intégrés représentent moins de 1% du total des bâtonnets présents dans la rétine. Ces résultats démontrent pour la première fois que des précurseurs de bâtonnets transplantés peuvent s'intégrer dans une rétine adulte anormale et, en se connectant directement avec le circuit de la rétine de l'hôte, améliorer véritablement la vision.

Un principe similaire de greffe de cellules souches rétinienne est en cours d'essai clinique chez l'homme, avec des résultats convaincants. Les patients concernés souffrent de la maladie de Stargardt et de la dégénérescence maculaire liée à l'âge. A l'heure actuelle, aucune publication ne fait état de thérapie cellulaire chez des patients atteints de CSNB, mais ce type de médecine permet de nourrir de nombreux espoirs pour des maladies la plupart du temps assez invalidantes [174].

4. CSNB autosomiques récessives de type Riggs

Les CSNB autosomiques récessives de type Riggs correspondent à un dysfonctionnement localisé aux bâtonnets, de la même manière que pour les CSNB autosomiques dominantes. Le fonctionnement des bâtonnets est alors aboli, et la transmission du signal visuel vers les cellules bipolaires ON de bâtonnets est défaillante. Le système photopique, en revanche, fonctionne normalement. Le signal visuel est donc correctement transmis des cônes aux cellules bipolaires ON et OFF de cônes.

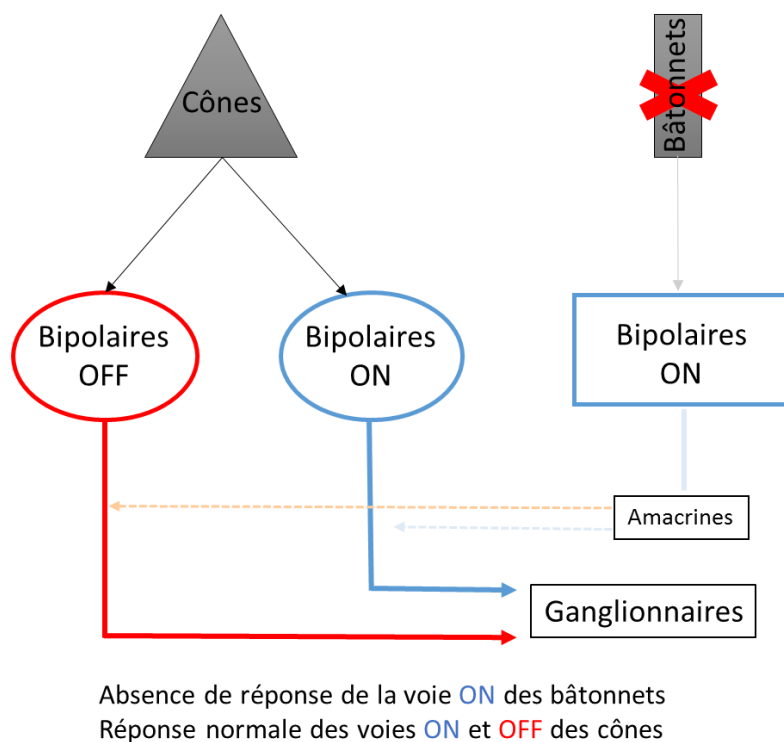


Figure 35 : Les CSNB autosomiques récessives de type Riggs : Absence de fonctionnement des bâtonnets

Deux mutations distinctes peuvent être à l'origine de ce dysfonctionnement ; ces mutations ont été toutes deux découvertes lors d'études menées sur des familles consanguines pakistanaises affectées par la CSNB :

- La mutation du gène *SLC24A1*, qui code pour l'échangeur $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ « SLC24A1 », situé dans le segment externe des bâtonnets. Il joue vraisemblablement un rôle dans le maintien de l'équilibre

calcique, dans la mesure où un flux sortant d'ions calcium serait couplé avec un flux entrant d'ions sodium. La perte totale ou même partielle de la fonction d'échangeur de SLC24A1 se traduirait par des taux anormaux de calcium intracellulaire, ce qui pourrait interférer avec le bon fonctionnement des bâtonnets, et aboutir à l'expression du phénotype de la CSNB [154].

Des études histologiques ont révélé que la protéine SLC24A1 est également exprimée dans le segment interne des bâtonnets et dans les couches granulaires externes et internes. La raison pour laquelle la perte de cette protéine se manifeste uniquement dans les bâtonnets demeure encore inexpliquée. Le développement d'un modèle animal pourrait potentiellement aider à la compréhension du fonctionnement des acteurs moléculaires qui contribuent à pallier ces concentrations calciques anormales, et permettrait également de mieux connaître le rôle de SLC24A1 dans la CSNB [154].

- La mutation homozygote du gène *GNAT1*, qui code pour une sous-unité alpha de la transducine anormale, et qui est également responsable de la CSNB autosomique dominante [126].

Le gène muté *GNAT1* est donc impliqué dans deux modes de transmission de la CSNB : la CSNB à transmission autosomique dominante et la CSNB à transmission autosomique récessive. L'existence conjointe, au sein d'un même gène, de mutations présentant un mode de transmission autosomique dominant et un mode de transmission autosomique récessif, relève de mécanismes encore incompris. Il est possible que les protéines résultant de mutations dominantes inhibent leurs homologues de type sauvage. Ainsi, un allèle mutant serait suffisant pour exprimer le phénotype de l'affection. Au contraire, les protéines issues de mutations récessives n'affecteraient pas les protéines de type sauvage, et ces mutations nécessiteraient deux allèles mutants pour exprimer l'affection [126].

Les patients atteints de CSNB autosomique récessive de type Riggs présentent, au même titre que les patients atteints de CSNB autosomique dominante, une héméralopie, une acuité visuelle normale, un fond d'œil normal. Ils ne présentent pas de myopie, ni de nystagmus ou de strabisme [126, 155].

L'ERG flash scotopique est de type Riggs, avec une diminution conjointe des amplitudes des ondes a et b. L'ERG flash photopique est normal, ainsi que L'ERG flicker, ce qui est cohérent avec une atteinte spécifique des bâtonnets et de leur voie ON [126].

B. Deux types de Cécité Nocturne Congénitale Stationnaire à fond d'œil anormal

Bien que congénitales, les deux types de CSNB à fond d'œil anormal, le *fundus albipunctatus* et la maladie d'Oguchi, sont souvent de découverte fortuite ou tardive au cours de l'exploration d'une héméralopie de d'adolescent ou de l'adulte. L'acuité visuelle associée est le plus souvent normale et le nystagmus peu fréquent [155]. Les fonds d'œil sont caractéristiques [189].

1. *Fundus albipunctatus*

Le *fundus albipunctatus* est une héméralopie congénitale stationnaire. L'examen du fond d'œil révèle la présence de nombreuses petites taches punctiformes blanches ou jaunes pâles dispersées dans la rétine. Ces dernières peuvent parfois impliquer la zone maculaire périphérique [189], et peuvent évoluer au cours du temps sans entraîner de modification fonctionnelle [111].

Le *fundus albipunctatus* n'altère pas l'acuité visuelle, ni le champ visuel ni la perception des couleurs [129, 155].

Le mode de transmission de l'affection est majoritairement autosomique récessif, mais quelques cas de transmission autosomique dominante ont été rapportés [189].

Le *fundus albipunctatus* se manifeste par une héméralopie plus ou moins précoce, souvent ressentie au milieu de la deuxième décennie [155]. Son diagnostic peut être fortuit et établi lors d'un examen du fond d'œil de routine [97]. Il est lié à un retard de l'adaptation des bâtonnets, et dans une moindre mesure des cônes, à l'obscurité [102].

Bien que dit stationnaire, le *fundus albipunctatus* peut évoluer après la quatrième décennie vers une dystrophie maculaire [127].

Le *fundus albipunctatus* est dû à des mutations du gène *RDH5*, codant pour la 11-cis rétinol déshydrogénase (11-cis-RDH), enzyme exprimée abondamment dans l'épithélium pigmentaire [202].

Le gène *RDH5* muté est à l'origine de 11-cis-déshydrogénases anormales [202], dont le dysfonctionnement induit un trouble du cycle visuel par déficience de la ré-isomérisation du 11 cis-rétinol en 11-cis-rétinal dans l'épithélium pigmentaire [108]. En effet, au sein de l'épithélium

pigmentaire, lors de l'initiation de la cascade de transduction, l'absorption d'un photon par une molécule de rhodopsine isomérise le rétinol, qui passe de sa forme 11-cis à sa forme isomère tout-trans-rétinal. Cette modification de structure induit la rupture entre l'opsine et le rétinol. Le tout-trans-rétinal se ré-isomérise ensuite en tout-trans-rétinol, puis en 11-cis rétinol, et enfin en 11-cis-rétinal, grâce à des 11-cis rétinol déshydrogénases. Le 11-cis-rétinal est alors transporté dans le photorécepteur et réassocié à l'opsine pour reformer la rhodopsine qui peut de nouveau interagir avec la lumière [189].

Le dysfonctionnement reste donc localisé au sein de l'épithélium pigmentaire, et affecte *in fine* le fonctionnement du pigment des bâtonnets.

En ce qui concerne les caractéristiques électrophysiologiques, l'ERG peut rester longtemps normal malgré la présence des taches blanches aux fonds d'œil [97]. Une diminution d'amplitude des ondes a et b est observée pour l'ERG flash en condition scotopique et pour la *mixed-response*, après une période d'adaptation de vingt à trente minutes. Un aspect électronégatif peut aussi parfois être identifié pour la *mixed-response* [129].

Après une adaptation de deux à trois heures à l'obscurité [129], voire après toute une nuit [79], une normalisation voire une augmentation des amplitudes est observée.

L'amplitude des ondes a et b de l'ERG photopique peut aussi être diminuée [129]. Cette configuration se voit surtout à un âge avancé [136], suggérant que les cônes présentent un certain degré de dysfonctionnement.

Les résultats objectivent un dysfonctionnement essentiellement situé au sein de l'épithélium pigmentaire, par trouble du cycle de ré-isomérisation des pigments visuels, entraînant un retard d'adaptation à l'obscurité des bâtonnets. Ce retard d'adaptation est également à l'origine d'une amplitude de l'onde b moindre que la normale, cette dernière dépendant essentiellement de la dépolarisation des cellules bipolaires ON des bâtonnets et croissant régulièrement au cours de l'adaptation à l'obscurité.

L'EOG est anormal, témoignant d'un dysfonctionnement intra-épithélial de l'ensemble des cellules de l'épithélium pigmentaire.

L'OCT met en évidence les tâches punctiformes blanchâtres visibles au fond d'œil, ainsi qu'une diminution d'épaisseur des couches de la neurorétine [155].

L'ensemble des résultats montre l'existence d'un dysfonctionnement situé au sein de l'épithélium pigmentaire avec un fonctionnement du système scotopique qui se normalise avec une adaptation de longue durée à l'obscurité.

Les mutations connues du gène *RDH5* sont au nombre de dix-huit. Certaines sont à l'origine d'une dystrophie progressive des cônes ou d'une dystrophie maculaire. Le phénotype et les réponses électrophysiologiques d'un patient présentant un gène *RDH5* muté varient donc avec la nature des mutations de ce gène [129].

La rétinite ponctuée albescente constitue l'un des principaux diagnostics différentiels à évoquer. Il s'agit d'une affection autosomique récessive, caractérisée par la présence de nombreuses tâches punctiformes blanches jaunâtres siégeant également au sein de l'épithélium pigmentaire, et épargnant habituellement l'aire maculaire. Ces tâches blanches ont une disposition radiaire. Cette affection se différencie du fundus albipunctatus par la disposition radiaire de ses tâches, et son caractère progressif, évoluant lentement vers une atrophie rétinienne [155].

2. Maladie d'Oguchi

La maladie d'Oguchi est une forme particulière de CSNB autosomique récessive à fond d'œil anormal, décrite initialement au sein de la population japonaise [140], population où la prévalence de l'affection reste à l'heure actuelle la plus élevée. Elle reste très rare en Europe, et il n'en est fait qu'exceptionnellement mention [21]. Quelques cas ont été recensés en Inde [130] et au Pakistan [9].

La maladie d'Oguchi est souvent de découverte tardive ou fortuite, lors de la visualisation du fond d'œil au cours d'un examen oculaire ou dans le cadre de l'exploration d'une héméralopie [155]. Cette affection est stable mais peut évoluer tardivement dans la vie des patients [50].

La maladie d'Oguchi n'altère pas l'acuité visuelle ni la vision des couleurs. Le champ visuel est normal dans la plupart des cas, mais certains patients présentent un champ visuel resserré [50, 64].

Le fond d'œil, caractéristique, présente une coloration anormale jaune dorée [71]. Après une adaptation à l'obscurité prolongée, il reprend un aspect normal : c'est le phénomène dit de *Mizuo-Nakamura* [119]. Une atteinte maculaire peut se rencontrer lors de certaines mutations causant l'affection [84].

Elle correspond à un dysfonctionnement au sein des bâtonnets. Deux gènes mutés impliqués dans la phototransduction sont en cause : le gène *SAG* codant pour l'arrestine [64], et le gène *GRK1* codant pour la rhodopsine kinase [203].

Au cours de la cascade de transduction du signal visuel, la rhodopsine reste active jusqu'à sa phosphorylation par la rhodopsine kinase. L'arrestine se fixe alors sur le site phosphorylé et la rhodopsine est rapidement désactivée et peut de nouveau interagir avec un photon [158]. Les mutations des gènes *SAG* ou *GRK1*, provoquent un dysfonctionnement du cycle d'activation-désactivation de la rhodopsine et par conséquent une anomalie de la transduction au sein des bâtonnets expliquant l'héméralopie.

Les résultats des examens électrophysiologiques sont similaires à ceux enregistrés pour les CSNB autosomiques dominantes, et sont donc de type Riggs. L'ERG flash photopique est normal. L'ERG flash scotopique est d'aspect électronégatif pour la *rod-response* et pour la *mixed-response*, due à l'absence de contribution des bâtonnets [50].

III. EVALUATION COMPORTEMENTALE DE CHEVAUX TRES FORTEMENT SUSPECTS DE CECITE NOCTURNE CONGENITALE STATIONNAIRE (ETUDE PERSONNELLE) ET RECOMMANDATIONS POUR LA PRISE EN CHARGE DES CHEVAUX ATTEINTS DE CECITE NOCTURNE CONGENITALE STATIONNAIRE

A. Etude personnelle : évaluation comportementale de chevaux très fortement suspects de Cécité Nocturne Congénitale Stationnaire

La CSNB n'a été décrite qu'une seule fois en France, par Chaudieu en 2008. L'objectif de notre étude est double : d'une part avoir une notion de la prévalence de l'affection parmi les élevages français d'Appaloosas et évaluer la connaissance de cette affection par les éleveurs et les propriétaires, et d'autre part évaluer l'influence de l'affection sur le comportement des chevaux atteints, notamment en conditions scotopiques.

Préalablement à ce travail, une discussion a été entreprise avec différents éleveurs et propriétaires de chevaux Appaloosa, révélant des propriétaires conscients de l'existence de l'affection, faisant part que leur cheval ne montre que peu de signes évoquant un déficit visuel en ambiance de niveau lumineux scotopique, suggérant une adaptation du cheval à son état.

1. Matériels et méthodes

Pour réaliser cette étude, un questionnaire a été réalisé et mis en ligne sur internet (cf Annexe). Le questionnaire a été diffusé à trente élevages de chevaux Appaloosa de France, sélectionnés de manière aléatoire parmi les élevages inscrits au registre français du cheval Appaloosa, et auprès des membres d'un forum consacré au cheval Appaloosa, créé par une éleveuse : <http://chevalappaloosa.forumpro.fr/>.

Vingt-deux réponses ont été obtenues, mais neuf questionnaires ne sont pas exploitables (questionnaires non complétés en totalité ou réponses partielles). Ce sont donc treize questionnaires, et par conséquent treize chevaux, qui sont analysés dans cette étude. Plusieurs chevaux appartiennent à un même élevage, et deux chevaux sont liés génétiquement (le père et le fils).

Sur les treize répondants, neuf sont des éleveurs professionnels, deux sont des éleveurs amateurs et deux sont des particuliers.

Treize chevaux ont donc été étudiés, huit mâles et cinq femelles. Ce sont tous des Appaloosas plein papier ou d'origine constatée : dans ce dernier cas, qui ne concerne qu'un seul cheval, un test génétique a confirmé l'appartenance à la race.

2. Résultats

Sur les treize chevaux de l'étude, dix vivent constamment au pré, et trois alternent entre pré et box. Mis à part un étalon qui reste seul, les autres partagent tous leur pâture avec d'autres équidés. Ils sont utilisés pour une activité de loisir (promenade essentiellement), et cinq d'entre eux sont mis à la reproduction.

Tous les chevaux de l'étude sont correctement vaccinés et vermifugés, et aucun antécédent médical (ophtalmique ou non ophtalmique) n'est à signaler, excepté une conjonctivite et un abcès de pied tous deux résolus.

Les chevaux sont âgés de deux mois pour le plus jeune, à vingt ans pour le plus âgé : il y a quatre poulains ou jeunes chevaux (âgés de moins de quatre ans), sept chevaux adultes (âgés entre quatre et dix-huit ans) et un cheval âgé (âgé de plus de dix-huit ans).

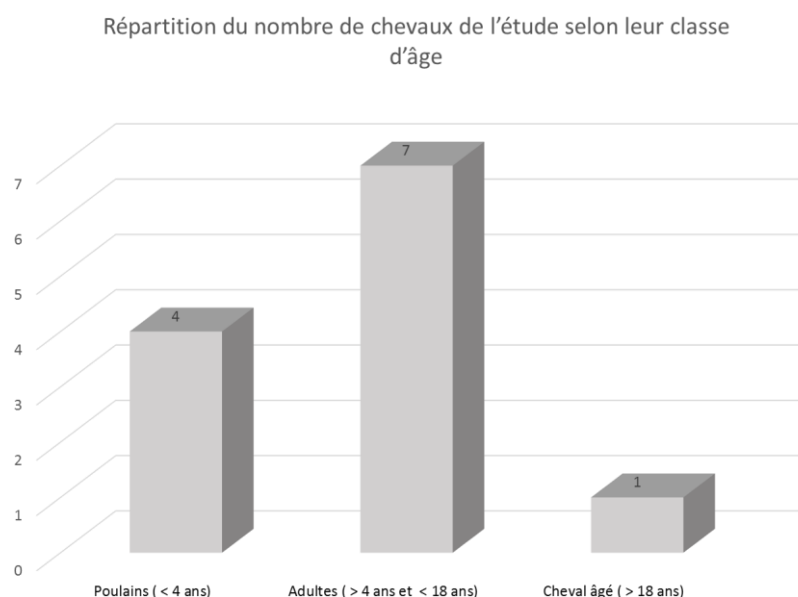


Figure 36 : Répartition du nombre de chevaux de l'étude selon leur classe d'âge

Les chevaux sont donc pour la majorité d'âge moyen.

Mis à part pour le poulain de deux mois, les propriétaires possèdent leur cheval depuis au moins un an et demi, et la moitié depuis plus de six ans, ce qui permet d'obtenir une évaluation comportementale sur le long terme.

Les qualificatifs utilisés par les propriétaires pour décrire le tempérament de leur cheval sont : calme, gentil, proche de l'homme, froid mais réactif, confiant, et joueur pour le poulain de deux mois. Les différentes manifestations de peur, d'anxiété ou de nervosité décrites dans la suite de l'étude sont donc dues, lorsqu'elles sont présentes, à un paramètre autre que le tempérament intrinsèque du cheval. Un déficit visuel semble alors le plus probable.

Les chevaux étudiés présentent des robes différentes. L'étude concerne en effet un cheval léopard, deux chevaux spotted blanket, quatre chevaux fewspot leopard, cinq chevaux snowcap blanket et un jument varnish roan.

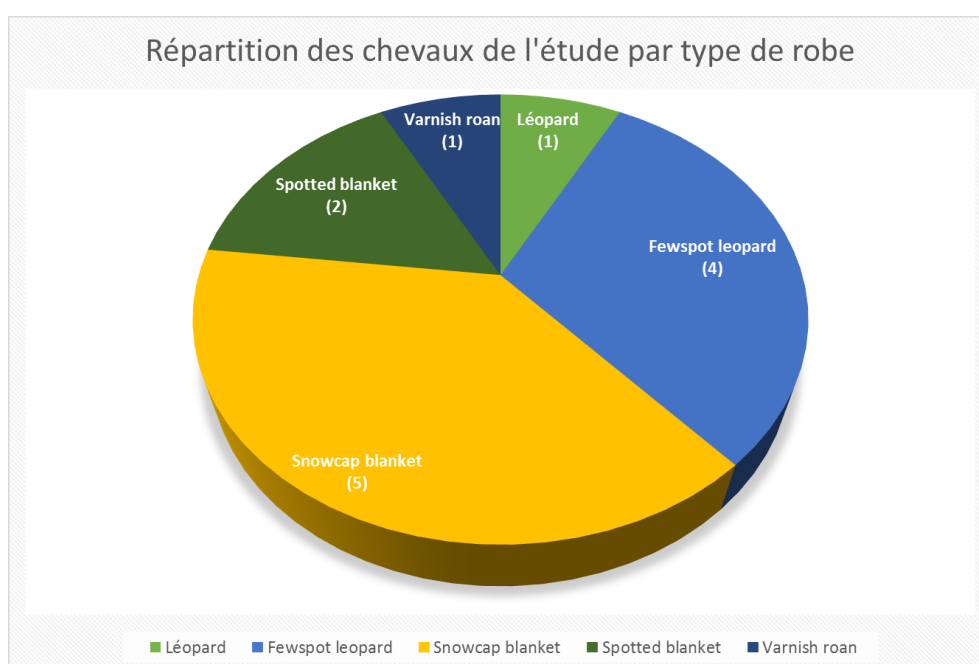


Figure 37 : Répartition des chevaux de l'étude par type de robe

Comme cela a été précédemment développé dans ce manuscrit, il est désormais démontré que la CSNB est directement associée à l'homozygotie pour le gène léopard. Cela implique que tous les chevaux présentant un type de robe « fewspot leopard » et « snowcap blanket » sont atteints par la CSNB, et que certains chevaux « varnish roan » peuvent également l'être. L'identification de la robe chez un cheval présentant le complexe léopard permet donc d'affirmer ou non s'il est atteint. Cependant, cette

identification peut s'avérer délicate et des erreurs sont possibles, il est donc préférable d'avoir recours à un test ADN pour confirmer l'homozygotie pour le gène léopard.

Dans cette étude, un seul cheval fewspot leopard a fait l'objet d'un test ADN, qui a confirmé son homozygotie LP/LP pour le gène léopard. Les autres chevaux de l'étude n'ont pas été soumis à un test ADN, cependant les robes ont été évaluées par des éleveurs, dont le professionnalisme et l'expérience assurent la fiabilité de l'évaluation, et la robe des deux chevaux appartenant aux propriétaires particuliers a été confirmée de visu ou par l'intermédiaire de photos. Le diagnostic de certitude n'étant cependant pas effectué pour ces neuf chevaux, nous avons choisi de les qualifier de « très fortement suspects de CSNB ».

Dix chevaux présentent donc un phénotype compatible avec la CSNB : les cinq chevaux snowcap blanket, les quatre chevaux fewspot leopard et la jument varnish roan. Cette dernière, de par sa robe caractéristique, peut aussi bien être homozygote pour le gène léopard qu'hétérozygote. Son comportement révèle en revanche un déficit visuel scotopique sans équivoque, ce qui nous amène à la considérer parmi les chevaux très fortement suspects de CSNB.

Les trois chevaux léopard et spotted blanket, dont le phénotype n'est pas compatible avec une CSNB, ne présentent aucun signe comportemental pouvant être associé à un déficit visuel, en milieu photopique ou scotopique, et ce depuis leur acquisition par leurs propriétaires.

Les treize chevaux de l'étude ont donc été répartis en deux lots : le lot des chevaux vraisemblablement indemnes de CSNB, qui sont au nombre de trois, et le lot des chevaux très fortement suspects de CSNB, qui sont au nombre de dix.

Aucun des treize chevaux de l'étude ne présente de microphthalmie, de strabisme ou de nystagmus apparent selon leurs propriétaires (rappelons toutefois que les animaux n'ont pas été examinés par un vétérinaire). Les propriétaires ne rapportent pas non plus d'autres caractéristiques particulières concernant les yeux de leur cheval. Ces résultats appuient le fait que la CSNB n'est probablement pas associée à de la microphthalmie ou à un nystagmus, comme cela a déjà été suspecté, et mettent en évidence que les chevaux de l'étude n'ont pas de strabisme (ou « sky eyes ») associé à leur CSNB.

Pour les trois chevaux vraisemblablement indemnes de CSNB, le test de clignement à la menace est positif pour les deux yeux en conditions photopiques comme en conditions scotopiques. Pour les dix chevaux très fortement suspects de CSNB, le test est positif pour les deux yeux en conditions photopiques, ainsi que pour huit chevaux sur dix en conditions scotopiques. En effet, deux chevaux (un cheval de six ans et le poulain de deux mois) présentent un test négatif pour les deux yeux dans de telles conditions, révélant une héméralopie totale.

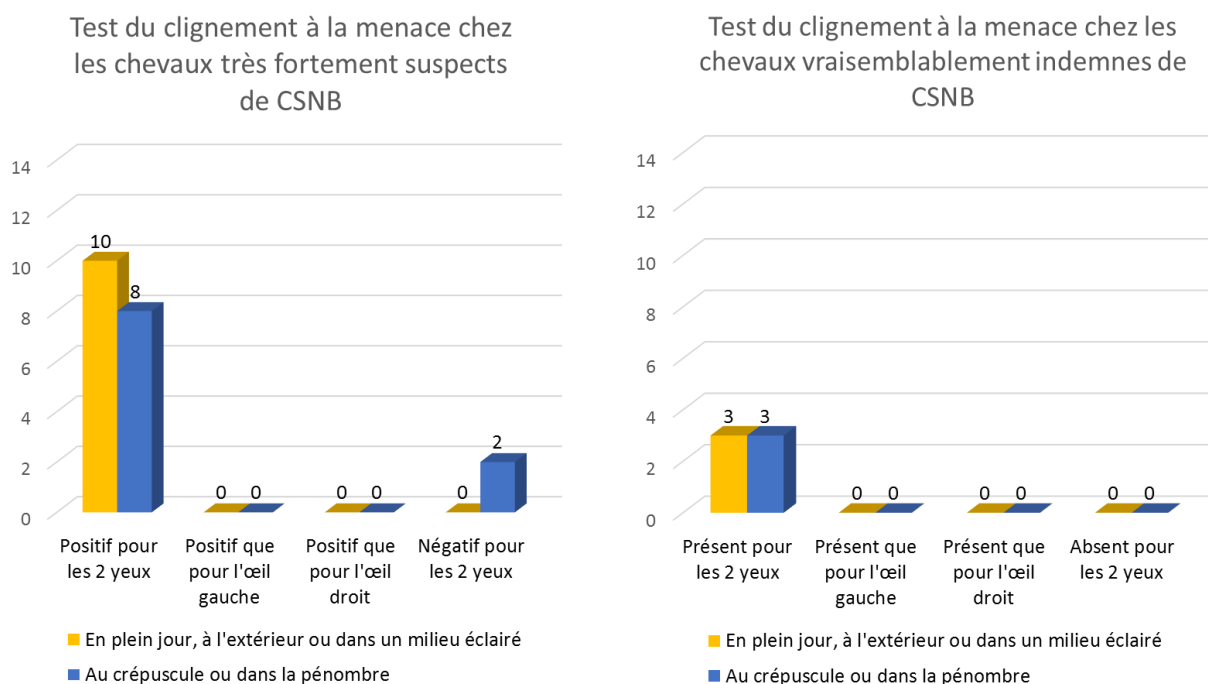


Figure 38 : Comparaison des résultats des tests de clignement à la menace chez les chevaux très fortement suspects de CSNB et chez les chevaux vraisemblablement indemnes de CSNB

Ces résultats sont à interpréter avec précaution dans la mesure où ces observations ont été réalisées par les propriétaires, sans contrôle du vétérinaire.

Pour le lot des chevaux très fortement suspects de CSNB :

Parmi ces dix chevaux, quatre sont nés chez leur propriétaire actuel, ce qui permet d'une part une évaluation comportementale précoce, dès la naissance, et d'autre part de suivre l'évolution de ces comportements dans les premiers mois de vie de l'animal, période clé de l'adaptation à un éventuel déficit visuel congénital.

Six propriétaires sur dix ont déjà remarqué, le soir venu ou dans un milieu mal éclairé, une attitude particulière de leur cheval ou une maladresse accrue de ce dernier, qui n'est pas présente en ambiance photopique. Concernant ces attitudes particulières, plusieurs propriétaires décrivent des chevaux plus lents, plus « timides », distants et hésitants que la journée, ou des chevaux qu'ils doivent aller chercher en pâture alors que le jour ils se précipitent vers eux. Le propriétaire d'un poulain de dix-huit mois relate même une maladresse de ce dernier dans ses premiers mois de vie qui allait jusqu'à des heurts contre les murs de son box. Il fait donc partie des trois chevaux qui se heurtent plus ou moins souvent contre des objets en ambiance scotopique. Cependant ces trois individus se heurtent contre des objets en ambiance photopique également, ce qui suggère la présence chez ces derniers d'une maladresse accrue ou d'un déficit visuel photopique associé au déficit visuel scotopique.

Trois chevaux sur dix sont hésitants avant d'entrer dans un endroit sombre (un manège par exemple, ou lors de la sortie d'un box éclairé vers l'extérieur dans la pénombre du matin), et sur ces trois chevaux, deux nécessitent un moment d'adaptation avant d'être à l'aise dans ce type de milieu.

En ambiance photopique, aucun propriétaire ne rapporte une quelconque manifestation de peur (sursaut, geste brusque, recul, oreilles en arrière) de leur cheval à leur arrivée près de lui. En revanche, un propriétaire, celui de la jument varnish roan, rapporte le sursaut de son cheval qui survient parfois lors de son arrivée près de lui la nuit.

Deux chevaux ne manifestent aucun des comportements cités précédemment.

Enfin, un poulain de l'étude ne se déplace en condition scotopique qu'en suivant sa mère de très près, évoquant une adaptation à son héméralopie.

Dans la suite de l'étude, le plus jeune poulain, âgé de deux mois seulement et n'ayant pas fait de sortie seul dans des environnements différents, n'a pas été évalué. La suite de l'étude traite en effet de comportements pouvant être manifestés lors de déficit visuel, lorsque le cheval évolue dans son environnement. Les trois comportements étudiés sont : les écarts brusques, les mouvements de recul et les foulées hésitantes, tous trois étant des manifestations de peur ou d'appréhension, traduisant une mauvaise perception de l'environnement laissant suspecter une vision déficitaire.

Dans un environnement familier ou inconnu, en condition photopique ou scotopique, aucun des trois chevaux vraisemblablement indemnes de CSNB ne manifeste ces comportements.

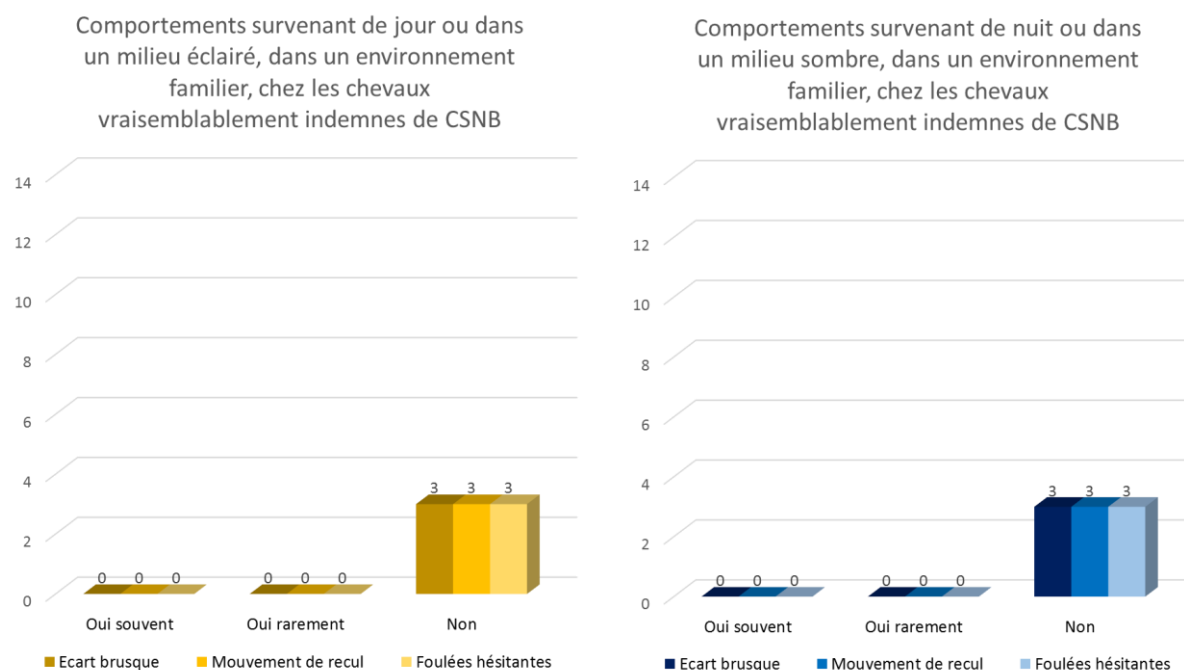


Figure 39 : Comparaison des comportements survenant en ambiance photopique et en ambiance scotopique, dans un environnement familier, chez les chevaux vraisemblablement indemnes de CSNB

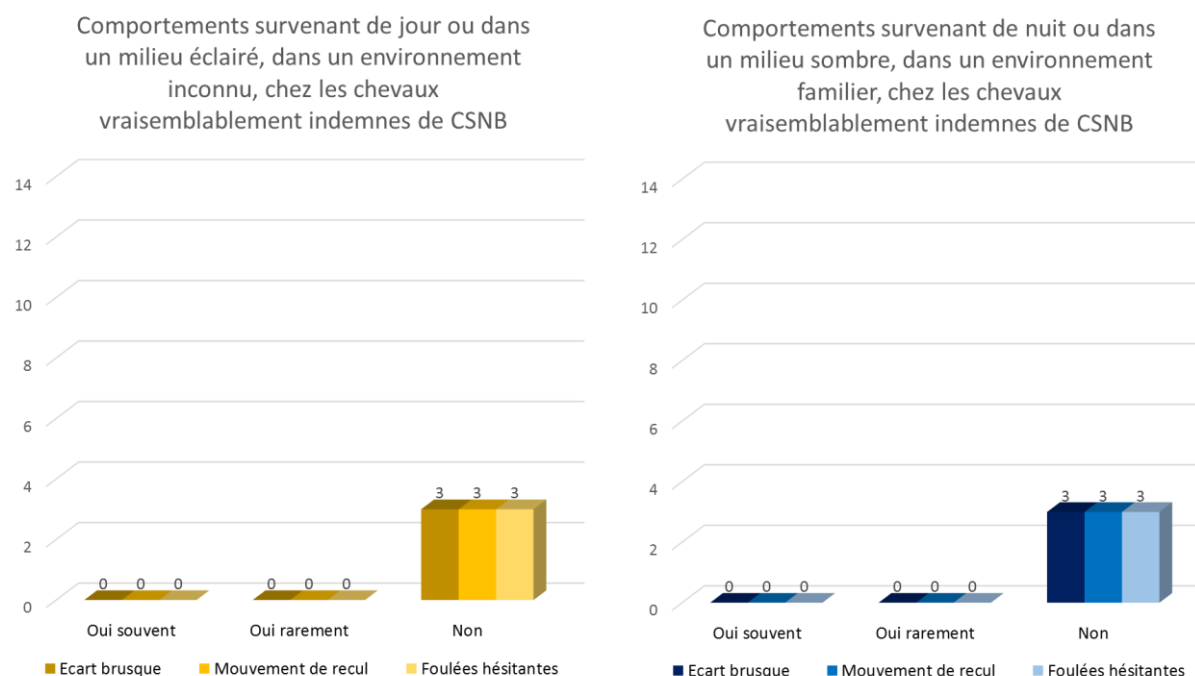


Figure 40 : Comparaison des comportements survenant en ambiance photopique et en ambiance scotopique, dans un environnement inconnu, chez les chevaux vraisemblablement indemnes de CSNB

Pour les neuf chevaux très fortement suspects de CSNB :

D'un environnement familier à un environnement inconnu, le nombre de chevaux présentant ces comportements (les trois types de comportements confondus) passe de quatre à sept, et ce quelles que soient les conditions de luminosité. Ce nombre croît également entre le jour et la nuit : en condition photopique, ce nombre passe de deux à quatre chevaux, et en condition scotopique, ce nombre passe de trois à sept chevaux.

Le passage de l'environnement familier à un environnement inconnu pourrait être considéré comme une source naturelle d'appréhension pour tous les animaux de l'étude. Les résultats obtenus pourraient donc être interprétés comme un comportement normal. Cependant, ce type d'attitude n'a pas été observé dans le lot des chevaux vraisemblablement indemnes de CSNB. Par ailleurs, ce serait peu cohérent avec les tempéraments calmes, confiants et non craintifs des chevaux étudiés, dont la description a été faite par les propriétaires au début de l'étude. Les résultats obtenus révèlent vraisemblablement l'adaptation qu'a développée chaque cheval dans son environnement, et le caractère rassurant de ce dernier. Le nombre des chevaux concernés est plus important en condition scotopique, ce qui va en faveur d'une héméralopie, et la présence de ces comportements en pleine lumière chez certains chevaux suggère l'existence d'un déficit visuel photopique chez ceux-ci.

Dans un environnement familier, en condition photopique, deux chevaux manifestent rarement soit des mouvements de recul soit des foulées hésitantes. En condition scotopique en revanche, trois chevaux présentent ces types de comportement, qui peuvent alors être associés entre eux et même accompagnés de la survenue d'écarts brusques : pour un comportement donné, le nombre de chevaux concernés est donc doublé ou triplé.

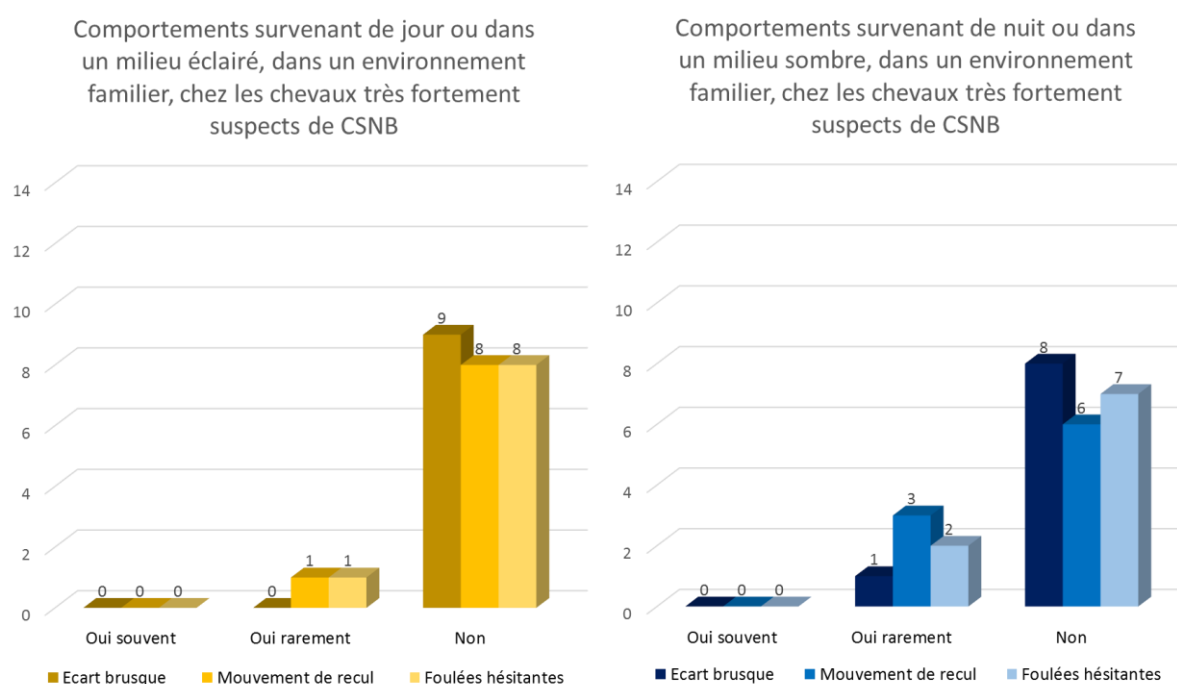


Figure 41 : Comparaison des comportements survenant en ambiance photopique et en ambiance scotopique, dans un environnement familier, chez les chevaux très fortement suspects de CSNB

Dans un environnement inconnu, en condition photopique, quatre chevaux présentent rarement ces différents type de comportements, avec à chaque fois un seul comportement par cheval. En condition scotopique, l'écart est manifeste : un cheval manifeste souvent des mouvements de recul et des foulées hésitantes et six chevaux manifestent rarement les trois types de comportements, et ce de manière associée pour cinq d'entre eux.

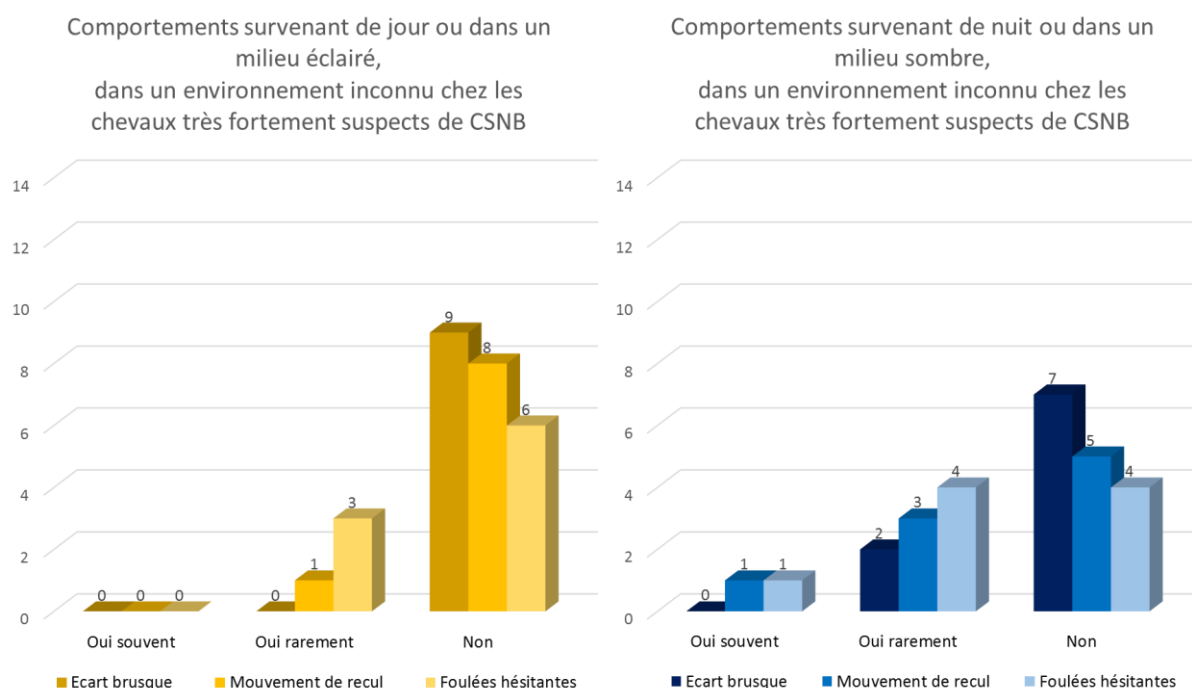


Figure 42 : Comparaison des comportements survenant en ambiance photopique et en ambiance scotopique, dans un environnement inconnu, chez les chevaux très fortement suspects de CSNB

En milieu familial ou inconnu, en condition scotopique, les chevaux manifestent un plus grand nombre de comportements évoquant un déficit visuel qu'en condition photopique, ce qui est cohérent avec l'atteinte du système visuel scotopique lors de CSNB.

Il est important de noter que ces comportements ne surviennent que rarement pour la majorité des chevaux, suggérant que ces derniers sont parvenus à évoluer dans leur environnement avec peu d'appréhension malgré leur déficit visuel scotopique.

Tous les comportements évoqués dans cette étude ont toujours été présents chez les chevaux concernés ou du moins depuis leur acquisition par leurs propriétaires, selon ces derniers. Ces comportements n'ont pas évolué, sauf chez le poulain de dix-huit mois, où une diminution de la maladresse, de l'appréhension et du temps d'adaptation en ambiance scotopique a été notée par son propriétaire dans les trois mois suivant sa naissance. Ces résultats permettent d'une part d'écarter l'hypothèse d'une affection rétinienne progressive, et d'autre part de démontrer l'adaptation rapide et précoce dont les chevaux (en l'occurrence le poulain de dix-huit mois) peuvent faire preuve face à un déficit visuel. L'évolution des comportements relevés chez le plus jeune poulain de l'étude n'a pas pu être analysée, du fait de son jeune âge : deux mois seulement.

3. Discussion

Dans cette étude, la majorité des chevaux est concernée par la CSNB. La plupart des éleveurs de chevaux Appaloosa connaissent l'affection et ont donc un regard averti sur le comportement de leurs chevaux, ce qui explique cette proportion obtenue sur l'ensemble des questionnaires. En plus des discussions préalables à la mise en place des questionnaires, ces derniers ont également mis en avant la connaissance des éleveurs sur la CSNB, même si cette connaissance se révèle parfois partielle et inexacte, alors que cette affection, qui n'a été décrite qu'une seule fois en France jusqu'à présent, est souvent méconnue de la profession vétérinaire (sources personnelles).

Le test de clignement à la menace en ambiance scotopique s'est révélé être positif pour deux chevaux de l'étude appartenant au lot des chevaux très fortement suspects de CSNB : un cheval de six ans et le poulain de deux mois, qui semblent donc présenter une héméralopie totale. Ces résultats, non effectués par des vétérinaires, doivent être interprétés avec la prudence nécessaire.

Il manque à cette étude la réalisation des deux diagnostics de certitude pour la CSNB : l'ERG et le test ADN pour le gène léopard. Il serait intéressant de pouvoir évaluer chaque cheval dans ce sens, afin d'aboutir à une analyse plus précise et plus complète que celle réalisée ici par l'unique intermédiaire d'un questionnaire.

Sept chevaux sur les dix appartenant au lot des chevaux très fortement suspects de CSNB manifestent des comportements évoquant un déficit visuel scotopique. Ces manifestations sont plus ou moins discrètes, et plus ou moins fréquentes selon les individus. De plus, trois chevaux manifestent également des comportements qui évoquent un déficit visuel photopique : ce sont les deux poulains

de deux et dix-huit mois, et un jeune cheval de trois ans. Deux hypothèses peuvent alors être évoquées, hypothèses qui peuvent d'ailleurs tout à fait coexister :

- Le déficit visuel scotopique est plus sévère chez certains chevaux et est accompagné d'un déficit visuel photopique : ces chevaux seraient donc atteints d'une forme plus sévère de CSNB.
- L'adaptation des chevaux à leur état et leur capacité à se mouvoir de manière adéquate et sans crainte en condition scotopique est variable suivant les individus. Le fait que les individus montrant le plus de difficultés et de réactions craintives soient les individus les plus jeunes de l'étude, qui ont donc eu moins de temps que les autres pour s'adapter, va dans ce sens. Par ailleurs, le caractère de chaque cheval influence sa capacité adaptative, et son aptitude à surmonter son handicap.

Trois chevaux appartenant au lot des chevaux très fortement suspects de CSNB ne présentent que très peu voire pas de comportement suggérant un quelconque déficit visuel. Là encore, les deux hypothèses précédentes sont à évoquer : ces chevaux peuvent être atteints par une forme moins sévère de CSNB que les autres, ou simplement s'être remarquablement adapté à leur déficit visuel.

Pour les dix chevaux très fortement suspects de CSNB, un test électrorétinographique permettrait de confirmer l'une ou l'autre des hypothèses évoquées, et d'établir un diagnostic définitif sur les bases de données anamnestiques, épidémiologiques, cliniques et paracliniques.

En conclusion de cette étude, il est important de souligner la remarquable capacité d'adaptation des chevaux très fortement suspects de CSNB, qui malgré un déficit visuel scotopique pouvant parfois être associé à un déficit visuel photopique, parviennent à se mouvoir et à interagir avec leur environnement en ne montrant finalement que peu de difficultés et de crainte. L'ensemble des propriétaires interrogés mettent en avant l'adaptation rapide de leur cheval à tout nouvel environnement, et les propriétaires ayant eu leur cheval depuis la naissance relatent une adaptation de leur animal dans les mois qui suivent la naissance.

B. Recommandations pour la prise en charge des chevaux atteints de Cécité Nocturne Congénitale Stationnaire [15, 57, 92]

Comme nous avons pu le constater dans notre étude, les chevaux atteints de CSNB parviennent à s'adapter remarquablement bien à leur environnement. Ces chevaux peuvent donc mener une vie tout à fait productive, par la mise en place de stratégies simples visant à maximiser leur bien-être et à faciliter leur adaptation à leur environnement.

Les signes évocateurs d'une héméralopie congénitale apparaissent progressivement avec la baisse de luminosité, ou de manière plus brutale lors du passage d'un milieu éclairé à un milieu sombre. Le cheval peut alors se cogner contre les murs ou les clôtures et se blesser contre des obstacles. Il peut montrer une certaine réticence à avancer sur un terrain inconnu, voire manifester de la peur ou un comportement anxieux. Son comportement au sein du groupe peut se modifier s'il est en pâture avec d'autres congénères. Enfin, lorsqu'il est monté dans la pénombre ou dans un milieu mal éclairé, il peut montrer des signes d'hésitation. Ces comportements se stabilisent dans les premiers mois de vie.

Le tempérament d'un cheval atteint de CSNB a une incidence sur son adaptation à son déficit visuel. Les chevaux au tempérament calme et confiant auront plus de facilité à s'adapter que les chevaux naturellement craintifs, qui peuvent s'avérer dangereux pour eux-mêmes et pour leur propriétaire.

Les chevaux héméralopes développent une «carte mentale» de leur environnement, et peuvent parvenir à connaître le périmètre des différents paddocks ou des pâturages, et ainsi se mouvoir sans gêne apparente le soir venu. Ces chevaux développent également leurs autres sens, tels que l'ouïe, l'odorat et le toucher afin d'assurer un balisage sensoriel de leur environnement, presque indépendant de la vision. Il est donc important de ne jamais couper les vibrisses de l'animal, qui lui permettent de savoir exactement à quelle distance est un objet.

Il est important de fournir au cheval héméralope un environnement sûr, et ainsi de s'assurer que la zone où le cheval vit est sans danger. Il est nécessaire de vérifier que les murs du box soient bien lisses et qu'il n'y ait pas d'objets pointus ou tranchant à l'intérieur, que les clôtures ne soient pas blessantes si le cheval est au pré ou au paddock (éviter le fil barbelé par exemple), et qu'il n'y ait pas de fils lâches ou des éclats de bois au sol susceptibles de le faire trébucher et de le blesser. Il peut être utile de couper les branches basses des arbres présents sur la pâture afin d'éviter toute blessure le soir venu. Il est également important de garder la zone d'alimentation et l'abreuvoir au même endroit.

Il est préférable de changer de pré dans la journée plutôt que la nuit ou le soir venu, surtout si celui-ci est nouveau pour le cheval. D'une manière générale il est préférable d'éviter les sorties nocturnes.

La présence de congénères peut être bénéfique et rassurante, si le cheval trouve en l'un d'eux un guide et un compagnon. Une clochette peut même être placée sur le licol d'un congénère, pour donner des indices sonores supplémentaires au cheval héméralope et ainsi améliorer le balisage sensoriel de son environnement par le développement de l'ouïe. En revanche, des chevaux voyants dominants peuvent avoir un effet néfaste sur le cheval héméralope, en empêchant son accès à la nourriture par exemple. Il peut également être bénéfique pour une jument héméralope suitée de faire porter une clochette à son poulain, afin de la rassurer.

Lors de l'abord d'un cheval héméralope la nuit ou dans un milieu sombre, il est capital d'utiliser la voix pour ne pas surprendre le cheval et qu'il puisse situer et reconnaître la personne qui s'approche. Il faut être conscient qu'indépendamment du tempérament, un cheval qui présente un déficit visuel ou qui est aveugle peut changer de comportement rapidement et être effrayé si un stimulus extérieur l'effraie brusquement.

Un cheval atteint de CSNB présente un déficit visuel scotopique et peut également présenter un déficit visuel photopique. Le choix de monter un cheval atteint de CSNB doit être fait par la personne qui connaît le mieux le cheval. Certains chevaux s'adaptent suffisamment bien pour être montés, mais il n'est globalement pas recommandé, pour des raisons de sécurité, de monter ces chevaux dans la pénombre ou la nuit. Il est nécessaire d'informer toute personne susceptible de monter un cheval atteint de CSNB du handicap de l'animal.

CONCLUSION

La Cécité Nocturne Congénitale Stationnaire est une affection génétique hétérogène présente chez le cheval, l'homme et la souris, occasionnant un dysfonctionnement rétinien héréditaire non évolutif présent dès la naissance.

Le cheval est affecté par une forme unique de CSNB, la CSNB complète autosomique récessive liée à la mutation du gène *TRPM1*, contrairement à l'homme qui peut être affecté par de nombreuses formes de CSNB, dont celle présente chez le cheval : les CSNB complètes dites de type I, les CSNB incomplètes dites de type II, les CSNB autosomiques dominantes, les CSNB autosomiques récessives de type Riggs, le *fundus albipunctatus* et la maladie d'Oguchi. Ces diverses formes sont génétiquement, cliniquement et électrorétinographiquement hétérogènes.

Concernant la CSNB affectant le cheval, c'est chez l'Appaloosa que l'affection a été rapportée le plus fréquemment. Il a pu être établi qu'elle est directement associée à l'homozygotie pour le gène léopard chez les équidés présentant le complexe tacheté léopard, c'est-à-dire les chevaux de robe fewspot leopard, snowcap blanket et varnish roan. Les chevaux atteints de CSNB montrent des signes cliniques de déficit visuel en ambiance scotopique, dont l'expression et la fréquence varient selon les individus. Une gêne visuelle en ambiance photopique peut également être présente. Ces chevaux parviennent à s'adapter remarquablement bien à leur environnement et ne montrent finalement que peu de difficultés et de crainte à se mouvoir et à interagir avec celui-ci. Le développement récent de tests ADN comme technique de diagnostic de certitude de la CSNB, en alternative à l'utilisation de l'ERG, permet désormais un diagnostic plus aisé de l'affection, qui est bien connue des éleveurs de chevaux Appaloosa mais souvent méconnue de la profession vétérinaire.

Il n'existe actuellement pas de traitement pour la Cécité Nocturne Congénitale Stationnaire chez le cheval et l'homme, mais les perspectives thérapeutiques par thérapie génique ou par transplantation cellulaire sont encourageantes de par les résultats obtenus lors d'essais cliniques chez la souris.

Thèse de Mlle Pauline Vacherand-Denand

**Le Professeur responsable
VetAgro Sup campus vétérinaire**

Pr. Jean-Luc CADORE
Médecine Interne
Pôle Equin, ENVL
Dr Vét., Dipl. ECVIM-CA

**Le Directeur général
VetAgro Sup**

Par délégation
Pr F. Grain - DEVE

Le Président de la thèse

GROUPEMENT HOSPITALIER - ST
Hôpital Neurologique Pierre Wertheimer
Professeur Caroline FILIKETE
Unité de Neuro-Ophtalmologie
59, Boulevard Pinel - 69677 BRON CEDEX

Vu et permis d'imprimer

Lyon, le **08 OCT. 2014**

**Le Président de l'Université,
Professeur F.N GILLY**



VetAgro Sup
Campus Vétérinaire

BIBLIOGRAPHIE

1. ADHI M, DUKER J (2013) Optical coherence tomography—current and future applications. *Curr Opin Ophthalmol* 24:213–221.
2. AGUIRRE G, BALDWIN V, PEARCE-KELLING S (1998) Congenital stationary night blindness in the dog: common mutation in the RPE65 gene indicates founder effect. *Mol Vis* 4
3. ARDEN GB, CONSTABLE P A (2006) The electro-oculogram. *Prog Retin Eye Res* 25:207–248.
4. ARMINGTON JC, SCHWAB GJ (1954) Electroretinogram in nyctalopia. *AMA Arch Ophthalmol* 52:725–733.
5. AUDO I, BUJAKOWSKA K, ORHAN E (2012) Whole-Exome Sequencing Identifies Mutations in GPR179 Leading to Autosomal-Recessive Complete Congenital Stationary Night Blindness. *Am J Hum Genet* 90:321–330.
6. AUDO I, KOHL S, LEROY BP, MUNIER FL, GUILLONNEAU X, MOHAND-SAÏD S, BUJAKOWSKA K, NANDROT EF, LORENZ B, PREISING M, KELLNER U, RENNER AB, BERND A, ANTONIO A, MOSKOVA-DOUMANOVA V, LANCELOT M-E, POLOSCHKE CM, DRUMARE I, DEFOORT-DHELLEMMES S, WISSINGER B, LÉVEILLARD T, HAMEL CP, SCHORDERET DF, DE BAERE E, BERGER W, JACOBSON SG, ZRENNER E, SAHEL J-A, BHATTACHARYA SS, ZEITZ C (2009) TRPM1 Is Mutated in Patients with Autosomal-Recessive Complete Congenital Stationary Night Blindness. *Am J Hum Genet* 85:720–729.
7. AUDO I, ROBSON A, HOLDER G, MOORE A (2008) The negative ERG: clinical phenotypes and disease mechanisms of inner retinal dysfunction. *Surv Ophthalmol* 53:16–40.
8. AUDO I, SAHEL J, BHATTACHARYA S, ZEITZ C (2010) TRPM1, un nouveau gène impliqué dans la cécité nocturne congénitale stationnaire. *MS. Médecine Sci* 26
9. AZAM M, COLLIN RWJ, KHAN MI, SHAH STA, QURESHI N, AJMAL M, DEN HOLLANDER AI, QAMAR R, CREMERS FPM (2009) A novel mutation in GRK1 causes Oguchi disease in a consanguineous Pakistani family. *Mol Vis* 15:1788–1793.
10. BABEL J (1963) Constatations histologiques dans l'amaurose infantile de Leber et dans diverses formes d'héméralopie. *Ophthalmologica* 145:399–402.
11. BALKEMA G., ET AL. (1981) Characterization of the abnormalities in the visual system of the mutant mouse pearl. *J Neurosci* 1:1320–1329.
12. BALKEMA GW, MANGINI NJ, PINTO LH (1983) Discrete visual defects in pearl mutant mice. *Science* 219:1085–1087.
13. BARONE R. (2010) Anatomie comparée des mammifères domestiques : Tome 7, Neurologie II.
14. BECH-HANSEN NT, NAYLOR MJ, MAYBAUM TA, PEARCE WG, KOOP B, FISHMAN GA, METS M, MUSARELLA MA, BOYCOTT KM (1998) Loss-of-function mutations in a calcium-channel alpha1-subunit gene in Xp11.23 cause incomplete X-linked congenital stationary night blindness. *Nat Genet* 19:264–267.

15. BELLONE R, ARCHER S The Appaloosa Project [En ligne], (page consultée le 23 mars 2014). <http://www.appaloosaproject.info/>.
16. BELLONE R, LEAR T, ADELSON DL, BAILEY E (2006) Comparative mapping of oculocutaneous albinism type II (OCA2), transient receptor potential cation channel, subfamily M member 1 (TRPM1) and two equine microsatellites, ASB08 and 1CA43, among four equid species by fluorescence in situ hybridization. *Cytogenet Genome Res* 114:93A.
17. BELLONE RR, BROOKS S A., SANDMEYER L, MURPHY B A., FORSYTH G, ARCHER S, BAILEY E, GRAHN B (2008) Differential Gene Expression of TRPM1, the Potential Cause of Congenital Stationary Night Blindness and Coat Spotting Patterns (LP) in the Appaloosa Horse (*Equus caballus*). *Genetics* 179:1861–1870.
18. BELLONE RR, FORSYTH G, LEEB T, ARCHER S, SIGURDSSON S, IMSLAND F, MAUCELI E, ENGENSTEINER M, BAILEY E, SANDMEYER L, GRAHN B, LINDBLAD-TOH K, WADE CM (2010) Fine-mapping and mutation analysis of TRPM1: a candidate gene for leopard complex (LP) spotting and congenital stationary night blindness in horses. *Brief Funct Genomics* 9:193–207.
19. BELLONE RR, HOLL H, SETALURI V, DEVI S, MADDODI N, ARCHER S, SANDMEYER L, LUDWIG A, FOERSTER D, PRUVOST M, REISSMANN M, BORTFELDT R, ADELSON DL, LIM SL, NELSON J, HAASE B, ENGENSTEINER M, LEEB T, FORSYTH G, MIENALTOWSKI MJ, MAHADEVAN P, HOFREITER M, PAIJMANS JLA, GONZALEZ-FORTES G, GRAHN B, BROOKS S A (2013) Evidence for a retroviral insertion in TRPM1 as the cause of congenital stationary night blindness and leopard complex spotting in the horse. *PLoS One* 8:e78280.
20. BENNETT J, ASHTARI M, WELLMAN J, MARSHALL KA, CYCKOWSKI LL, CHUNG DC, MCCAGUE S, PIERCE EA, CHEN Y, BENNICELLI JL, ZHU X, YING G-S, SUN J, WRIGHT JF, AURICCHIO A, SIMONELLI F, SHINDLER KS, MINGOZZI F, HIGH KA, MAGUIRE AM (2012) AAV2 gene therapy readministration in three adults with congenital blindness. *Sci Transl Med* 4:120ra15.
21. BOISSONNOT M, ROBERT MF, GILBERT-DUSSARDIER B, DIGHERO P (2007) [Syndrome d'Oguchi ou cécité nocturne congénitale stationnaire : à propos d'un cas]. *J Fr Ophtalmol* 30:e2.
22. BROOKS DE (1999) Equine Ophthalmology. *Vet. Ophthalmol. KN GELATT Ed., 3rd Ed., Lippincott Williams Wilkins, Balt.* pp 1053–1116
23. BROOKS DE, KOMAROMY AM, KÄLLBERG ME (1999) Comparative retinal ganglion cell and optic nerve morphology. *Vet Ophthalmol* 2:3–11.
24. BUDRAS (2009) *Anatomy of the Horse* 5th edition.
25. BURKE JM, KACZARA P, SKUMATZ CMB, ZAREBA M, RACITI MW, SARNA T (2011) Dynamic analyses reveal cytoprotection by RPE melanosomes against non-photoc stress. *Mol Vis* 17:2864–2877.
26. BURNS ME (2010) Deactivation mechanisms of rod phototransduction: the Cogan lecture. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 51:1282–1288.
27. BURNS ME, PUGH EN (2010) Lessons from photoreceptors: turning off g-protein signaling in living cells. *Physiology (Bethesda)* 25:72–84.
28. CADORE J-L (2000) La vision du cheval en pratique clinique. *Prat Vét Équine* 32:43–46.

29. CAO Y, POSOKHOVA E, MARTEMYANOV KA (2011) TRPM1 forms complexes with nyctalopin in vivo and accumulates in postsynaptic compartment of ON-bipolar neurons in mGluR6-dependent manner. *J Neurosci* 31:11521–11526.
30. CARR RE (1974) Congenital stationary nightblindness. *Trans Am Ophthalmol Soc* 72:448–487.
31. CARR RE, RIPPS H, SIEGEL IM (1966) Rhodopsin and visual thresholds in congenital night blindness. *J Physiol* 186:103P–104P.
32. CARR RE, RIPPS H, SIEGEL IM, WEALE RA (1966) Rhodopsin and the electrical activity of the retina in congenital night blindness. *Invest Ophthalmol* 5:497–507.
33. CARR RE, RIPPS H, SIEGEL IM, WEALE RA (1966) Visual functions in congenital night blindness. *Invest Ophthalmol* 5:508–514.
34. CARR RE, SIEGEL IM (1964) Electrophysiologic aspects of several retinal diseases. *Am J Ophthalmol* 58:95–107.
35. CARROLL J, MURPHY CJ, NEITZ M, HOEVE JN, NEITZ J (2001) Photopigment basis for dichromatic color vision in the horse. *J Vis* 1:80–87.
36. CARROLL J, NEITZ J, NEITZ M (2002) Estimates of L:M cone ratio from ERG flicker photometry and genetics. *J Vis* 2:531–542.
37. CHANG B (2006) The nob2 mouse, a null mutation in *Cacna1f*: anatomical and functional abnormalities in the outer retina and their consequences on ganglion cell visual responses. *Vis Neurosci* 23:11–24.
38. CHAUDIEU G, CONJAT AS (2008) Cécité nocturne stationnaire congénitale chez une jument Appaloosa : première description en France. *Rev Méd Vét* 159:327–331.
39. CLAPHAM D (2003) TRP channels as cellular sensors. *Nature* 517–524.
40. CLAPHAM D, JULIUS D, MONTELL C, SCHULTZ G (2005) International Union of Pharmacology. XLIX. Nomenclature and structure-function relationships of transient receptor potential channels. *Pharmacol Rev* 57:427–450.
41. CLAPHAM D, RUNNELS L, STRÜBING C (2001) The TRP ion channel family. *Nat. Rev. Neurosci.* 2.
42. CLERC B (1997) Examen de l'œil et de ses annexes. *Ophtalmol. vétérinaire*. 2nd ed. Ed. du Point Vétérinaire. pp 43–88.
43. CLERC B. (1997) *Ophtalmologie vétérinaire*. 2ème édition, Maison-Alfort : Editions du Point Vétérinaire.
44. COOLEY PL (1992) Normal equine ocular anatomy and eye examination. *Vet Clin North Am Equine Pract* 8:427–449.
45. CUNIER F (1838) Histoire d'une héméralopie héréditaire depuis deux siècles: dans une famille de la commune de Vendémian, près Montpellier.

46. DAVIS JL, STEWART T, BRAZIK E, GILGER BC (2003) The effect of topical administration of atropine sulfate on the normal equine pupil: influence of age, breed and gender. *Vet Ophthalmol* 6:329–332.
47. DESBROSSE A (2000) Points importants de sémiologie oculaire chez le cheval – Anamnèse et examen en lumière naturelle ou artificielle diffuse. *Prat Vétérinaire Equine* 32:9–14.
48. DOLY M, RANCHON-COLE I (2013) Phénomènes chimiques de la vision et transmission synaptique de la rétine. EMC. EMC (Elsevier SAS, Paris), *Ophthalmol.* 21-026-K-1.
49. DONNER K (1992) Noise and the absolute thresholds of cone and rod vision. *Vision Res* 32:853–866.
50. DRYJA T (2000) Molecular genetics of Oguchi disease, fundus albipunctatus, and other forms of stationary night blindness: LVII Edward Jackson Memorial Lecture. *Am J Ophthalmol* 547–563.
51. DRYJA TP, BERSON EL, RAO VR, OPRIAN DD (1993) Heterozygous missense mutation in the rhodopsin gene as a cause of congenital stationary night blindness. *Nat Genet* 4:280–283.
52. DRYJA TP, HAHN LB, REBOUL T, ARNAUD B (1996) Missense mutation in the gene encoding the alpha subunit of rod transducin in the Nougaret form of congenital stationary night blindness. *Nat Genet* 13:358–360.
53. DRYJA TP, MCGEE TL, BERSON EL, FISHMAN GA, SANDBERG MA, ALEXANDER KR, DERLACKI DJ, AND RAJAGOPALAN A. (2005) Night blindness and abnormal cone electroretinogram ON responses in patients with mutations in the GRM6 gene encoding mGluR6. *Proc Natl Acad Sci USA* 102:4884–4889.
54. DUBIELZIG (2010) *Pathology Ocular A Comparative Review* - 1st edition.
55. DUNCAN L, DEEDS J, HUNTER J, SHAO J (1998) Down-regulation of the novel gene melastatin correlates with potential for melanoma metastasis. *Cancer Res* 1515–1520.
56. DUNCAN LM, ET AL. (2001) Melastatin expression and prognosis in cutaneous malignant melanoma. *J Clin Oncol* 19:568–576.
57. DWYER A (2005) Practical Management of Blind Horses. *Equine Ophthalmol. (ed. Gilger BC), Elsevier Saunders, St. Louis.* pp 449–456
58. EBREY T, KOUTALOS Y (2001) Vertebrate photoreceptors. *Prog Retin Eye Res* 20:49–94.
59. EHRENHOFER MCA, DEEG CA, REESE S, LIEBICH H-G, STANGASSINGER M, KASPERS B (2002) Normal structure and age-related changes of the equine retina. *Vet Ophthalmol* 5:39–47.
60. EVANS KE, MCGREEVY PD (2007) The distribution of ganglion cells in the equine retina and its relationship to skull morphology. *Anat Histol Embryol* 36:151–156.
61. EVANS P (2010) Equine Vision and Its Effect on Behavior. *All Curr Publ Paper* 138.
62. FIELD GD, RIEKE F (2002) Nonlinear signal transfer from mouse rods to bipolar cells and implications for visual sensitivity. *Neuron* 34:773–785.

63. FINDLAY JB, BARCLAY PL, BRETT M, DAVISON M, PAPPIN DJ, THOMPSON P (1984) The structure of mammalian rod opsins. *Vision Res* 24:1501–1508.
64. FUCHS S, NAKAZAWA M, MAW M, TAMAI M, OGUCHI Y, GAL A (1995) A homozygous 1-base pair deletion in the arrestin gene is a frequent cause of Oguchi disease in Japanese. *Nat Genet* 10:360–2.
65. FUTTER CE, RAMALHO JS, JAISSE GB, SEELIGER MW, SEABRA MC (2004) The role of Rab27a in the regulation of melanosome distribution within retinal pigment epithelial cells. *Mol Biol Cell* 15:2264–2275.
66. GELATT KN (1993) Congenital and acquired ophthalmic diseases in the foal. *Anim Eye Res* 12:15–27.
67. GELATT KN (2007) *Veterinary Ophthalmology*, Blackwell Publishing, Oxford, fourth edition, vol. 2.
68. GENDEREN M VAN, BIJVELD M (2009) Mutations in TRPM1 Are a Common Cause of Complete Congenital Stationary Night Blindness. *Am J Hum Genet* 85:730–736.
69. GERBER U (2003) Metabotropic glutamate receptors in vertebrate retina. *Doc Ophthalmol* 106:83–87.
70. GILGER BC (2011) *Equine ophthalmology*, 2nd edition.
71. GODARA P, COOPER R (2012) Assessing retinal structure in complete congenital stationary night blindness and Oguchi disease. *Am J Ophthalmol* 154:987–1001.e1.
72. GOURAS P, MACKAY CJ (1989) Growth in amplitude of the human cone electroretinogram with light adaptation. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 30:625–630.
73. GREGG R, KAMERMANS M (2007) Nyctalopin expression in retinal bipolar cells restores visual function in a mouse model of complete X-linked congenital stationary night blindness. *J Neurophysiol* 98:3023–3033.
74. GREGG RG (2003) Identification of the Gene and the Mutation Responsible for the Mouse nob Phenotype. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 44:378–384.
75. GU SM, THOMPSON DA, SRIKUMARI CR, LORENZ B, FINCKH U, NICOLETTI A, MURTHY KR, RATHMANN M, KUMARAMANICKAVEL G, DENTON MJ, GAL A (1997) Mutations in RPE65 cause autosomal recessive childhood-onset severe retinal dystrophy. *Nat Genet* 17:194–197.
76. GUO X, SUGITA S (2000) Topography of ganglion cells in the retina of the horse. *J Vet Med Sci* 62:1145–1150.
77. GUO X, SUGITA S (2002) Quantitative analysis of the organization of the inner nuclear layer of the horse retina. *J Vet Med Sci* 64:847–849.
78. HAESELEER F, IMANISHI Y, MAEDA T, POSSIN DE, MAEDA A, LEE A, RIEKE F, PALCZEWSKI K (2004) Essential role of Ca²⁺-binding protein 4, a Cav1.4 channel regulator, in photoreceptor synaptic function. *Nat Neurosci* 7:1079–1087.
79. HAJALI M, FISHMAN GA, DRYJA TP, SWEENEY MO, LINDEMAN M (2009) Diagnosis in a patient with fundus albipunctatus and atypical fundus changes. *Doc Ophthalmol* 118:233–238.

80. HANGGI EB, INGERSOLL JF (2012) Lateral vision in horses: A behavioral investigation. *Behav Processes* 91:70–76.
81. HARAS NATIONAUX Les Haras Nationaux [En ligne], (page consultée le 9 février 2014). <http://www.haras-nationaux.fr/>.
82. HARMAN AM, MOORE S, HOSKINS R, KELLER P (1999) Horse vision and an explanation for the visual behaviour originally explained by the “ramp retina”. *Equine Vet J* 31:384–390.
83. HAYASHI T, GEKKA T, TAKEUCHI T, GOTO-OMOTO S, KITAHARA K (2007) A novel homozygous GRK1 mutation (P391H) in 2 siblings with Oguchi disease with markedly reduced cone responses. *Ophthalmology* 114:134–141.
84. HAYASHI T, TSUZURANUKI S, KOZAKI K, URASHIMA M, TSUNEOKA H (2011) Macular Dysfunction in Oguchi Disease with the Frequent Mutation 1147delA in the SAG Gene. *Ophthalmic Res* 46:175–180.
85. HENRIKSEN M, BLAABJERG K, BAPTISTE K (2007) Congenital Stationary Night Blindness (CSNB) in the danish knabstrupper horse. *Vet Ophthalmol* 10:323–335.
86. HODA J-C, ZAGHETTO F, SINGH A, KOSCHAK A, STRIESSNIG J (2006) Effects of congenital stationary night blindness type 2 mutations R508Q and L1364H on Cav1.4 L-type Ca²⁺ channel function and expression. *J Neurochem* 96:1648–1658.
87. HUGUES A (1977) The Topography of Vision in Mammals of Contrasting Life Style: Comparative Optics and Retinal Organisation. *Vis. Syst. Vertebr. Handb. Sens. Physiol. Vol. 7 / 5*. pp 613–756
88. JACOBS GH (1993) The distribution and nature of colour vision among the mammals. *Biol Rev Camb Philos Soc* 68:413–471.
89. JOUARY M (2001) Contribution à l'étude de l'exploration électrorétinographique de la vision chez le cheval. Thèse de doctorat vétérinaire, Université Claude Bernard, Lyon.
90. KANEKO Y, SZALLASI A (2014) Transient receptor potential (TRP) channels: a clinical perspective. *Br J Pharmacol* 171:2474–2507.
91. KAWAMURA S (1995) Phototransduction, excitation and adaptation. *Neurobiol. Clin. Asp. outer Retin.* Chapman Hall.
92. KENTUCKY EQUINE RESEARCH STAFF (2011) Keeping a blind horse [En ligne], (page consultée le 21 juin 2014). <http://www.equinews.com/>.
93. KNABSTRUPPERFORENINGEN FOR DANMARK Knabstrupperforeningen for Danmark [En ligne], (page consultée le 8 février 2014). <http://www.knab.dk>.
94. KOIKE C, NUMATA T, UEDA H, MORI Y, FURUKAWA T (2010) TRPM1: a vertebrate TRP channel responsible for retinal ON bipolar function. *Cell Calcium* 48:95–101.
95. KOIKE C, OBARA T, URIU Y, NUMATA T, SANUKI R, MIYATA K, KOYASU T, UENO S, FUNABIKI K, TANI A, UEDA H, KONDO M, MORI Y, TACHIBANA M, FURUKAWA T (2010) TRPM1 is a component of the retinal ON bipolar cell transduction channel in the mGluR6 cascade. *Proc Natl Acad Sci U S A* 107:332–337.

96. KORENBROT JI, REBRIK TI (2002) Tuning outer segment Ca²⁺ homeostasis to phototransduction in rods and cones. *Adv Exp Med Biol* 514:179–203.
97. KOUASSI F, KOFFI K, SAFEDE K (2006) Fundus albipunctatus de découverte fortuite chez un adulte mélanoderme africain. *J Fr Ophtalmol* 29:e12.
98. KRILL AE, MARTIN D (1971) Photopic abnormalities in congenital stationary nightblindness. *Invest Ophthalmol* 10:625–636.
99. KRIZAJ D (2000) Mesopic state: cellular mechanisms involved in pre- and post-synaptic mixing of rod and cone signals. *Microsc Res Tech* 50:347–359.
100. LACHAPELLE P, LITTLE JM, POLOMENO RC (1983) The photopic electroretinogram in congenital stationary night blindness with myopia. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 24:442–450.
101. LACOURT M (2007) Examen oculaire du cheval dans le cadre de la visite d'achat sur support multimédia. Thèse de doctorat vétérinaire, Faculté de Médecine, Créteil.
102. LAMB T, JR EP (2004) Dark adaptation and the retinoid cycle of vision. *Prog Retin Eye Res* 23:307–380.
103. LAMB TD, PUGH EN (2006) Phototransduction, dark adaptation, and rhodopsin regeneration the proctor lecture. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 47:5137–5152.
104. LATTE B (1957) Su di un focolaio di emeralopia essenziale scoperto in Sardegna. *Atti Soc Oftalmol Ital* 42:371–374.
105. LAUBER H (1910) Die sogenannte Retinitis punctata albescens. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 48:133–148.
106. LAVOIE M-P (2007) Évaluation de la photosensibilité rétinienne dans le but d'élucider le dérèglement neurochimique à l'origine du trouble affectif saisonnier et les mécanismes biologiques de la luminothérapie. Thèse de doctorat en médecine expérimentale, Université Laval, .
107. LEBRUN-JULIEN F (2010) Le rôle des cellules gliales de Müller dans la mort des cellules ganglionnaires de la rétine par des mécanismes cellulaires non-autonomes. Thèse de doctorat en pathologie et biologie cellulaire, Université de Montréal.
108. LIDÉN M, ROMERT A, TRYGGVASON K, PERSSON B, ERIKSSON U (2001) Biochemical defects in 11-cis-retinol dehydrogenase mutants associated with fundus albipunctatus. *J Biol Chem* 276:49251–49257.
109. LOPES VS, WASMEIER C, SEABRA MC, FUTTER CE (2007) Melanosome maturation defect in Rab38-deficient retinal pigment epithelium results in instability of immature melanosomes during transient melanogenesis. *Mol Biol Cell* 18:3914–3927.
110. MALMSTRÖM T, KRÖGER RHH (2006) Pupil shapes and lens optics in the eyes of terrestrial vertebrates. *J Exp Biol* 209:18–25.
111. MARMOR MF (1990) Long-term follow-up of the physiologic abnormalities and fundus changes in fundus albipunctatus. *Ophthalmology* 97:380–384.

112. MARMOR MF, ZRENNER E (1999) Standard for clinical electroretinography (1999 update). *Doc Ophthalmol* 97:143–156.
113. MAUBARET C, HAMEL C (2005) [Génétique des rétinites pigmentaires : classification métabolique et corrélations phénotype/génotype]. *J Fr Ophtalmol* 28:71–92.
114. MCLWAIN J (1996) *An Introduction to the biology of vision*, Cambridge.
115. McLELLAN G, RASMUSSEN C (2012) Optical coherence tomography for the evaluation of retinal and optic nerve morphology in animal subjects: practical considerations. *Vet Ophthalmol* 15:13–28.
116. MERIN S, ROWE H, AUERBACH E, LANDAU J (1970) Syndrome of congenital high myopia with nyctalopia. Report of findings in 25 families. *Am J Ophthalmol* 70:541–547.
117. MIYAKE Y (2002) [Establishment of the concept of new clinical entities--complete and incomplete form of congenital stationary night blindness]. *Nihon Ganka Gakkai Zasshi* 106:737–755; discussion 756.
118. MIYAKE Y, YAGASAKI K, HORIGUCHI M, KAWASE Y, KANDA T (1986) Congenital stationary night blindness with negative electroretinogram. A new classification. *Arch Ophthalmol* 104:1013–1020.
119. MIZUO G (1913) On a new discovery in the dark adaptation of Oguchi's disease. *Acta Soc Ophthalmol Jpn* 17:1854–1859.
120. MONTELL C, RUBIN G (1989) Molecular characterization of the *Drosophila* trp locus: a putative integral membrane protein required for phototransduction. *Neuron* 2:1313–1323.
121. MORGANS C (2006) Localization of nyctalopin in the mammalian retina. *Eur J Neurosci* 23:1163–1171.
122. MORGANS CW, BAYLEY PR, OESCH NW, REN G, AKILESWARAN L, TAYLOR WR Photoreceptor calcium channels: insight from night blindness. *Vis Neurosci* 22:561–568.
123. MORGANS CW, BROWN RL, DUVOISIN RM (2010) TRPM1: the endpoint of the mGluR6 signal transduction cascade in retinal ON-bipolar cells. *Bioessays* 32:609–614.
124. MORGANS, C.W., ZHANG J, JEFFREY BG, NELSON SM, BURKE NS, DUVOISIN RM, BROWN RL (2009) TRPM1 is required for the depolarizing light response in retinal ON-bipolar cells. *Proc Natl Acad Sci U S A* 106:19174–19178.
125. MUNIZ A, VILLAZANA-ESPINOZA ET, HATCH AL, TREVINO SG, ALLEN DM, TSIN ATC (2007) A novel cone visual cycle in the cone-dominated retina. *Exp Eye Res* 85:175–184.
126. NAEEM M, CHAVALI V, ALI S (2012) GNAT1 associated with autosomal recessive congenital stationary night blindness. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 53:1353–1361.
127. NAKAMURA M, HOTTA Y, TANIKAWA A, TERASAKI H, MIYAKE Y (2000) A high association with cone dystrophy in Fundus albipunctatus caused by mutations of the RDH5 gene. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 41:3925–3932.

128. NAKAMURA M, ITO S, PIAO C-H, TERASAKI H, MIYAKE Y (2003) Retinal and optic disc atrophy associated with a CACNA1F mutation in a Japanese family. *Arch Ophthalmol* 121:1028–1033.
129. NAKAMURA M, SKALET J, MIYAKE Y (2003) RDH5 gene mutations and electroretinogram in fundus albipunctatus with or without macular dystrophy. *Doc Ophthalmol* 107:3–11.
130. NAKAMURA M, YAMAMOTO S, OKADA M, ITO S, TANO Y, MIYAKE Y (2004) Novel mutations in the arrestin gene and associated clinical features in Japanese patients with Oguchi's disease. *Ophthalmology* 111:1410–1414.
131. NARFSTRÖM K (1999) Retinal dystrophy or 'congenital stationary night blindness' in the Briard dog. *Vet Ophthalmol* 2:75–76.
132. NARFSTROM K, WRIGSTAD A, NILSSON SE (1989) The Briard dog: a new animal model of congenital stationary night blindness. *Br J Ophthalmol* 73:750–756.
133. NATHANS J, HOGNESS DS (1984) Isolation and nucleotide sequence of the gene encoding human rhodopsin. *Proc Natl Acad Sci U S A* 81:4851–4855.
134. NETTLESHIP E (1907) A history of congenital stationary nightblindness in nine consecutive generations. *Trans Ophthalmol Soc UK* 27:269–293.
135. NILSSON SE, WRIGSTAD A, NARFSTRÖM K (1992) Changes in the DC Electroretinogram in Briard Dogs with Hereditary Congenital Night Blindness and Partial Day Blindness. *Exp Eye Res* 54:291–296.
136. NIWA Y, KONDO M, UENO S, NAKAMURA M, TERASAKI H, MIYAKE Y (2005) Cone and rod dysfunction in fundus albipunctatus with RDH5 mutation: an electrophysiological study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 46:1480–1485.
137. NUNNERY C, PICKETT JP, ZIMMERMAN KL (2005) Congenital stationary night blindness in a Thoroughbred and a Paso Fino. *Vet Ophthalmol* 8:415–419.
138. OAKLEY B, GREEN DG (1976) Correlation of light-induced changes in retinal extracellular potassium concentration with c-wave of the electroretinogram. *J Neurophysiol* 39:1117–1133.
139. OANCEA E, VRIENS J, BRAUCHI S, JUN J, SPLAWSKI I, CLAPHAM DE (2009) TRPM1 forms ion channels associated with melanin content in melanocytes. *Sci Signal* 2:ra21.
140. OGUCHI C (1907) Über eine Abart von Hemeralopie. *Acta Soc Ophthalmol Jpn* 11:123–134.
141. PARDUE MT, MCCALL M A, LAVAIL MM, GREGG RG, PEACHEY NS (1998) A naturally occurring mouse model of X-linked congenital stationary night blindness. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 39:2443–2449.
142. PEACHEY N, RAY T, FLORIJN R (2012) GPR179 is required for depolarizing bipolar cell function and is mutated in autosomal-recessive complete congenital stationary night blindness. *Am J Hum Genet* 90:331–339.
143. PEARRING JN, BOJANG P, SHEN Y, KOIKE C, FURUKAWA T, NAWY S, GREGG RG (2011) A role for nyctalopin, a small leucine-rich repeat protein, in localizing the TRP melastatin 1 channel to retinal depolarizing bipolar cell dendrites. *J Neurosci* 31:10060–10066.

144. PEARSON R, BARBER A, RIZZI M, HIPPERT C (2012) Restoration of vision after transplantation of photoreceptors. *Nature* 485:99–103.
145. PICCOLINO M (1995) The feedback synapse from horizontal cells to cone photoreceptors in the vertebrate retina. *Prog Retin Eye Res* 14:141–196.
146. PICKETT JP, LINLEY DM, BOOSINGER TR (1991) Stationary night blindness in a Collie. *Prog Vet Comp Ophthalmol* 1:303–308.
147. POA CLUB FRANCE Poney des Amériques Club France [En ligne], (page consultée le 2 février 2014). <http://www.poa-club-france.fr/actualites/reconnaissance-de-la-race-en-france/>.
148. POOPALASUNDARAM S, ERSKINE L, CHEETHAM ME, HARDCASTLE AJ (2005) Functional Characterisation of Nyctalopin. *ARVO Meet Abstr* 46:1649.
149. POULIQUEN Y, CHAUVAUD D (1984) Précis d'ophtalmologie.
150. PURVES ET AL. (2005) NEUROSCIENCE, 3rd edition, édition française De Boeck.
151. REBHUN W (1992) Retinal and optic nerve diseases. *Vet Clin North Am Equine Pract* 8:587–608.
152. REBHUN WC, LOEW E, RIIS R., LARATTA L. (1984) Clinical Manifestations of night blindness in the Appaloosa Horse. *Comp Cont Educ Pr Vet* 6:103–106.
153. REGAN BC, JULLIOT C, SIMMEN B, VIÉNOT F, CHARLES-DOMINIQUE P, MOLLON JD (2001) Fruits, foliage and the evolution of primate colour vision. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 356:229–283.
154. RIAZUDDIN SA, SHAHZADI A, ZEITZ C, AHMED ZM, AYYAGARI R, CHAVALI VRM, PONFERRADA VG, AUDIO I, MICHELIS C, LANCELOT M-E, NASIR I A, ZAFAR AU, KHAN SN, HUSNAIN T, JIAO X, MACDONALD IM, RIAZUDDIN S, SIEVING P A, KATSANIS N, HEJTMANCIK JF (2010) A mutation in SLC24A1 implicated in autosomal-recessive congenital stationary night blindness. *Am J Hum Genet* 87:523–531.
155. RIGAUDIERE F, DELOUVRIER E, LE GARGASSON J-F (2014) «VII-2 : ELECTROPHYSIOLOGIE PEDIATRIQUE : EXEMPLES», Oeil et physiologie de la vision [En ligne], VII-Electrophysiologie pédiatrique, mis à jour le 23/05/2014. <http://lodel.irevues.inist.fr/oeiletphysiologiedelavision/index.php?id=162>
156. RIGAUDIERE F, LE GARGASSON J (2007) Explorations électrophysiologiques sensorielles: électrorétinogramme, électro-oculogramme, potentiels évoqués visuels. EMC, Ophtalmol. 21-046-A-10.
157. RIGAUDIERE F, LE GARGASSON J. «V-3 : L'ELECTRORETINOGRAMME GLOBAL», Oeil et physiologie de la vision [En ligne], V-Les signaux électrophysiologiques, mis à jour le 23/05/2014. <http://lodel.irevues.inist.fr/oeiletphysiologiedelavision/index.php?id=115>.
158. RIGAUDIERE F, LE GARGASSON J-F (2013) «III-2 : LA NEURORETINE : ASPECTS FONCTIONNELS», Oeil et physiologie de la vision [En ligne], III-La physiologie rétinienne, mis à jour le 23/05/2014. <http://lodel.irevues.inist.fr/oeiletphysiologiedelavision/index.php?id=215>.
159. RIGGS L (1954) Electroretinography in cases of night blindness. *Am J Ophthalmol* 38:70–78.
160. RIIS RC AG (1983) The Briard Problem. *Proc Am Coll Vet Ophth* 62–75.

161. RIIS RC, SIAKOTOS AB (1989) Inherited lipid retinopathy within a dog breed. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 30 (3 Suppl).
162. RIO J-P (1996) Organisation anatomo-fonctionnelle et évolution du système visuel centrifuge des vertébrés. Thèse de doctorat du Muséum National d'Histoire Naturelle, Paris.
163. ROBINSON NE (2003) Current therapy in equine medicine, 5th edition.
164. ROSOLEN S «VIII-1 : ELECTROPHYSIOLOGIE VETERINAIRE», Oeil et physiologie de la vision [En ligne], VIII-La vision et son exploration chez l'animal, mis à jour le : 23/05/2014. <http://odel.irevues.inist.fr/oeiletophysiologiedelavision/index.php?id=213>.
165. ROSOLEN S, RIGAUDIERE F (2004) Exploration de la fonction visuelle sensorielle chez l'animal. Deuxième partie: ERG chez l'animal. *Bull Acad Vet Fr* 157:5–14.
166. ROUSSEAU S, MCKERRAL M, LACHAPELLE P (1996) The i-wave: bridging flash and pattern electroretinography. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl* 46:165–171.
167. SANDMEYER LS, BELLONE RR, ARCHER S, BAUER BS, NELSON J, FORSYTH G, GRAHN BH (2012) Congenital stationary night blindness is associated with the leopard complex in the miniature horse. *Vet Ophthalmol* 15:18–22.
168. SANDMEYER LS, BREAUX CB, ARCHER S, GRAHN BH (2007) Clinical and electroretinographic characteristics of congenital stationary night blindness in the Appaloosa and the association with the leopard complex. *Vet Ophthalmol* 10:368–375.
169. SANDMEYER LS, GRAHN BH, BREAUX CB (2006) Diagnostic ophthalmology. *Can Vet J* 47:1131–1133.
170. SASLOW C (1999) Factors affecting stimulus visibility for horses. *Appl Anim Behav Sci* 61:273–284.
171. SCHILLER P (1995) The ON and OFF channels of the mammalian visual system. *Prog Retin Eye Res* 15:173–195.
172. SCHOLL HP, LANGROVÁ H, WEBER BH, ZRENNER E, APFELSTEDT-SYLLA E (2001) Clinical electrophysiology of two rod pathways: normative values and clinical application. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 239:71–80.
173. SCHUBERT G, BORNSCHEIN H (1952) Beitrag zur Analyse des menschlichen Elektroretinogramms. *Ophthalmologica* 123:396–413.
174. SCHWARTZ SD, HUBSCHMAN J-P, HEILWELL G, FRANCO-CARDENAS V, PAN CK, OSTRICK RM, MICKUNAS E, GAY R, KLIMANSKAYA I, LANZA R (2012) Embryonic stem cell trials for macular degeneration: a preliminary report. *Lancet* 379:713–720.
175. SNELLMAN J (2004) cGMP-Dependent Kinase Regulates Response Sensitivity of the Mouse On Bipolar Cell. *J Neurosci* 24:6621–6628.
176. SPONENBERG D. (2003) Patterns characterized by patches of white. *Equine Color Genet. 2nd edn.*, Iowa State. pp 71–98

177. STOCKMAN A, SHARPE LT (1998) Human cone spectral sensitivities: a progress report. *Vision Res* 38:3193–3206.
178. STROM TM, NYAKATURA G, APFELSTEDT-SYLLA E, HELLEBRAND H, LORENZ B, WEBER BH, WUTZ K, GUTWILLINGER N, RÜTHER K, DRESCHER B, SAUER C, ZRENNER E, MEITINGER T, ROSENTHAL A, MEINDL A (1998) An L-type calcium-channel gene mutated in incomplete X-linked congenital stationary night blindness. *Nat Genet* 19:260–263.
179. STRYER L (1986) Cyclic GMP cascade of vision. *Annu Rev Neurosci* 9:87–119.
180. TACHIBANA M (1995) *Neurobiology and Clinical Aspects of the Outer Retina*.
181. TERRY RB, ARCHER S, BROOKS S, BERNOCO D, BAILEY E (2004) Assignment of the appaloosa coat colour gene (LP) to equine chromosome 1. *Anim Genet* 35:134–137.
182. TIMNEY B, KEIL K (1990) Visual discrimination learning and resolution acuity in the horse. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 31 (Suppl)
183. TIMNEY B, MACUDA T (2001) Vision and hearing in horses. *J Am Vet Med Assoc* 218:1567–1574.
184. VAGHEFI HA, GREEN WR, KELLEY JS, SLOAN LL, HOOVER RE, PATZ A (1978) Correlation of clinicopathologic findings in a patient. Congenital night blindness, branch retinal vein occlusion, cilioretinal artery, drusen of the optic nerve head, and intraretinal pigmented lesion. *Arch Ophthalmol* 96:2097–2104.
185. VASSORT G, FAUCONNIER J (2008) Les canaux TRP (transient receptor potential) : Une nouvelle famille de canaux à expression variée. *MS Médecine Sci* 24:163–168.
186. WACHTMEISTER L (1998) Oscillatory potentials in the retina: what do they reveal. *Prog Retin Eye Res* 17:485–521.
187. WADENSTEN L (1956) The use of flicker electroretinography in the human eye; observations on clinical cases. *Acta Ophthalmol* 34:311–340.
188. WALD G (1968) The molecular basis of visual excitation. *Nature* 219:800–807.
189. WANG N-K, CHUANG L-H, LAI C-C, CHOU CL, CHU H-Y, YEUNG L, CHEN Y-P, CHEN K-J, WU W-C, CHEN T-L, CHAO A-N, HWANG Y-S (2012) Multimodal fundus imaging in fundus albipunctatus with RDH5 mutation: a newly identified compound heterozygous mutation and review of the literature. *Doc Ophthalmol* 125:51–62.
190. WATANABE I, TANIGUCHI Y, MORIOKA K, KATO M (1986) Congenital stationary night blindness with myopia: a clinicopathologic study. *Doc Ophthalmol* 63:55–62.
191. WILLIAMS M A, GHERSON J, FISHER LJ, PINTO LH (1985) Synaptic lamellae of the photoreceptors of pearl and wild-type mice. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 26:992–1001.
192. WILLIAMS M A, PINTO LH, GHERSON J (1985) The retinal pigment epithelium of wild type (C57BL/6J +/+) and pearl mutant (C57BL/6J pe/pe) mice. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 26:657–669.

193. WITZEL D, SMITH E, WILSON R, AGUIRRE G (1978) Congenital stationary night blindness: an animal model. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 17:788–795.
194. WITZEL D., JOYCE JR, SMITH E. (1977) Electroretinography of congenital night blindness in an Appaloosa filly. *J Equine Med Surg* 1:226–229.
195. WITZEL D., RIIS R., REBHUN W, AL. E (1977) Night blindness in the Appaloosa: sibling occurrence. *J Equine Med Surg* 1:383–386.
196. WOUTERS L, DE MOOR A (1979) Ultrastructure of the pigment epithelium and the photoreceptors in the retina of the horse. *Am J Vet Res* 40:1066–1071.
197. WRIGSTAD A, NARFSTRÖM K, NILSSON S (1994) Slowly progressive changes of the retina and retinal pigment epithelium in briard dogs with hereditary retinal dystrophy. *Doc Ophthalmol* 87:337–354.
198. WRIGSTAD A (1994) Hereditary dystrophy of the retina and the retinal pigment epithelium in a strain of Briard dogs : A clinical, morphological and electrophysiological study. Thèse de doctorat en médecine et sciences de la santé. Université de Linköping.
199. WRIGSTAD A, NILSSON S, NARFSTRÖM K (1992) Ultrastructural Changes of the Retina and the Retinal Pigment Epithelium in Briard Dogs with Hereditary Congenital Night Blindness and Partial Day Blindness. *Exp Eye Res* 55:805–818.
200. WU L, SWEET T, CLAPHAM D (2010) International Union of Basic and Clinical Pharmacology. LXXVI. Current progress in the mammalian TRP ion channel family. *Pharmacol Rev* 62:381-404
201. WYCISK KA, ZEITZ C, FEIL S, WITTMER M, FORSTER U, NEIDHARDT J, WISSINGER B, ZRENNER E, WILKE R, KOHL S, BERGER W (2006) Mutation in the auxiliary calcium-channel subunit CACNA2D4 causes autosomal recessive cone dystrophy. *Am J Hum Genet* 79:973–977.
202. YAMAMOTO H, SIMON A, ERIKSSON U, HARRIS E, BERSON EL, DRYJA TP (1999) Mutations in the gene encoding 11-cis retinol dehydrogenase cause delayed dark adaptation and fundus albipunctatus. *Nat Genet* 22:188–191.
203. YAMAMOTO S, SIPPEL KC, BERSON EL, DRYJA TP (1997) Defects in the rhodopsin kinase gene in the Oguchi form of stationary night blindness. *Nat Genet* 15:175–178.
204. YANG X-L (2004) Characterization of receptors for glutamate and GABA in retinal neurons. *Prog Neurobiol* 73:127–150.
205. YOKOYAMA S, RADLWIMMER FB (1999) The molecular genetics of red and green color vision in mammals. *Genetics* 153:919–932.
206. ZEITZ C, FORSTER U, NEIDHARDT J, FEIL S, KÄLIN S, LEIFERT D, FLOR PJ, BERGER W (2007) Night blindness-associated mutations in the ligand-binding, cysteine-rich, and intracellular domains of the metabotropic glutamate receptor 6 abolish protein trafficking. *Hum Mutat* 28:771–780.
207. ZEITZ C, GROSS AK, LEIFERT D, KLOECKENER-GRUISSEM B, MCALEAR SD, LEMKE J, NEIDHARDT J, BERGER W (2008) Identification and functional characterization of a novel rhodopsin mutation associated with autosomal dominant CSNB. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 49:4105–4114.

208. ZEITZ C, KLOECKENER-GRUISSEM B, FORSTER U, KOHL S, SCHORDERET DF, ZRENNER E, MUNIER FL, BERGER W (2006) Mutations in CABP4 , the Gene Encoding the Ca²⁺-Binding Protein 4 , Cause Autosomal Recessive Night Blindness. *Am J Hum Genet* 79:657–667.

ANNEXE

Questionnaire mis en ligne sur internet et diffusé à trente élevages de chevaux Appaloosa de France, sélectionnés de manière aléatoire parmi les élevages inscrits au registre français du cheval Appaloosa, et auprès des membres d'un forum consacré au cheval Appaloosa, créé par une éleveuse : <http://chevalappaloosa.forumpro.fr/>

Bonjour, je suis actuellement étudiante à l'Ecole Nationale Vétérinaire de Lyon, et je réalise ma thèse sur la CSNB : Cécité Nocturne Congénitale Stationnaire, affection qui touche certains chevaux Appaloosas.

Les chevaux atteints présentent une vision très diminuée voire absente dans l'obscurité. Le degré d'atteinte varie d'un individu à l'autre, et certains peuvent avoir une vision de jour diminuée aussi.

Merci de répondre à ce questionnaire si vous êtes propriétaire d'un cheval Appaloosa ou d'un cheval tacheté, cela ne vous prendra que quelques minutes et m'apportera une aide précieuse.

Merci de m'envoyer via mon mail pauline.vacherand@gmail.com, des photos de votre cheval : une ou plusieurs où l'on voit votre cheval en entier, et deux autres pour l'œil droit et gauche.

Je vous remercie par avance

Pauline Vacherand

1. Merci de préciser votre nom et prénom ou un pseudonyme si vous préférez

Civil:
Prénom:
Nom:

2. Merci de préciser votre email

Email:
(yourmail@yourdomain.com)

3. Merci de renseigner votre lieu de résidence

4. Nom de votre cheval :

5. Sexe :

Mâle

☐

Femelle

☐

6. Age :

7. Race (préciser plein papier ou non) :

8. Lignée (si vous avez les informations, merci de préciser notamment la robe et la race du père et de la mère) :

9. Robe :

- ☐ leopard (corps largement blanc avec de nombreuses taches foncées ovales ou rondes dispersées partout sur le corps)
- ☐ fewspot leopard (corps largement blanc avec peu voire aucune taches foncées ovales ou rondes)
- ☐ snowcap blanket (croupe et hanches blanches avec peu ou pas de taches foncées ovales ou rondes)
- ☐ spotted blanket (croupe et hanches blanches avec des taches foncées ovales ou rondes)
- ☐ varnish roan (rouan avec les zones osseuses sombres)
- ☒ Autre

10. Merci de préciser ici la robe de votre cheval :

11. Mode de vie (box, pré, paddock...) :

12. Congénères : votre cheval vit-il avec d'autres animaux (préciser)? :

13. Type d'utilisation (ex : obstacle, dressage, ballade, retraite etc) :

14. Type de nourriture :

15. Vaccins : (merci de préciser les types de vaccins et la date de la dernière vaccination)

16. Vermifuges : (préciser le type de vermifuge que vous utilisez, ainsi que la fréquence d'administration)

17. Date d'acquisition de votre cheval :

18. Age de votre cheval lors de l'acquisition :

19. Antécédents médicaux autres qu'ophtalmiques :

Oui



Non



Je ne sais pas



20. Merci de préciser ici le nom de la maladie et la date

21. Antécédents ophtalmiques :

Oui



Non



Je ne sais pas



22. Merci de préciser ici le nom de la maladie et la date

23. Avez-vous déjà réalisé un test génétique concernant le gène léopard sur votre cheval?

Oui



Non



24. Merci de préciser ici le nom du laboratoire et les résultats

25. Comment qualifieriez-vous le tempérament de votre cheval :

26. Avez-vous déjà remarqué quelque chose de particulier concernant l'attitude de votre cheval, qui ne survient que le soir venu ?

Oui



Non



Je ne sais pas



27. Merci de préciser ici :

28. Est-il plus maladroit le soir venu ou dans un milieu mal éclairé ?

Oui



Non



29. Quand vous rentrez dans un endroit sombre (manège, etc..) votre cheval est-il hésitant ?

Oui



Non



30. A-t-il besoin d'un moment d'adaptation avant d'être à l'aise ?

Oui



Non



Les questions ci dessous concernent l'attitude de votre cheval lorsque la luminosité est forte (jour, endroit éclairé)

31. Votre cheval présente-t-il les comportements suivant dans un environnement familier ?

	Oui souvent	Oui rarement	Non
Ecart brusque	☐	☐	☐
Mouvement de recul	☐	☐	☐
Foulées hésitantes	☐	☐	☐

32. Votre cheval présente-t-il les comportements suivant dans un environnement inconnu ?

	Oui souvent	Oui rarement	Non
Ecart brusque	☐	☐	☐
Mouvement de recul	☐	☐	☐
Foulées hésitantes	☐	☐	☐

33. Votre cheval se cogne-t-il dans des objets (arbres/poutres/mur/mangeoire/abreuvoir...) ?

Oui souvent	Oui rarement	Non
☐	☐	☐

34. A-t-il déjà manifesté une réaction de peur (sursaut, geste brusque, recul, oreilles en arrières) à votre arrivée près de lui ?

Oui souvent	Oui rarement	Non
☐	☒	☐

35. Merci de préciser ici le type de réaction et les circonstances

36. Présente-t-il des signes qui évoquent selon vous une adaptation à un déficit visuel (se déplace en reniflant les autres, en sentant le sol, cheval oreillard, etc...) ?

Oui	Non
☒	☐

37. Merci de préciser ici les signes

38. Concernant tous les comportements décrits précédemment, avez-vous remarqué une évolution?

Oui	Non
☒	☐

39. Vous avez remarqué :

- ☐ une aggravation de ces comportements
- ☐ une diminution de ces comportements

40. Ces comportements ont-ils toujours été présents?

Oui	Non	Je ne sais pas
☐	☐	☐

Les questions ci dessous concernent l'attitude de votre cheval lorsque la luminosité est faible (endroit peu éclairé, pénombre, crépuscule, nuit)

41. Votre cheval présente-t-il les comportements suivant dans un environnement familier ?

	Oui souvent	Oui rarement	Non
Ecart brusque	☐	☐	☐
Mouvement de recul	☐	☐	☐
Foulées hésitantes	☐	☐	☐

42. Votre cheval présente-t-il les comportements suivant dans un environnement inconnu ?

	Oui souvent	Oui rarement	Non
Ecart brusque	☐	☐	☐
Mouvement de recul	☐	☐	☐
Foulées hésitantes	☐	☐	☐

43. Votre cheval se cogne-t-il dans des objets (arbres/poutres/mur/mangeoire/abreuvoir...) ?

Oui souvent	Oui rarement	Non
☐	☐	☐

44. A-t-il déjà manifesté une réaction de peur (sursaut, geste brusque, recul, oreilles en arrières) à votre arrivée près de lui ?

Oui souvent	Oui rarement	Non
☐	☒	☐

45. Merci de préciser ici le type de réaction et les circonstances

46. Présente-t-il des signes qui évoquent selon vous une adaptation à un déficit visuel (se déplace en reniflant les autres, en sentant le sol, cheval oreillard, etc...) ?

Oui	Non
☒	☐

47. Merci de préciser ici les signes

48. Concernant tous les comportements décrits précédemment, avez-vous remarqué une évolution?

Oui

Non

☒☐

49. Vous avez remarqué :

- ☐ une aggravation de ces comportements
- ☐ une diminution de ces comportements

50. Ces comportements ont-ils toujours été présents?

Oui

Non

Je ne sais pas

☐☐☐

51. Est-ce que les yeux de votre cheval sont petits par rapport à la taille de l'ouverture de l'orbite?
(Pour cela vous pouvez vous aider en comparant avec les yeux d'un autre cheval)

- ☐ Oui pour les 2 yeux
- ☐ Oui pour l'oeil gauche
- ☐ Oui pour l'oeil droit
- ☐ Non
- ☐ Je ne sais pas

52. Test du clignement à la menace : Lorsqu'un animal voit bien et perçoit bien les mouvements, si un objet apparaît subitement devant son œil, il se produit une fermeture réflexe de la paupière. A réaliser pour chaque œil, successivement : Cachez un œil avec votre main, et approchez votre autre main de l'autre œil, subitement et le plus près possible de l'œil SANS LE TOUCHER : Votre cheval cligne-t-il des paupières ?

	Oui pour les 2 yeux	Oui pour l'oeil gauche	Oui pour l'oeil droit	Non pour les 2 yeux
En plein jour, à l'extérieur ou dans un milieu éclairé	☐	☐	☐	☐
Au crépuscule/ dans la pénombre	☐	☐	☐	☐

53. Est-ce que les deux yeux de votre cheval pointent dans des directions différentes ? (Un œil peut regarder droit devant lui, tandis que l'autre œil peut se tourner vers l'intérieur, vers l'extérieur, vers le haut ou encore vers le bas).

Oui

Non

☐☐

54. Observez-vous un mouvement d'oscillation saccadé de l'œil de votre cheval, qui se produit de manière spontanée ? (l'œil se dirige lentement vers une direction puis revient brutalement à sa position d'origine)

Oui

☐

Non

☐

55. Observez-vous des caractéristiques particulières à l'observation des yeux de votre cheval?

Oui

☐

Non

☐

56. Merci de préciser ici ces caractéristiques :

57. Si vous avez des remarques ou des commentaires à ajouter à l'issue de ce questionnaire, merci de m'en faire part dans l'espace ci-dessous réservé à cet effet.

Merci beaucoup d'avoir répondu à ce questionnaire!

VACHERAND-DENAND Pauline

La Cécité Nocturne Congénitale Stationnaire : étude comparée chez le cheval et l'homme

Thèse d'Etat de Doctorat Vétérinaire : Lyon, le 05 novembre 2014

RESUME : La Cécité Nocturne Congénitale Stationnaire (CSNB) est une affection génétique hétérogène présente chez le cheval, l'homme et la souris, occasionnant un dysfonctionnement rétinien héréditaire non évolutif présent dès la naissance. Elle affecte le fonctionnement de certaines cellules nerveuses rétiniennes, les bâtonnets et les cellules bipolaires, par la mutation de gènes fonctionnels impliqués dans la transduction du signal visuel. Elle se traduit cliniquement par un trouble de la vision mésopique et scotopique, c'est-à-dire par une vision défaillante dans des conditions de faible luminosité : à l'aube, le soir, la nuit et dans tout milieu sombre. Un déficit de la vision photopique peut également être présent. La CSNB chez le cheval existe sous une forme unique, où la cécité nocturne est associée à une coloration caractéristique de la robe du cheval atteint. La CSNB chez l'homme, quant à elle, est génétiquement hétérogène et existe sous plusieurs formes, qui diffèrent dans leur présentation clinique, leur étiologie, leur pathogénie et leurs caractéristiques électrorétinographiques. Ce travail permet de dresser un état des lieux des connaissances actuelles sur la CSNB chez le cheval et d'évoquer les similitudes et les divergences entre la CSNB chez le cheval et chez l'homme ainsi que la pertinence de l'utilisation du cheval et de la souris en tant que modèles d'étude de la CSNB humaine. Enfin, une étude personnelle permet d'évaluer l'influence de l'affection sur le comportement des chevaux atteints, notamment en conditions scotopiques.

MOTS CLES :

- cécité
- ophtalmologie
- cheval
- homme

JURY :

Président :	Madame le Professeur Caroline Tilikete
1er Assesseur :	Monsieur le Professeur Jean-Luc Cadoré
2ème Assesseur :	Madame le Docteur Vanessa Louzier

DATE DE SOUTENANCE : Mercredi 05 novembre 2014

ADRESSE DE L'AUTEUR : LE FRAIZIER
74230 THÔNES