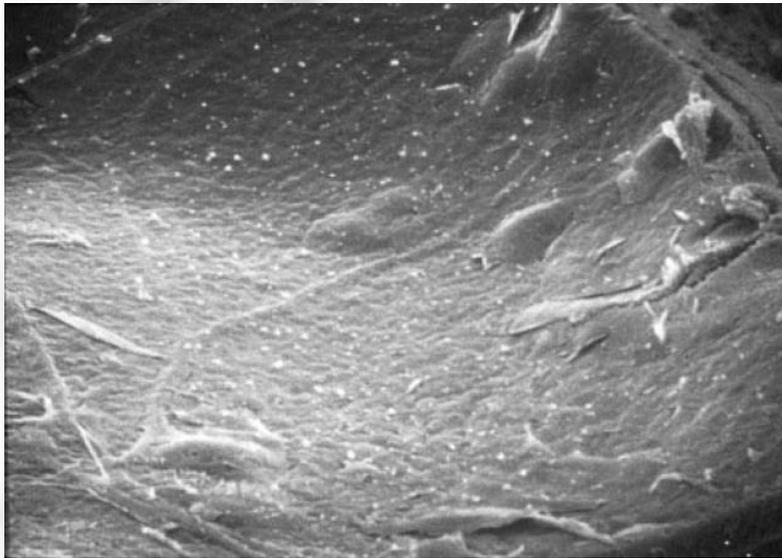


# Un cas de rétinopathie multifocale canine (CMR) chez un Berger Picard



Dr Bertrand Michaud

Clinique Vétérinaire le Colomby 01170 CESSY

[www.visionanimale.fr](http://www.visionanimale.fr)



# Cas clinique - commémoratifs

- Chienne Berger Picard 4 ans
- A jour de ses vaccinations
- Consultation pour **épiphora séreux OU**
- **Aucun troubles visuels** d'après la propriétaire
- **Capable de s'orienter** correctement en ambiance scotopique/photopique
- Absence de pathologie concomittante



# Cas clinique - examen

- Réponse à la menace normale OU
- Dazzle positif OU
- Réflexes photomoteurs normaux
- Pression intra-oculaire normale OU
- Schirmer normal OU
- Conjonctivite folliculaire bilatérale
- Segment antérieur normal OU







**Exam Date: 2/2/2018**  
**Eye: Left**

Dr Bertrand Michaud - AFOV - 6/10/2018

# Cas clinique - examen

- **Examen ophtalmoscopique indirect :**
  - Décollements rétiniens séreux multiples
  - Uniquement dans la zone du tapis
  - Plus marqué OS>OD
- **Diagnostic : CMR**
  - Aspect caractéristique des lésions
  - Absence de pathologie systémique associée
- **ERG & OCT refusées par la propriétaire**



# Cas clinique – suivi +6 mois

- **Aucun trouble visuel**
- **Evolution des lésions rétiniennes**
  - La majorité des lésions ont diminué en taille
  - Pas de nouvelles lésions
  - Modification de la couleur des lésions
- **ERG & OCT acceptées par la propriétaire**



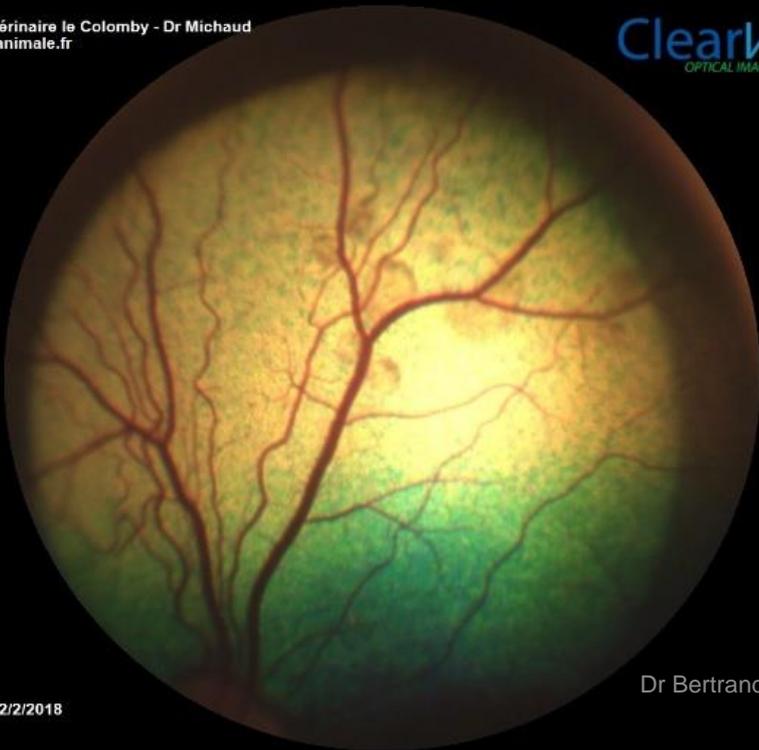
Exam Date: 2/2/2018  
Eye: Left



17/8/2018

Clinique Vétérinaire le Colomby - Dr Michaud  
[www.visionanimale.fr](http://www.visionanimale.fr)

ClearView  
OPTICAL IMAGING SYSTEM™



Exam Date: 2/2/2018  
Eye: Right



Dr Bertrand Michaud - AFOV - 6/10/2018

17/8/2018

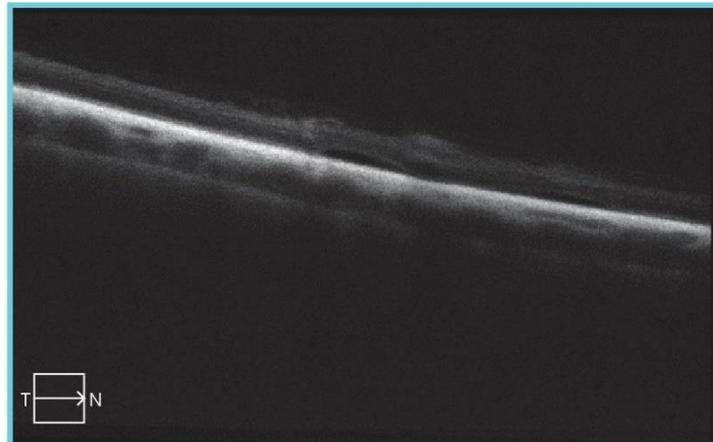
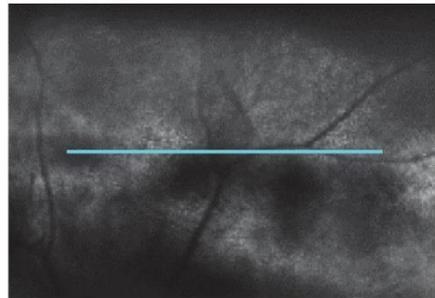
# Cas clinique – suivi +6 mois

- Tomographie en cohérence optique (Zeiss Primus)

OD 1 Line HD Analyse

Date-heure d'examen: 26/07/2018, 10:51

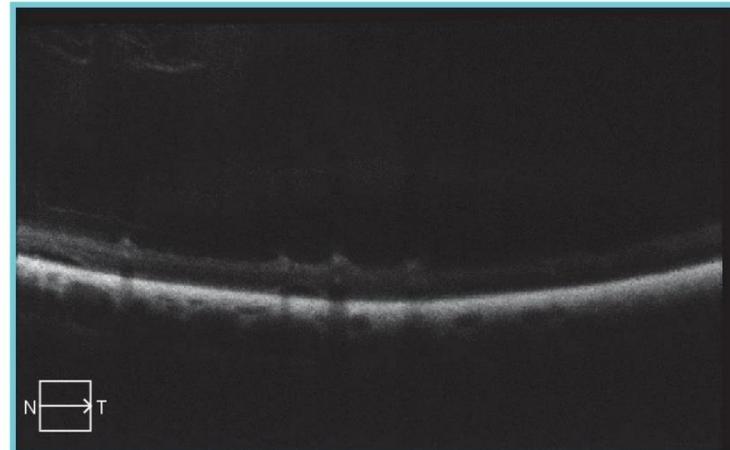
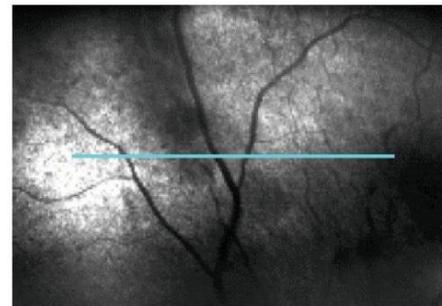
Puissance du signal : 10/10 



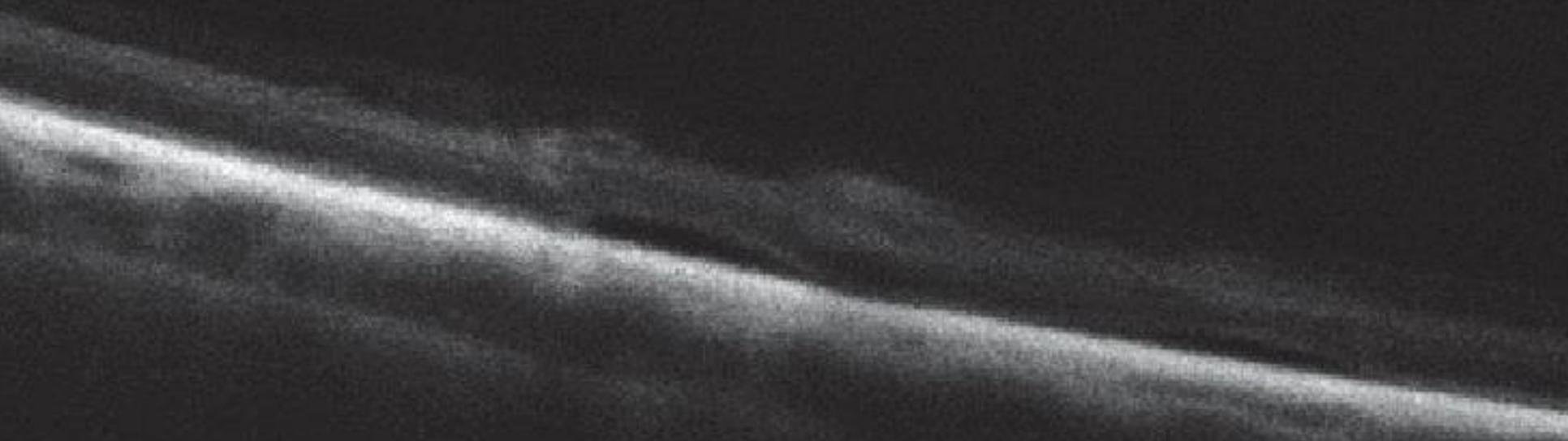
OS 1 Line HD Analyse

Date-heure d'examen: 26/07/2018, 10:19

Puissance du signal : 8/10 



OD

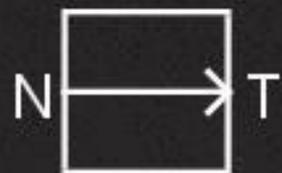


OD

53.4m

40.2m

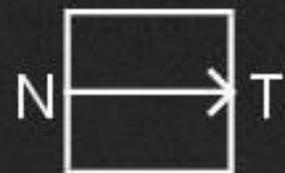
OS



OS

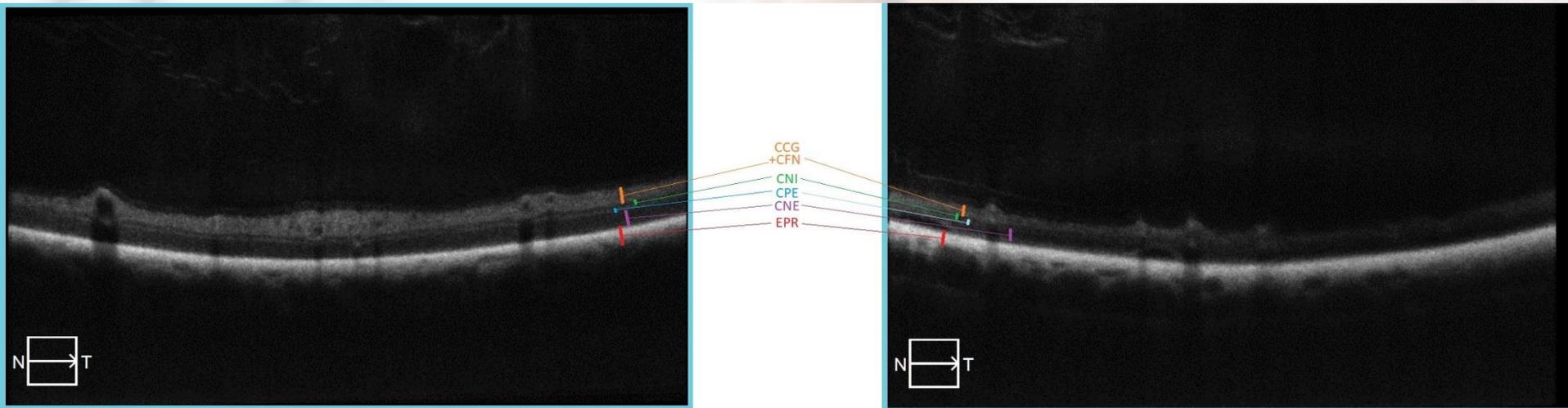
X  
40  $\mu$ m

X  
64  $\mu$ m



# Cas clinique – suivi +6 mois

- Tomographie en cohérence optique (Zeiss Primus)
  - Amincissement de la rétine en périphérie des zones décollées



CCG : Couche Cellules Ganglionnaires CFN : Couche Fibres Nerveuses CNI : Couche Nucléaire Interne CPL : Couche Plexiforme Externe CNE : Couche Nucléaire Externe EPR : Epithélium Pigmentaire Rétinien

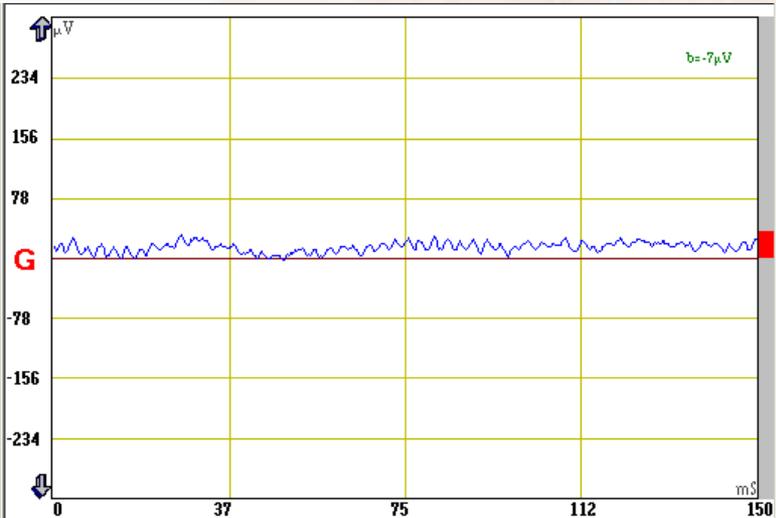
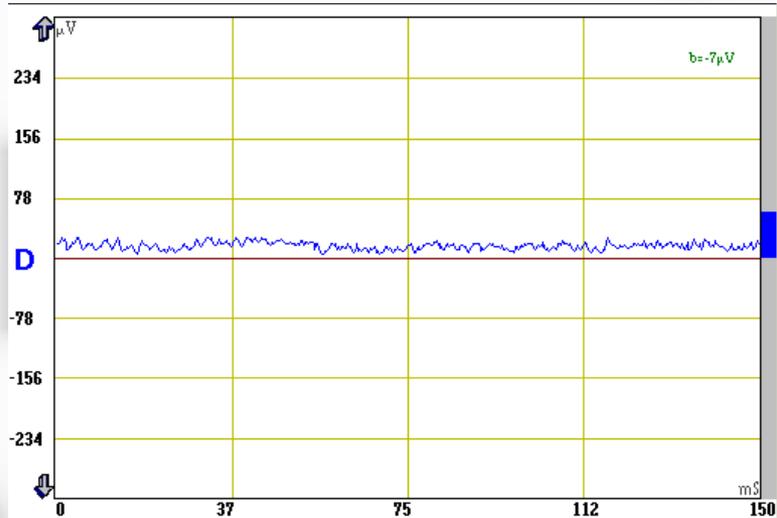
# Cas clinique – suivi +6 mois

- Electrorétinographie (Metrovision – SIEM)
- Protocole ISCEV

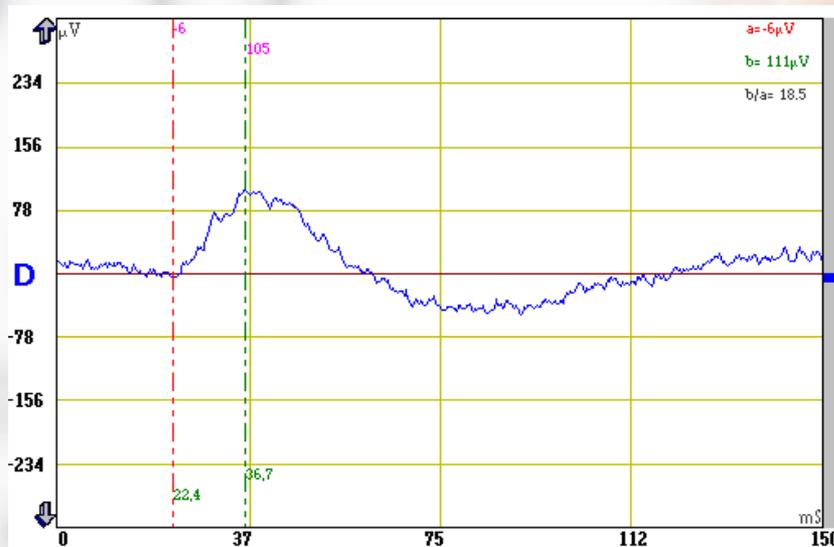


# ERG scotopique

Patient

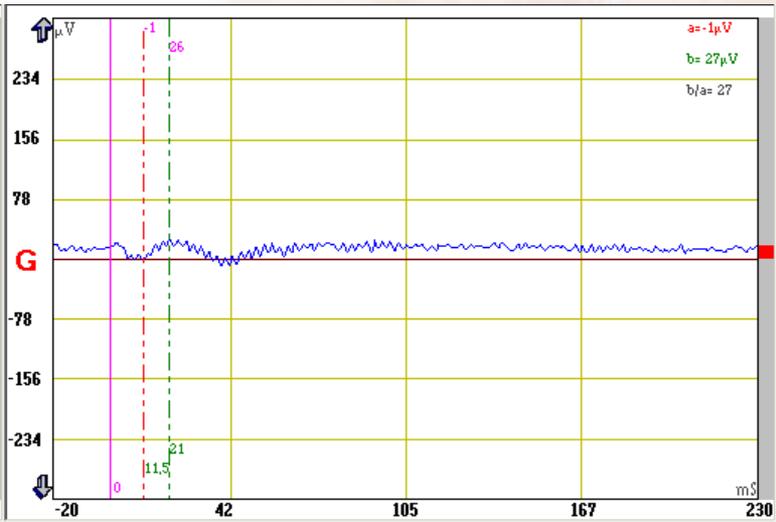
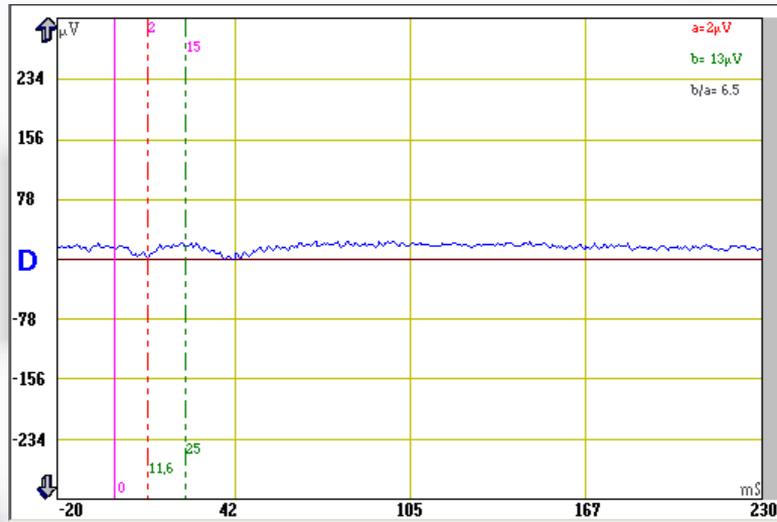


Témoin

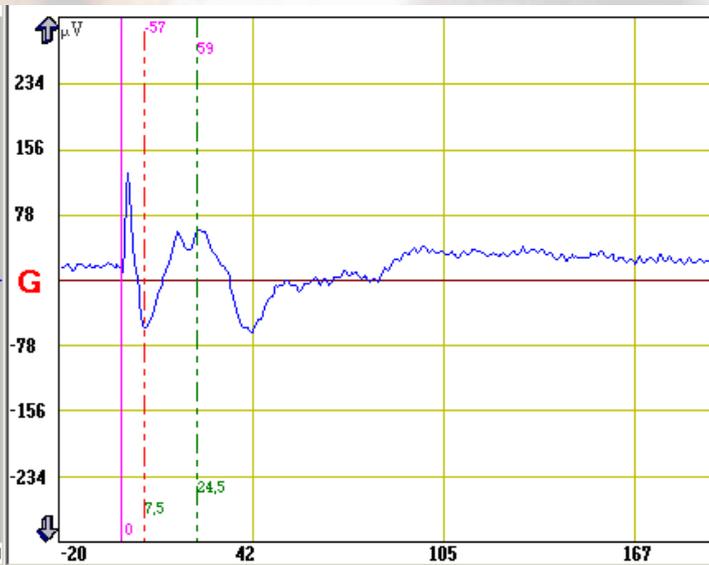
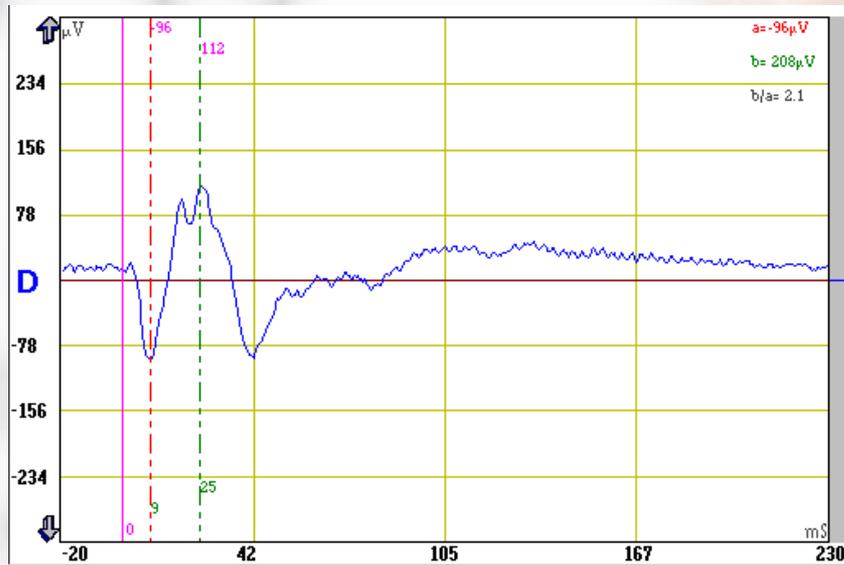


# ERG photopique

Patient

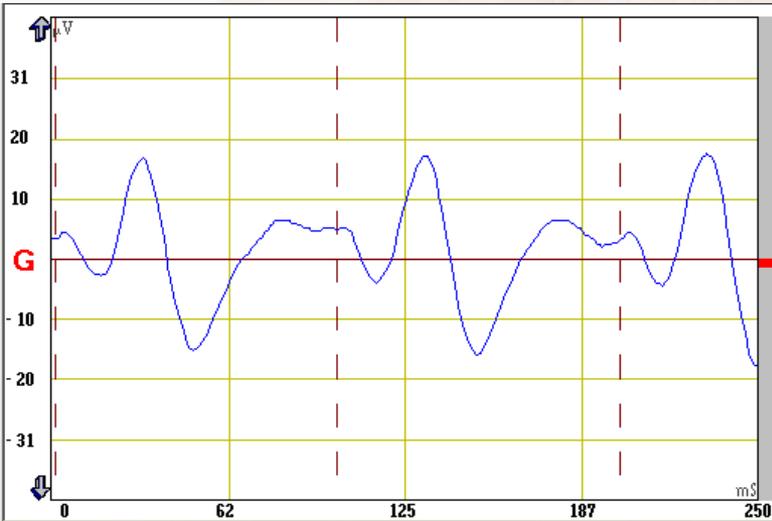
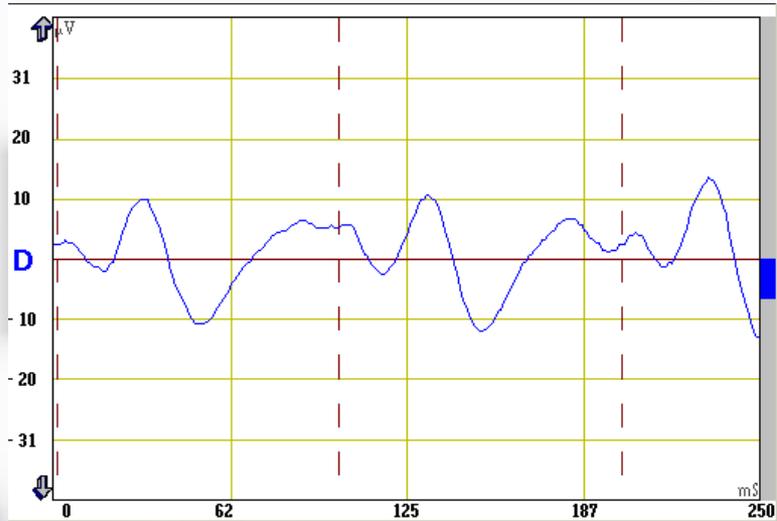


Témoin

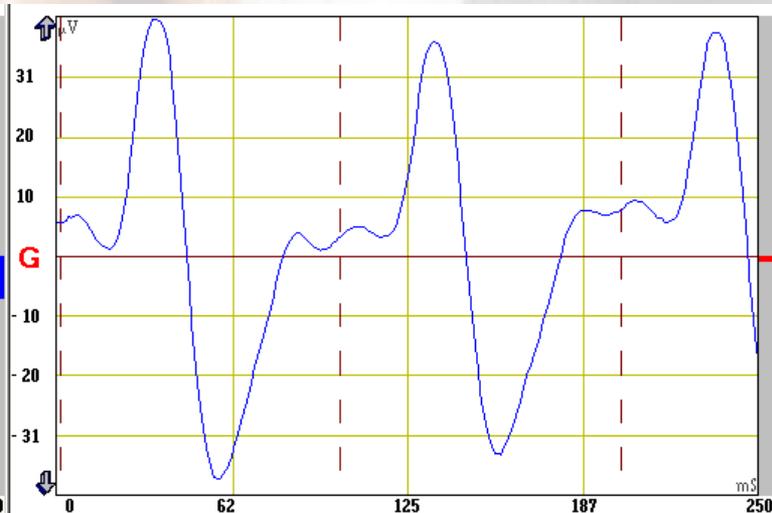
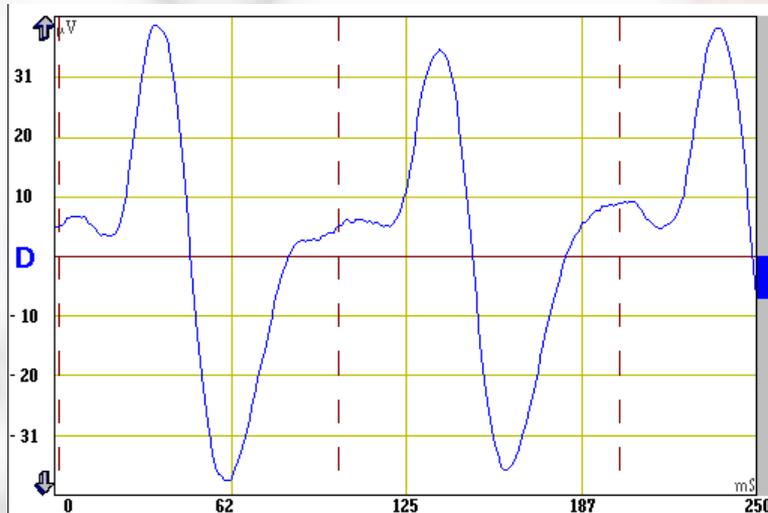


# ERG flicker

Patient



Témoin



# ERG - Conclusions

- Altération importante du fonctionnement des photorécepteurs
- Non-proportionnelle au nombre de lésions observées
- Paradoxe vis à vis de l'attitude visuelle de la chienne

# Test Génétique : Antagène + CNRS

- **cmr1** : Homozygote normal
- **cmr2** : Homozygote normal
- **cmr3** : en attente

## • Test Génétique sur ascendants

- *En cours*





# Discussion

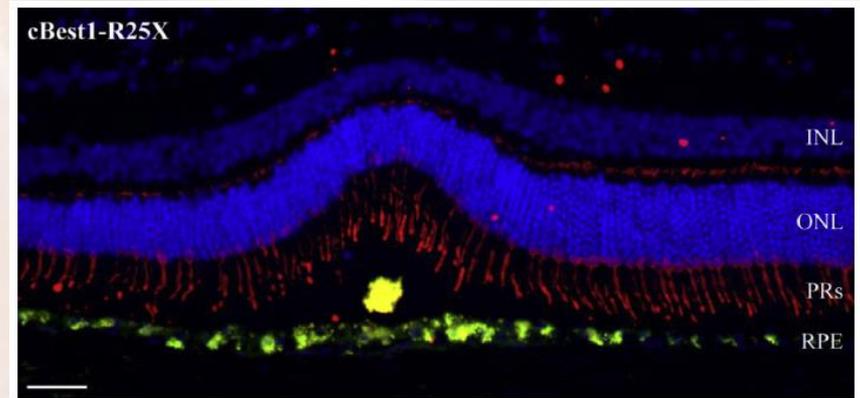
# Rétinopathie multifocale canine

- Pathologie **héréditaire autosomique récessive**
- Apparition **précoce** – Stabilisation entre 6 – 12 mois
- Rarement invalidante
- **Races prédisposées**
  - Montagne des Pyrénées
  - Mastiff (Dogue Bordeaux, Mastiff Anglais, italien, français, Bullmastiff, Cane Corso, Perro de Presa Canario, Boerboel)
  - Coton de Tuléar
  - Berger de Lapponie, Berger australien



# Rétinopathie multifocale canine – Pathogénie

- **Accumulation de liquide sous rétinien qui entraîne l'atrophie de la rétine externe**
- **Atteinte bilatérale**
- **Décollements séreux**
  - rétiniens & de l'épithélium pigmentaire rétinien
  - Multifocaux
  - Lésions brun-orangées
  - Taille variable
  - Plus fréquemment dans la zone du tapis



# Rétinopathie multifocale canine – Mécanismes

- Pas encore élucidés

- Deux hypothèses :

- 1/ bestrophine ne joue plus son rôle de pompe à Calcium

- ⇒ gradient osmotique

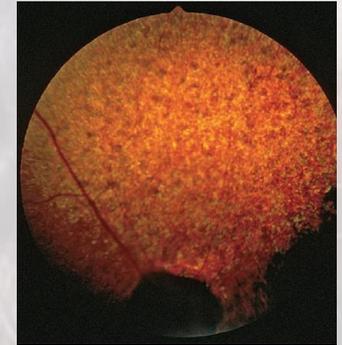
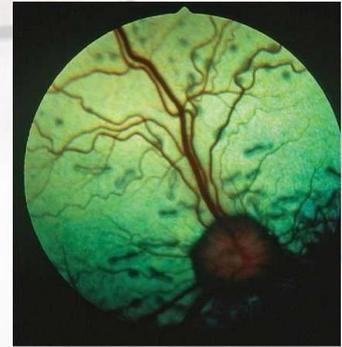
- ⇒ augmentation de la pression oncotique

- ⇒ décollements séreux par passage de liquide transmembranaire selon le gradient

- 2/ défaut de résorption du fluide.

# Rétinopathie multifocale canine – Diagnostic différentiel

- **Dysplasie rétinienne Multifocale (MRD)**
  - Lésions vermiformes ou en forme de beignet
- **Lipofuscine céréoïde neuronale (Teckel) forme CLN2**
  - Conduit à la cécité & diminutions fonctions cognitives et motrices
- **Carence en Vitamine E**
- **Pathologies => décollement rétinien exsudatif :**
  - Infections systémiques
  - Néoplasies et Métastases choroïdiennes
  - Hypertension systémique



**Cependant toutes ces pathologies sont évolutives et débilantes ce qui n'est pas le cas de la CMR**

# Rétinopathie multifocale canine – Génétique

- **Modèle animal permettant l'étude de la maladie de Best chez l'homme**



- **3 gènes identifiés chez le chien :**
  - ***Cmr1*** Mutation non-sens du codon stop C73T (R25X) : Montagne des Pyrénées, Berger Australien, Mastiff et apparentés
  - ***Cmr2*** Mutation faux-sens G482A (Gly161D) chez le Coton de Tuléar.
  - ***Cmr3*** Mutation Indel (insertion ou délétion) C1388del (Pro463Pfs) chez le Berger de Laponie et le Coton de Tuléar.
- **Phénotypes similaires mais différences d'extension et d'amplitudes d'ERG notées**

# CMR chez le Berger Picard

- **Mutation non-identifiée**
- **Rare**
- **Jamais de cécité**
- **Utilité de prélever des chiens** (même sains)
- **Etude en cours avec l'équipe** "'Génétique du chien"' du CNRS de Rennes [cani-dna@univrennes1.fr](mailto:cani-dna@univrennes1.fr)
  - Gilles Chaudieu pour l'APR [gilles.chaudieu@gmail.com](mailto:gilles.chaudieu@gmail.com)
  - Bertrand Michaud pour la CMR [michaudveto@vetophtalmo.fr](mailto:michaudveto@vetophtalmo.fr)



# Conclusion

- **Intérêt de l'OCT dans le diagnostic**
- **Explication ERG de notre cas**
  - Dégénérescence de la rétine externe ?
  - APR concomitante ?
- **Intérêt dans le développement de traitements pour l'homme**
  - Traitement médical (aucun efficace)
  - Thérapie génique
  - Cellules souches iPSC-RPE cell sheets

# Merci de votre attention

- Boon CJF, van den Born LJ, Visser L & al. Autosomal recessive bestretinopathy differential diagnosis and treatment options. *Ophthalmology* 2013; 120: 809–820.
- Gornik KR, Pirie CG, Duker JS & al. Canine multifocal retinopathy caused by a BEST1 mutation in a Boerboel, *Veterinary Ophthalmology* 2014 ; 17, 5 : 368–372
- Grahn BH, Cullen CL, Wolfer J. Diagnostic ophthalmology. *Canadian Veterinary Journal* 1999; 40: 893–894.
- Grahn BH, Sandmeyer LS, Breaux CB. Diagnostic ophthalmology. *Canadian Veterinary Journal* 2006; 47: 929–930.
- Grahn BH, Philibert H, Cullen CL et al. Multifocal retinopathy of Great Pyrenees dogs. *Veterinary Ophthalmology* 1998; 1: 211-221.
- Grahn BH, Sandmeyer LS, Breaux C. Retinopathy of Coton de Tulear dogs: clinical manifestations, electroretinographic, ultrasonographic, fluorescein and indocyanine green angiographic, and optical coherence tomographic findings. *Veterinary Ophthalmology* 2008; 11: 242–249.
- Grahn BH, Cullen CL. Retinopathy of Great Pyrenees dogs : fluorescein angiography, light microscopy and transmitting and scanning electron microscopy. *Veterinary Ophthalmology* 2001; 4 : 191–199.
- Guziewicz KE, Zangerl B, Lindauer SJ et al. Bestrophin gene mutations cause canine multifocal retinopathy: a novel animal model for best disease. *Investigative Ophthalmology & Visual Science* 2007; 48: 1959–1967.
- Guziewicz KE, Sinha D, Gomez NM & al. Bestrophinopathy: An RPE-photoreceptor interface disease, *Progress in Retinal and Eye Research* 2017 ; 58 : 70-88
- Guziewicz KE, Slavik J, Lindauer SJ, et al. Molecular consequences of BEST1 gene mutations in canine multifocal retinopathy predict functional implications for human bestrophinopathies. *Investigative Ophthalmology & Visual Science* 2011; 52 : 4497–4505.
- Hanzen L., Berger Picard Health & Research report – 2016
- Hoffman I, Guziewicz KE, Zangerl B et al. Canine multifocal retinopathy in the Australian Shepherd: a case report. *Veterinary Ophthalmology* 2012; 15: 134–138.
- Johnson AA, Guziewicz KE, Lee CJ & al. Bestrophin 1 and retinal disease, *Progress in Retinal and Eye Research* 2017 ; 58 : 45-69
- Narfström K and Petersen-Jones SM. Chapter 24: Diseases of the Canine Ocular Fundus : Canine Multifocal Retinopathy, *Veterinary Ophthalmology Gelatt Fifth edition*, 2013, 1322-1323.
- Narfstrom K, Ekestén B, Rosolen SG et al. Guidelines for clinical electroretinography in the dog. *Documenta Ophthalmologica* 2002; 105: 83–92.
- Whiting RE, Pearce JW, Castaner LJ & al. Multifocal retinopathy in Dachshunds with CLN2 neuronal ceroid lipofuscinosis, *Experimental Eye Research* 2015 ; 134 : 123-132
- Zangerl, B., Wickstrom, K., Slavik, J., Lindauer, S.J., Ahonen, S., Schelling, C., Lohi, H., Guziewicz, K.E., Aguirre, G.D., 2010. Assessment of canine BEST1 variations identifies new mutations and establishes an independent bestrophinopathy model (cmr3). *Molecular Vision* 2010 ; 16 : 2791-2804. <http://www.molvis.org/molvis/v16/a299>