

Maladies héréditaires oculaires canines. (MHOC)



www.sfcyno.com

De très nombreuses MHOC ont été décrites et documentées, souvent classifiées par race ou par structure (des annexes oculaires au nerf optique...).

Celles qui posent un réel problème sont les maladies invalidantes entraînant la cécité.

Les affections les plus représentées par ordre d'importance numérique décroissante sont :

- Les atrophies progressives de la rétine, (APR),
- Les cataractes,
- La luxation primaire du cristallin (LC),
- Les glaucomes primaires.

Beaucoup se transmettent sur un mode autosomique récessif, ce qui implique que 2 parents non malades peuvent chacun transmettre l'allèle pathologique à leur descendant qui lui développera la maladie. La probabilité est alors de 1 sur 4. De plus La moitié de leur progéniture sera PORTEUSE d'un seul allèle pathologique sans être malade, et risque de le transmettre.

Les APR canines

Ce sont des maladies homologues des rétinites pigmentaires (RP) chez l'homme. Mais si l'expression clinique est très proche (perte de vision nocturne puis crépusculaire puis diurne), les modèles génétiques sont très différents : on parle de phénocopies.

Dans l'espèce canine, une centaine de races peut développer des APR, généralement transmises sur le mode autosomique récessif, spécifiques d'une race ou d'un groupe limité de races.

La construction d'une carte du génome canin comprenant plus de 10 000 marqueurs a été établie à partir de l'identification de gènes humains impliqués dans la RP dont les séquences sont apparentés à l'espèce canine, ces gènes sont donc candidats ou impliqués dans les MHOC.

En partant de l'hypothèse que des gènes identiques, ou concernés par les mêmes voies métaboliques, sont retrouvés dans le déterminisme des RP chez l'homme et des APR chez le chien, l'espèce canine constitue un excellent modèle spontané pour l'identification de loci puis de gènes impliqués à la fois dans les APR et des RP : on peut y étudier simultanément des familles nombreuses dans lesquels, en règle générale, une mutation correspond à une maladie.

Les tests mis actuellement à disposition sont dits « test directs » c'est-à-dire basés sur l'identification de l'allèle muté responsable de la maladie.

Hormis les tests de diagnostic concernant les APR, il existe chez le chien un test de mutation valable pour 19 races pour la composante choroïdienne de l'anomalie de l'œil du colley (Choroidal Hypoplasia : CH / Collie Eye Anomaly : CEA). Situé sur le chromosome 37, ce gène CEA/CH se comporte comme une affection récessive à pénétrance de presque 100% dans les espèces suivantes : Berger australien, Berger des shetland, Border Collie, Colley à poil long, Colley à poil ras, Lancashire Heeler.

Les APR représentent un groupe très hétérogène de maladies héréditaires caractérisées par une dégénérescence de la rétine.

Les cellules de type photorécepteurs sont les premières à être affectées. En général, les bâtonnets de la rétine sont touchés en premier, ce qui correspond à une perte de vision crépusculaire. D'après le docteur Komaromy (USA), ces animaux ne doivent pas reproduire.

On décrit classiquement 2 formes : une précoce qui survient dès 2 à 6 semaines : ici, les cellules rétiniennes ne se développent pas. Une autre qualifiée de tardive où la rétine se développe normalement puis dégénère (Progressive Rod-Cone Degeneration : PRCD).

Il n'existe pas de traitement pour ces affections. A noter que très souvent, le caractère progressif de cette pathologie permet à l'animal de s'adapter à ce handicap.

Les cataractes

Ce sont des maladies très rapidement invalidantes, dont le mode de transmission est majoritairement autosomique récessif. L'identification récente de mutations sur le gène HFS4 a permis de conclure à une forme récessive chez le Boston terrier et le Bull Terrier du Staffordshire, ainsi qu'une forme dominante chez le berger australien.

La traduction clinique de cette pathologie est bien connue : le cristallin qui marque la séparation entre la chambre antérieure et postérieure de l'œil s'opacifie (couleur bleutée caractéristique). La perte de vision est progressive et directement corrélée à la quantité de lumière que le cristallin opaque laisse passer jusqu'à la rétine.

Attention néanmoins, toute cataracte n'est pas d'origine génétique et il convient d'exclure des causes classiques telles que le diabète (surtout chez le chien), un traumatisme, une tumeur intraoculaire ou une uvéite chronique (surtout chez le chat).

Le traitement de la cataracte est chirurgical, il est néanmoins impératif de s'assurer avant tout que l'origine primaire de la cataracte a été identifiée et traitée (diabète équilibré). De même un examen attentif de la rétine permettra de s'assurer de son caractère fonctionnel (un électrorétinogramme est l'examen de choix).

La chirurgie se pratique idéalement au stade « mature précoce » ou « immature tardif ». Dans les stades antérieurs, la vision est encore peu perturbée. Dans le stade suivant (« hypermature ») la chirurgie d'un cristallin trop dur est délicate et on s'expose à des risques accrus de complications post-opératoires.

Les traitements préopératoires imposent 1 à 2 semaines de traitement anti-inflammatoire sous forme de collyre pour limiter les risques d'uvéites (facteur de risque majeur). Une antibiothérapie peut être proposée en prophylaxie.

Quelques heures avant la chirurgie, un collyre produit une mydriase (dilatation de la pupille) qui permettra un abord du cristallin aisé.

Le procédé utilisé est une phacoemulsification !! C'est-à-dire une fragmentation du cristallin par ultrason.

La cornée est incisée, puis le sac antérieur du cristallin est ouvert. La sonde à ultrason est introduite dans le sac du cristallin et le fractionne. Un système d'irrigation / aspiration permet l'évacuation de la totalité du cristallin. Si le sac du cristallin a été assez épargné, on peut envisager d'implanter une lentille à la place du cristallin.

Les soins post opératoires sont longs et consistent en une administration d'anti-inflammatoires en collyres durant de nombreuses semaines. Cela pour éviter les diverses complications liées à cette chirurgie : uvéite, associée à un glaucome, un détachement de la rétine, ou une fibrose de la capsule du cristallin.

Concernant **la luxation du cristallin**, les espèces où le déterminisme héréditaire est prouvé (Border Collie, Jack Russell Terrier, Shar Pei, Terrier du Tibet), il est autosomique récessif. Il n'y a pas de test génétique actuellement disponible. La sélection peut se faire sur la mesure du cristallin, celui-ci aillant d'autant plus de chance de se luxer qu'il est petit.

Le glaucome

Chez l'homme, 16 gènes ont été identifiés comme pouvant être impliqués dans la genèse du glaucome primaire. Or il s'agit d'un glaucome à angle ouvert qui n'intéresse pas l'espèce canine où le glaucome est lié à une anomalie du ligament pectiné et de la fente ciliaire.

La cornée est formée de 3 couches histologiquement distinctes : l'épithélium (couche superficielle), le stroma et l'endothélium. Un des signes d'appel du glaucome est l'oedème de la cornée, qui correspond à une perte de transparence du stroma dont les fibres de collagène sont désorganisées par une pression intraoculaire anormalement élevée.

Le glaucome est souvent primaire (i.e. probablement génétique) chez le chien. Les chats sont plus souvent sujets à des glaucomes secondaires, donc causés par une pathologie sous-jacente (uvéite chronique (45%), décollement de la rétine, luxation du cristallin, néoplasie intra oculaire, chirurgie d'une cataracte (16%)).

Les races prédisposées sont : Cocker Spaniel, Chow Chow, Shar Pei, Boston Terrier, Basset Hound, Siberian Husky, Cairn Terrier, Caniche Toy.

La présentation clinique est fonction du stade du glaucome mais également de la cause primaire si elle existe. Les deux yeux peuvent être touchés simultanément, mais ce n'est pas la règle. En revanche la probabilité pour que l'œil qui semble sain au premier appel développe un glaucome à moyen terme est extrêmement élevée.

On notera généralement une mydriase (dilatation de la pupille) persistante, un œdème de la cornée, une congestion épisclérale (« œil rouge »). Dans les stades avancés, on note une buphtalmie (augmentation du volume du globe oculaire) et éventuellement une luxation du cristallin. Une perte de vision et des signes de douleur oculaire (blépharospasmes) sont fréquents.

A ce stade, c'est la mesure de la pression intraoculaire qui permettra d'établir le diagnostic de glaucome. Elle se situe normalement entre 10 et 20 mmHg, et la différence de mesure entre les 2 yeux ne doit pas dépasser 5mmHg. Attention, cette mesure peut être faussée par de nombreux éléments : anesthésie, excitation, la position de la tête, une pression manuelle sur le globe ou une compression des vaisseaux jugulaires lors de la contention.

Il n'y a pas de réel traitement au glaucome, mais de nombreuses molécules permettent de retarder l'évolution vers la cécité.

En urgence, des agents hyperosmotiques (Mannitol IV) sont utilisés avec succès depuis des années. Un relais est pris avec des analogues de la prostaglandine (Xalatan ND), des Béta bloquants, des inhibiteurs de la carboanhydrase (Trusopt ND). Les collyres parasymphatomimétiques (pilocarpine) sont de moins en moins utilisés.

Il a été prouvé depuis quelques temps qu'il est très intéressant de traiter l'œil controlatéral non affecté par le glaucome en vue de retarder la probable déclaration de l'affection. (Survient en moyenne après 8 mois sans traitement, contre 31 mois avec prophylaxie).

La chirurgie du glaucome peut s'aborder selon 3 contextes :

En urgence, si le Manitol et le Xalatan sont inefficaces, une ponction de l'humeur aqueuse peut être entreprise. C'est un geste très technique à réserver au cadre de l'urgence et de non réponse au traitement médical.

L'œil est fonctionnel, mais le traitement médical est peu efficace : un traitement au Laser permet d'éliminer les corps ciliaires responsables de la production à outrance d'humeur aqueuse. Une autre technique consiste à placer une canule dans la chambre antérieure pour évacuer l'humeur aqueuse en excès jusque dans les sinus frontaux.

L'œil est aveugle, mais le glaucome actif est source de douleur : dans ce cas, l'énucléation est la technique qui offre la meilleure efficacité en terme de disparition de la douleur et d'absence de complication post-opératoire. D'autres techniques consistent soit à injecter de la gentamicine dans le vitré pour éliminer les procès ciliaires, soit à vider chirurgicalement le globe de toute structure et d'y implanter une prothèse. Une technique en cours d'étude consiste à intervenir sur les procès ciliaires par cyclocoagulation par endoscopie intraoculaire.

Dans tous les cas, l'œil à observer le plus attentivement, c'est celui qui n'a pas (encore) de glaucome.

Les tests génétiques ont de nombreux avantages :

- grande fiabilité sur la mutation qu'il dépiste.
- Simplicité de réalisation : prélèvement par cytobrosse de cellules buccales et une prise de sang.
- Précocité de mise en œuvre : dès que l'animal est identifié.
- Dépistage des animaux atteints et qui développeront la maladie plus tard dans leur vie, ainsi que dépistage des porteurs sains transportant l'allèle pathogène qui sera transmis à 50% à sa descendance.

La principale limite du test génétique est un corollaire de ses qualités : fiabilité et spécificité.

Le docteur CHAUDIEU a insisté sur le fait qu'un animal dont le test est négatif (donc non porteur de l'allèle muté pour LA maladie recherchée) n'est pas pour autant indemne de TOUTE MHOC. Toutes les modalités de transmission ne sont pas connues, de nouvelles APR sont étudiées chaque jour.

Ainsi, et en particulier pour les grands reproducteurs, il a été rappelé qu'aucun test ne saurait remplacer un examen ophtalmologique annuel complet. La démarche doit être immuable et le test génétique effectué après une évaluation clinique complète de l'œil pour détecter des signes précoces d'anomalies oculaires ne correspondant pas forcément à celles habituellement testées dans la race.

A consulter :

- CERF (USA) : Canin Eye Registration Foundation
www.vmdb.org/cerf.html
- Mises à jour des tests génétiques :
www.optigen.com
- Animal Health Trust
www.alht.org.uk

Ophthalmologie et thérapie génique.

La thérapie génique consiste à compenser une mutation génétique invalidante en insérant une copie génétiquement saine par l'intermédiaire d'un virus.

Ces recherches ont été entreprises sur un Briard atteint de la mutation RPE65 qui l'a rendu aveugle quelque temps après sa naissance.

Après injection des virus modifiés dans l'œil, l'animal a retrouvé la vue en 2001 et ne souffre à ce jour d'aucun trouble ophtalmologique.

Depuis, d'autres animaux suivent le même protocole pour d'autres mutations.

Notons que la mutation RPE65 correspond à une maladie qui touche les enfants en bas âge : un bel espoir de faire aboutir ces recherches dans la thérapie génique humaine !!

Article de Antoine Bouvresse. Dr Vétérinaire
abouvresse@hotmail.com

Suite aux communiqués des Dr Gilles Chaudieu: (1) et Dr Andras M. Komaromy (2)