

## COMMUNICATION

### **Intérêt de l'utilisation du modèle canin dans les approches thérapeutiques des rétinopathies pigmentaires**

MOTS-CLÉS : RÉTINOPATHIES. THÉRAPEUTIQUE. MODÈLES ANIMAUX

#### *Interest of the use of canine model in therapeutic approaches of pigmentary retinopathies*

KEY-WORDS : RETINAL DISEASES. THERAPEUTICS. MODELS, ANIMAL

Serge Georges ROSOLEN \*

**L'auteur déclare n'avoir aucun lien d'intérêt en relation avec le contenu de cet article.**

#### RÉSUMÉ

*Les rétinopathies pigmentaires (RP) sont des affections caractérisées par une perte progressive de la vision périphérique associée à un déficit de la vision nocturne. Elles évoluent vers une perte de la vision centrale pour aboutir inéluctablement vers la cécité. Le nombre de patients atteints (plusieurs millions de personnes) et leur mauvais pronostic visuel justifient les efforts très soutenus dans le domaine de la recherche à des fins préventives et thérapeutiques. Si les preuves de concept sont validées chez des rongeurs de laboratoire il est nécessaire d'effectuer des essais thérapeutiques précliniques chez des espèces animales dont les caractéristiques anatomo-fonctionnelles sont proches de celles de l'homme. Le modèle canin présente un double avantage : c'est une espèce animale d'expérimentation, qui possède les caractéristiques anatomo-fonctionnelles d'une espèce diurne avec de nombreux cônes centraux. C'est également un animal de compagnie, fortement médicalisé, partageant la vie de l'homme et son environnement : il peut être spontanément atteint par des affections rétinienne homologues à celles rencontrées chez l'homme dont le déterminisme génétique est parfois identique. Unir les compétences médicales et vétérinaires devient une nécessité pour lutter contre des mêmes maladies en s'inscrivant dans le concept d'unicité de la santé (one health) pour un bénéfice réciproque des traitements de l'animal et de l'homme.*

---

\* Institut de la Vision, 17 rue Moreau 75012 Paris.  
Clinique vétérinaire Voltaire, 119 boulevard Voltaire, 92600 Asnières

Article reçu le 6 mai 2016, accepté le 10 octobre 2016

## SUMMARY

*In retinitis pigmentosa, a progressive alteration of peripheral vision is associated with a deficit of night vision, followed by a loss of central vision leading to blindness. The number of affected patients (many millions worldwide) and the poor visual prognosis justify the need of sustained efforts of research for preventive and therapeutic purposes. If proof of concept is validated in laboratory rodents, it is necessary to conduct preclinical trials in animal species for which anatomical and functional characteristics are close to humans ones. The canine model has twin benefits: as an experimental species, it has the anatomical and the functional characteristics of a diurnal species with many central cones. In addition, it is also a pet animal, largely medicalized, sharing the life of human and his environment, that spontaneously expresses retinal diseases homologous to those found in humans, and sometimes with the same genetic origin. To join medical and veterinary forces becomes a necessity to fight diseases common to humans and animals. This approach fits well with the concept of One Health and One Medicine for mutual benefit for man and animal.*

## INTRODUCTION

Les dystrophies héréditaires de la rétine comportent un nombre important d'entités cliniques et/ou génétiques et sont arbitrairement subdivisées en trois groupes : les rétinopathies pigmentaires (*rod-cone dystrophies*), les dystrophies intermédiaires (*cone-rod dystrophies* ou inverses) et les dystrophies maculaires. Les rétinopathies pigmentaires sont des affections caractérisées par une perte progressive de la vision périphérique, associée à un déficit de la vision nocturne qui évolue vers une perte de la vision centrale pour aboutir inéluctablement vers la cécité. Chez l'homme, ces affections peuvent apparaître dès l'âge de deux ans. La prévalence est estimée à un pour 4000 en France et aux USA. Plusieurs millions de personnes sont concernées dans le monde et ces affections conduisent, dans la plupart des cas, à un handicap visuel majeur à plus ou moins longue échéance. Le nombre de patients atteints et le mauvais pronostic visuel des RP justifient l'importance de leur prise en charge clinique et génétique ainsi que les efforts très soutenus dans le domaine de la recherche à des fins préventives, thérapeutiques et réhabilitatrices. Des modèles animaux sont nécessaires pour étudier ces maladies et mettre en place des stratégies thérapeutiques avant leur extrapolation à l'homme. Parmi les espèces animales, les rongeurs de laboratoire sont les plus fréquemment employés mais ils présentent l'inconvénient d'avoir peu de similitudes anatomo-fonctionnelles avec l'espèce humaine. Ce sont des espèces malvoyantes, de faible acuité visuelle (elles n'ont pas de macula), à mode de vie nocturne (leur rétine comporte très peu de cônes), qui n'expriment pas cliniquement la maladie telle qu'elle s'observe chez l'homme. Les dimensions anatomiques et les propriétés optiques de l'œil rendent difficiles, chez ces espèces, les interventions chirurgicales, les techniques d'imagerie *in vivo* et la pose d'implants. Il est nécessaire d'utiliser des espèces animales de plus grande taille dont l'œil présente des caractéristiques anatomo-fonctionnelles proches de celles de l'homme. Espèce animale issue du loup gris d'Asie et domestiquée depuis le paléolithique supérieur, le chien a subi les pratiques d'élevage et de sélection qui ont

abouti à la création de plus de 400 races différentes par leur phénotype mais possédant le même génome [1]. Une fois le phénotype fixé, les pratiques d'élevage ont entraîné, grâce au respect des standards de race, une forte homogénéité des allèles sélectionnés. Chaque race subissant une forte consanguinité se comporte comme un véritable isolat génétique associé à une forte homozygotie. Partageant la vie de l'homme depuis très longtemps, le chien partage également avec lui son environnement, les mêmes expositions aux agents chimiques, les mêmes lieux de vie, les mêmes stress et parfois la même alimentation. C'est aussi un animal de compagnie qui fait l'objet d'un suivi médical important et dont l'espérance de vie a augmenté au cours des dernières décennies grâce à la qualité des soins vétérinaires. Il développe des affections spontanées, homologues de celles rencontrées chez l'homme parmi lesquelles les dystrophies rétiniennes et dont l'origine génétique concerne parfois les mêmes gènes que ceux impliqués chez l'homme. Ainsi, le chien présente toutes les qualités requises pour être un excellent modèle d'étude et de traitement des RP humaines.

## **LES RÉTINOPATHIES PIGMENTAIRES : DES MALADIES COMMUNES À L'HOMME ET AU CHIEN**

Les rétinopathies pigmentaires (RP) représentent aussi bien chez l'homme que chez le chien un groupe hétérogène de maladies caractérisées cliniquement par une perte progressive de la vision périphérique associée à un déficit de la vision nocturne qui évolue vers une perte de la vision centrale pour aboutir à la cécité. Malgré leur hétérogénéité clinique, génétique et moléculaire, elles ont en commun d'une part leur irréversibilité et d'autre part leur caractère évolutif.

### **Une hétérogénéité clinique**

Chez l'homme, les critères diagnostiques classiquement décrits sont : une perte du champ visuel périphérique, une altération de la fonction des bâtonnets à la vision dans l'obscurité et une perte progressive de la fonction des photorécepteurs. Ces altérations sont bilatérales. L'examen du fond d'œil révèle un rétrécissement artériolaire diffus, une papille décolorée et la présence de migrations pigmentées d'aspect spiculé, réparties sur tout le fond d'œil. L'aspect des lésions est symétrique et bilatéral. Dans les cas avancés, le diagnostic de RP est relativement aisé alors qu'il peut être difficile dans les cas débutants. L'amincissement progressif de la couche des photorécepteurs est mis en évidence par la tomographie par cohérence optique (OCT) [2] et le comptage de ceux-ci peut être effectué par le procédé d'imagerie Optique Adaptative (AO) [3]. L'électrorétinogramme (ERG) est l'examen fonctionnel de choix pour diagnostiquer les stades précoces d'une RP. Les anomalies concernent tout d'abord le système scotopique. Les amplitudes des ondes de l'ERG (a et b) sont réduites et leur temps de culmination augmente. Mis à part la réalisation du champ visuel, les critères diagnostiques anatomiques (AO [4] ; OCT [5]) et

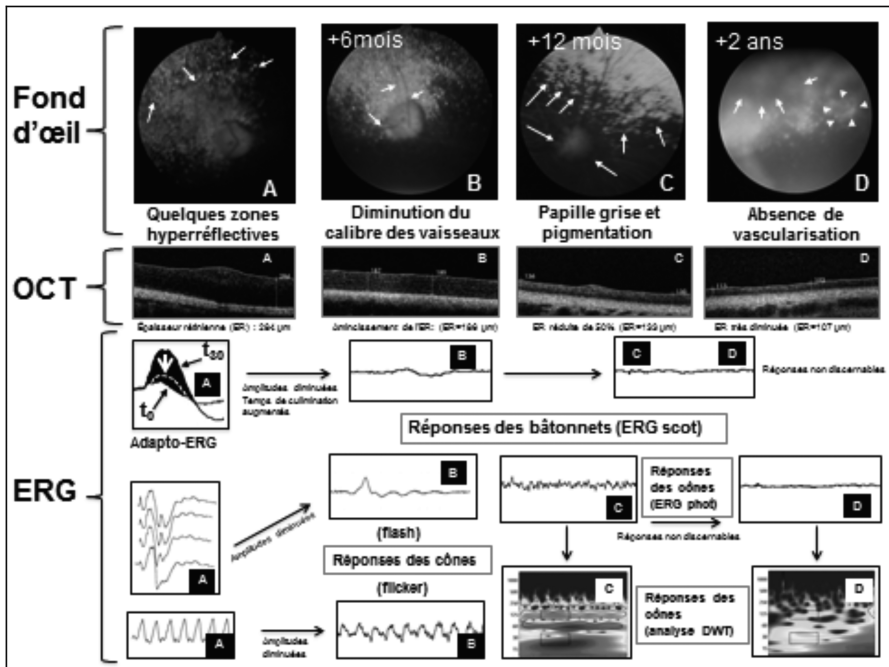


FIG. 1. — Évolution d'une rétinopathie pigmentaire de type PRCD chez le chien

fonctionnels (ERG [6])) sont semblables chez l'Homme et le chien. La figure 1 présente l'évolution d'une rétinopathie pigmentaire de type PRCD (Progressive Rod-Cone Dystrophy) chez un chien de race caniche miniature.

Les différentes phases du décours temporel d'évolution d'une rétinopathie pigmentaire sont présentées chez un chien de race caniche miniature dont les premiers signes cliniques d'une PRCD sont apparus à l'âge de 5 ans. Il faut noter que le chien n'a pas de macula et que la zone plus riche en cônes appelée *area centralis* n'est pas identifiable au fond d'œil. La figure présente les examens ophtalmoscopiques (fond d'œil droit), anatomiques (OCT) et fonctionnels (ERG) pour chaque phase. **Phase A** : le propriétaire note une modification de l'activité de jeu de son chien. Le fond d'œil révèle dans la zone du tapetum lucidum (TL) quelques zones d'hyper-réflexivité en périphérie de la papille. À l'examen OCT, l'épaisseur rétinienne est normale. L'ERG photopique flash et flicker 30 Hz (test du fonctionnement du système des cônes) est normal. Seul l'adapto-ERG (évaluation indirecte de la jonction EPR-neuro-rétine) scotopique est altéré (les amplitudes sont diminuées et temps de culmination sont augmentés). **Phase B** : Les modifications comportementales sont altérées en ambiance scotopique. Le fond d'œil présente une diminution du calibre des vaisseaux sanguins rétinéens visible dans la zone du TL, et un amincissement de l'épaisseur rétinienne (ER) en OCT. Les réponses de l'ERG sont

discernables du bruit de fond mais les amplitudes des ondes obtenues aussi bien avec des stimulations flash qu'avec des stimulations flicker sont diminuées et leurs temps de culmination sont augmentés. **Phase C** : le caractère du chien est modifié, il a des difficultés à se déplacer dans un environnement inconnu. L'examen du fond d'œil montre une papille grisâtre dont les bords sont flous ainsi qu'une augmentation de la pigmentation envahissant (flèches blanches) progressivement la zone du TL. L'OCT montre un amincissement rétinien d'environ 50 % et la morphologie des ERGs photopique et scotopique est fortement altérée : les ondes a- et b- de l'ERG sont difficilement discernables du bruit de fond. Cependant si on utilise l'analyse fréquentielle des ERGs (Continuous Wavelet Transform ou CWT), le scalogramme normé obtenu en ambiance photopique montre encore une activité du système des cônes importante (couleur rouge) pour des fréquences comprises entre 5 Hz et 70 Hz. Il s'agit d'une bande de fréquences correspondant aux ondes a- et b- de l'ERG. **Phase D** : l'animal est aveugle. Il est difficile de reconnaître les différents éléments anatomiques à l'examen du fond d'œil. La papille et les vaisseaux rétiens ne sont plus visibles, seules persistent quelques plages hyperréflectives du TL (flèches blanches) visibles au travers de la neuro-rétine. L'examen OCT révèle un amincissement très important de la rétine, les ondes a- et b- de l'ERG ne sont pas discernables : l'ERG apparaît plat. Le scalogramme normé confirme la faible activité neuronale (couleur bleue) pour des fréquences inférieures à 70 Hz, bande de fréquences où l'on observe les ondes a- et b- de l'ERG.

Chez l'homme, il existe différentes formes cliniques de RP qui varient selon l'âge d'apparition des troubles visuels, selon l'aspect du fond d'œil (RP dite sectorielle, RP sans pigments, rétinopathie ponctuée albescente), selon l'existence de syndromes associés (syndromes d'Usher, de Bardet-Biedl, Cohen, Alström, Senior-Locken, Cockayne) et selon l'association à une pathologie mitochondriale. Chez le chien, les RP peuvent être progressives ou stationnaires. Les RP stationnaires sont des anomalies fonctionnelles congénitales dont la cause est souvent l'absence totale de protéines rétiennes fonctionnelles et qui existent à la naissance : c'est le cas des achromatopsies [7] et de la forme canine de l'amaurose de Leber [8]. Les formes progressives affectent primitivement soit les bâtonnets (dystrophies bâtonnets-cônes [DBC]) soit les cônes (dystrophies cônes-bâtonnet [DCB]), cette dernière forme étant moins fréquente. Elles peuvent être d'apparition précoce (early onset = EO) ou plus tardive (late onset [LO]) et leur évolution peut être très rapide (de quelques semaines à quelques mois) ou plus lente (quelques années). Dans les formes précoces, le développement rétinien peut être normal ou anormal, mais la dégénérescence commence rapidement. Pour les formes plus tardives, le développement rétinien est normal et les phénomènes dégénératifs commencent vers l'âge de 4 à 5 ans, parfois même après 8 ans c'est-à-dire bien après la maturité reproductive. Aux stades ultimes de la maladie, les lésions de fond d'œil observées sont semblables dans les DBC et les DCB.

## **Une hétérogénéité génétique et moléculaire**

Chez l'homme, plusieurs modes de transmission ont été rapportés à ce jour : transmission respectant les lois de Mendel (autosomique dominant, autosomique récessif, lié à l'X), transmission non-mendélienne (digénique, triallélique, disomie uniparentale), transmission maternelle (RP atypiques des cytopathies mitochondriales liées à des mutations de l'ADN mitochondrial).

Chez le chien, la même hétérogénéité génétique est observée. La plupart des RP canines sont autosomiques récessives mais il existe aussi des formes autosomiques dominantes [9] et des formes liées à l'X [10, 11]. Une même mutation a été trouvée chez 26 races de chiens mais plusieurs formes de RP peuvent se retrouver dans la même race [12]. Plus d'une centaine de races de chiens sont affectées par les RP (<http://research.vet.upenn.edu/>).

Au niveau moléculaire, les principaux gènes impliqués dans les RP interviennent dans la cascade de la phototransduction, dans la structure des photorécepteurs et dans le cycle des rétinoïdes ; sont aussi impliqués des gènes du fonctionnement cellulaire ubiquitaire ou interférant avec la neuro-dégénérescence. Ils sont répertoriés sur le site Retnet (<http://www.retnet.org>) qui est régulièrement mis à jour ; plus de 200 gènes ont été associés à des RP chez l'homme. Chez le chien, plus de 30 mutations sur 28 gènes ont été identifiées. Elles figurent dans le tableau 1.

Chez l'homme plus de 240 mutations différentes ont été identifiées dans le gène RPGR qui concerne plus de 70 % des cas de RP familiales liées à l'X. Elles se trouvent en majorité dans l'exon ORF15 [13]. Chez le chien, il existe deux formes de RP homologues autosomiques récessives liées à l'X appelées XLPR1 et XLPR2 (tableau 1) : elles sont causées par deux mutations du même exon (ORF15) dans le même gène (RPGR) [11]. Ces deux formes se différencient cliniquement par leur âge d'apparition et leur décours temporel d'évolution. Pour la forme XLPR1, la dégénérescence des photorécepteurs est décrite vers l'âge de 11 mois [14] et se déroule sur plusieurs années alors que pour la forme XLPR2 elle apparaît vers 4-5 semaines et son évolution est très rapide [15]. Dans l'espèce humaine, les individus de sexe masculin affectés par des formes de RPGR lié à l'X développent une héméralopie dans la première décennie de leur vie suivi par une réduction du champ visuel et une perte de leur acuité visuelle centrale. Il semble donc que la forme XLPR1 canine soit plus proche de la forme humaine mais dans le cadre d'études précliniques, il peut être intéressant de porter le choix sur des chiens atteints de la forme précoce (XLPR2) afin d'obtenir plus rapidement des repères temporels pour la proposition thérapeutique. Un autre exemple concerne, chez l'homme, des mutations du gène RHO qui sont à l'origine de RP autosomiques dominantes dont l'évolution peut être accélérée par l'exposition à la lumière [16]. Il en est de même chez le chien où la seule forme de RP homologue autosomique dominante décrite concerne une mutation du même gène RHO provoquant une RP localisée en région centrale [9]. Il est intéressant de constater que l'exposition à la lumière provoque, en quelques semaines, comme chez l'homme, une accélération du processus

TABLEAU I. — Gènes impliqués dans différentes dystrophies rétiniennes canines (2015)

Gène	Fonction	Maladie (âge d'apparition en S, M, A)	Races	Références
<b>Dystrophies progressives bâtonnets-cônes (DBC)</b>				
PDE6B	Phototransduction	Rod-cone dysplasia rcd1-PRA EO (S)	Setter Irlandais	Clements (1993), Suber (1993)
PDE6B	Phototransduction	Rod-cone dysplasia rcd1a-PRA LO (2-3 A)	Sloughi	Dekomien (2006)
RD3	Phototransduction	Rod-cone dysplasia rcd2-PRA EO (<1an)	Collies rough & smooth	Kulekova (2009)
PDE6A	Phototransduction	Rod-cone dysplasia rcd3-PRA EO (M)	Cardigan Welsh Corgi, chien chinois à crête	Petersen-Jones (1999) Downs (2014)
C2orf71	Inconnue	Rod-cone dysplasia rcd4-PRA LO (>8 A)	Setters, Terriers Tibétains, Berger Polonais	Downs (2013 & 2014) Svensson (2015)
STK38L	Inconnue	Early retinal degeneration EO (S)	Elkhound Norvégien	Goldstein (2010)
PDC	Phototransduction	Photoreceptor-Dysplasia (pd) EO (S)	Schnauzer nain	Zhang (1998)
PRCD	Inconnue	ARP (rod-cone degeneration-PRA LO (>4 A)	32 races (1)	Zangerl (2006)
SLC 4A3	Echanges anioniques	Gr-PRA1 LO (>4 A)	Golden retriever	Downs (2011)
TTC8	Formation ciliaire	Gr-PRA2 LO (>4 A)	Golden retriever	Downs (2014)
RPGR	Trafic ciliaire	XLPR1 LO (>2 A)	Samoyède, Husky sibérien	Zhang (2002)
RPGR	Trafic ciliaire	XLPR2 LO (>2 A)	Croisés	Zhang (2002)
RHO	Phototransduction	Autosomique dominant PRA LO (>2 A)	Mastiff anglais et Bullmastiff	Kijas (2003)
CCDC 66	Inconnue	gPRA LO (>2 A)	Schapepooes	Dekomien (2010)
CNGB1	Phototransduction	Pap-PRA1 LO (>2 A)	Papillon	Ahonen (2013) Winkler (2013)
SAG	Phototransduction	Bas-PRA1 LO (>4 A)	Basenji	Goldstein (2013)
FAM161A	Trafic ciliaire	PRA3 LO (>4 A)	Terrier & Epagneul tibétains	Downs (2014) Mellersh. (2014)
TPPI	Lysosome	PRA-like CNL2 EO (S)	Teckel nain	Whiting (2015)
CNGA1	Phototransduction	PRA LO (>4 A)	Berger Shetland	Wiik (2015)

Dystrophies progressives cônes-bâtonnets (DCB)				
PDE6B	Phototransduction	crd1 EO (S)	American Staffordshire Terrier	Goldstein (2013)
IQCB1	Traffic ciliaire	crd2 EO (< 1 A)	American Pit Bull & Staffordshire Terrier	Goldstein (2013)
ADAM 9	Inconnue	Cone-rod dystrophy crd3 LO (2-3 A)	Glen of Imaal terrier	Goldstein (2010)
RPGRIP 1	Traffic ciliaire	ARP Cord 1 LO (>1 A)	Teckels nains, English Springer Spaniel	Mellersh (2006) Miyadera (2012)
NPHP 4	Traffic ciliaire	Dystrophie des cônes-bâtonnets LO (< 3 A)	Teckel nain poils durs	Wiik (2008)
Dystrophies stationnaires				
CNGB3	Phototransduction	Cone degeneration (CD) EO (S)	4 races (2)	Sidjann (2002) Yeh (2013)
CNGA3	Phototransduction	Cone degeneration (CD) EO (S)	Berger Allemand , Labrador	Tanaka (2015)
RPE65	Cycle visuel	Amaurose congénitale de Leber (congenital)	Berger de Brie	Aguirre (1998) Veske (1999)
Anomalies de développement & autres dysplasies				
COL9A3	Formation du collagène	Dysplasie oculo-squelettale RD/OSD1 congenital	Labrador Retriever	Goldstein (2010)
COL9A2	Formation du collagène	Dysplasie oculo-squelettale RD/OSD2 congenital	Samoyède	Goldstein (2010)
NHEJ1	Inconnue	Anomalie Œil du Colley congenital	10 races (3)	Parker (2007)
BEST1	Transport trans-épithélial	Retinopathie multifocale 1 EO (S)	10 races (4)	Guziewicz (2007)
BEST 1	Transport trans-épithélial	Retinopathie multifocale 2 EO (S)	Coton de Tuléar	Guziewicz (2007)
BEST 1	Transport trans-épithélial	Retinopathie multifocale 3 EO (S)	Berger finnois de Laponic	Zangerl (2010)

Gènes impliqués dans les différentes dystrophies rétinienne canines (source : <http://research.vet.upenn.edu>).

L'âge d'apparition précoce (EO=early-onset) ou tardive (LO=late-onset) est précisé en semaine (S), mois (M) ou année (A). Les références des articles princeps sont également indiquées. Les différentes races atteintes sont indiquées ci-dessous :

1 : Berger anglais, Berger australien, Berger finnois de Laponic, Bolonka Zwetna, Bouvier australien, Bouvier australien à queue courte, Bouvier Suisse Entlebuch, Bull Mastiff Caniches miniature & nain, Chesapeake Bay Retriever, Chien Chinois à crête, Chien courant Finnois, Chien courant Suédois, Chien d'eau Espagnol, Chien d'eau Portugais, Chien d'ours de Carélie, Chien Esquimaux, Cockapoo, Cockers américain & anglais, Elkound Norvégien, Golden Retriever, Kuvasz, Labradoodle, Labrador retriever, Retriever de Nouvelle Ecosse, Schipperke, Schnauzer géant, Silky Terrier, Spitz allemand, Yorkshire Terrier.

2 : Malamute de l'Alaska, Berger Australien nain, Husky Sibérien, Braque Allemand

3 : Bergers australiens, Berger des Shetlands, Chien de l'Hokaido, Border & Bearded Collies, Rough & Smooth Collies, Lancashire Heelers, Retriever de la Nouvelle Ecosse, Whippet à poils longs

4 : Bouledogue américain, Berger australien, Boerbel, Bullmastiff, Cane Corso, Dogue de Bordeaux, Montagne des Pyrénées, Mastiff anglais, Dogue des Canaries, Bouledogue anglais

dégénératif [17]. Ces deux exemples montrent la pertinence de l'utilisation des modèles canins de RP qui expriment cliniquement la même maladie humaine et sont soumis aux mêmes facteurs environnementaux. Les examens anatomiques (fond d'œil, OCT, AO) et fonctionnels (ERG) qui ont été décrits ci-dessus sont les mêmes pour les deux espèces. Ils permettent de mieux repérer le moment idéal pour effectuer un essai et le suivi thérapeutiques. L'analyse du signal ERG par CWT (*Continuous Wavelet Transform*) affiné par DWT (*Discret Wavelet Transform*) est particulièrement intéressante pour déterminer la présence ou non de cellules encore fonctionnelles [18].

## **APPROCHES THÉRAPEUTIQUES ET RÉHABILITATRICES DES RÉTINOPATHIES**

Toute nouvelle approche thérapeutique nécessite des étapes préalables aux études précliniques : a) sélectionner des animaux présentant des RP dont le déterminisme génétique est connu ou suspecté, b) sélectionner des marqueurs cliniques et fonctionnels pertinents permettant de diagnostiquer le stade d'évolution de la maladie et d'assurer le suivi thérapeutique, c) connaître le décours temporel de la maladie afin de déterminer la période de l'intervention thérapeutique, d) déterminer les voies et les modalités d'administration de la proposition thérapeutique et e) évaluer les résultats (positifs ou négatifs) des effets obtenus et l'innocuité de la proposition thérapeutique.

### **Les différentes stratégies thérapeutiques impliquant le modèle canin**

L'œil est considéré d'un point de vue pharmacologique comme séparé du reste de l'organisme ; de ce fait toute stratégie thérapeutique, pour être efficace, nécessite la délivrance *in situ* du principe thérapeutique. Le ciblage du segment postérieur oblige à recourir soit à des voies locales invasives (injections intra-vitréennes, sous-rétiniennes ou retrobulbaires, mise en place d'implants) soit à des voies systémiques (intraveineuse, intramusculaire, *per os*) qui peuvent comporter des risques de complications ou être associées à des effets secondaires altérant parfois la qualité de vie des patients. Compte tenu de la similitude anatomique des globes oculaires humain et canin, il est possible d'injecter avec succès dans l'espace sous-rétinien, des volumes comparables chez l'homme [19] et chez le chien [20]. La proposition thérapeutique doit être efficace et présenter un caractère d'innocuité. La thérapie génique qui consiste à transférer un gène pour délivrer *in situ* une protéine thérapeutique présente un potentiel thérapeutique certain mais la sécurité des vecteurs est une condition préalable à son développement. En effet, ces vecteurs sont des virus modifiés de manière à les rendre incapable de se reproduire. Néanmoins, le risque de recombinaison entre un vecteur viral et un virus endogène apparenté existe. Pour éviter ces méthodes invasives (injections répétées dans le segment postérieur) présentant des risques, l'utilisation de courant électrique de faible intensité en continu (iontophorèse) [21] ou par impulsions (électroporation) [22] présente de nombreux

avantages permettant de délivrer les molécules thérapeutiques *in situ*. Des essais sont en cours chez le chien avant application à l'homme.

Plusieurs procédés thérapeutiques ont été développés en fonction de l'origine (génétique) de la maladie et de son stade d'évolution au moment du diagnostic. Un premier procédé thérapeutique vise à supprimer la cause de la maladie par thérapie génique corrective. Un deuxième consiste à ralentir voire à bloquer le processus neuro-dégénératif. Un troisième consiste à remplacer les cellules en dégénérescence soit par transplantation de photorécepteurs soit en utilisant des cellules souches. Enfin, un quatrième consiste soit à remplacer les photorécepteurs absents par un dispositif capable de transformer les signaux lumineux en signaux électriques et de transmettre ces derniers au système visuel résiduel, soit à permettre aux cellules restantes ayant perdu leurs propriétés photosensibles (par exemple : perte des articles externes des photorécepteurs) de redevenir sensibles à un stimulus lumineux.

La thérapie génique corrective est limitée aux RP d'origine monogénique. Elle s'applique aussi bien aux RP à transmission autosomique récessive (le principe est d'induire l'expression d'une version correcte du gène muté dans les cellules où sa fonction est requise) qu'aux maladies dominantes où l'expression du gène muté doit être supprimée. La thérapie génique a été validée en ophtalmologie pour une forme d'amaurose congénitale de Leber liée à une mutation sur le gène RPE65 exprimé dans l'épithélium pigmentaire rétinien (EPR). Après des résultats concluants obtenus chez des chiens atteints d'une mutation de ce gène [23], cette stratégie thérapeutique a été appliquée avec succès chez l'homme [24]. D'autres essais de thérapie génique ont été appliqués avec succès à des chiens présentant une forme de DBC affectant une mutation du gène PDE6B [25], une forme de RP liée à l'X et liée à une mutation du gène RPGR [26] et une forme de DCB liée à une mutation du gène RPGRIP1 [27].

Si la thérapie corrective se doit d'être spécifique d'un gène, les approches neuro-protectrices peuvent généralement s'appliquer aux différentes formes d'une maladie car elles visent un mécanisme commun de dégénérescence. Plusieurs propositions thérapeutiques ont été envisagées faisant appel au modèle canin : l'application de protéines thérapeutiques *in situ*, l'utilisation d'inhibiteurs calciques et d'antioxydants. Parmi les protéines identifiées pour leur activité neuro-protectrice, la plus efficace est le CNTF (*ciliary neurotrophic factor*). L'insertion dans le vitré d'une capsule contenant des cellules exprimant le facteur trophique a été validée chez le chien [28] avant le lancement des essais cliniques chez l'homme. La récente démonstration d'un effet neuro-protecteur de la transplantation de bâtonnets sur la survie des cônes a permis d'identifier un facteur de survie des cônes : le RdCFV (*rod-derived cone viability factor*) [29]. Son utilisation est actuellement en cours d'expérimentation chez le chien. Une concentration très élevée de GMP cyclique (cGMP) retrouvée dans les photorécepteurs d'humains [30] et de chiens atteints de RP [31, 32] a conduit les chercheurs à émettre l'hypothèse qu'une sur-activation des canaux  $\text{Na}^+$  et  $\text{Ca}^{2+}$  cGMP dépendants, pouvait être à l'origine de la mort des photorécep-

teurs. Le succès de l'utilisation du diltiazem, un agent bloquant des canaux  $Ca^{2+}$ , chez des modèles murins de RP [33] a conduit à des essais chez le chien présentant une RP liée à une mutation du gène PDE6B. Les résultats obtenus n'ont pas été concluants pour cette forme de RP [34] mais des études sont en cours pour évaluer ce traitement dans d'autres types de RP. Enfin, l'administration de fortes concentrations de taurine, un acide aminé connu pour son pouvoir anti-oxydant, a démontré son intérêt dans la survie des photorécepteurs et des cellules ganglionnaires chez des modèles murins de RP [35]. Des études sont également en cours, chez le chien, pour rechercher un effet similaire en essayant de faire pénétrer directement cet anti-oxydant dans le segment postérieur par iontophorèse (voir *infra*) cet anti-oxydant dans le segment postérieur.

Des essais de remplacement des photorécepteurs par transplantation ont été effectués en utilisant différents types de greffons d'origine rétinienne [36]. Si le recours à des cellules souches est actuellement envisagé pour remplacer les photorécepteurs, les applications cliniques les plus utilisées ont pour objet un renouvellement de l'épithélium pigmentaire rétinien (EPR) : elles visent à installer une neuro-protection des photorécepteurs adjacents par la restauration d'un métabolisme normal de l'EPR [37] et par la diffusion de facteurs trophiques [38]. L'utilisation de cellules souches utilisant une membrane amniotique comme support d'implantation est actuellement en cours chez des chiens présentant une forme canine d'amaurose congénitale de Leber.

Le principe général des stratégies de réhabilitation réside dans le remplacement des photorécepteurs absents par un dispositif capable de transformer les signaux lumineux en signaux électriques et de les transmettre au système visuel résiduel. La plupart de ces stratégies s'appuient sur la persistance d'une rétine résiduelle après la perte des photorécepteurs [39]. Les approches développées dans ce but sont la greffe de neurones rétiniens, l'utilisation de neuro-prothèses et la thérapie génique optogénétique. Chez le chien, l'utilisation des neuro-prothèses a été essentiellement effectuée pour valider la sécurité de nouveaux biomatériaux au long court [40]. La thérapie génique optogénétique consiste à utiliser différents types de canaux-rhodopsine : (*channel rhodopsin-2=ChR2*) [41] et (*channel halorhodopsin=HaloR*) [42] lumière-dépendant exprimés dans des neurones intra-rétinien différents des photorécepteurs. En effet, dans la plupart des RP, bien qu'ayant perdu leur sensibilité à la lumière un certain nombre de cônes survivent [43]. Il est donc théoriquement possible de réactiver (ou de transformer en photorécepteurs fonctionnels) ces cônes « dormants » et les cellules sous leur dépendance. Des essais validés chez la souris sont en cours chez le chien.

## CONCLUSION

La mise en place de toute stratégie thérapeutique repose sur deux points préalables essentiels : la compréhension des mécanismes pathogéniques à l'origine des lésions

et la recherche de marqueurs cliniques permettant d'évaluer la restauration des fonctions lésées. La plupart des preuves des concepts thérapeutiques sont obtenues chez les rongeurs de laboratoire, espèces animales de petite taille, à mode de vie nocturne, mal voyantes dont la rétine est pauvre en cônes et dépourvue de macula. Aussi toute extrapolation à l'homme nécessite-t-elle des essais pré-cliniques chez des espèces animales de plus grande taille, qui expriment cliniquement la maladie humaine et dont l'œil est proche de celui de l'homme d'un point de vue anatomo-fonctionnel. Il est de plus en plus difficile d'utiliser des modèles de primates non-humain pour des raisons éthiques, réglementaires et pratiques (c'est une espèce sauvage, difficilement manipulable et vectrice de zoonoses), c'est pourquoi le modèle canin dont il est facile de recruter des pédigrées informatifs identifiant les relations phénotype/génotype se révèle très intéressant. En effet, les RP humaines et canines sont homologues, le décours temporel de la maladie est similaire dans les deux espèces et les outils de diagnostic clinique sont les mêmes (OCT, AO, ERG). A chaque étape de l'évolution de la maladie canine il est possible de faire des propositions thérapeutiques correctives, neuro-protectives ou réhabilitatrices. De plus, le suivi longitudinal de l'animal considéré comme un véritable patient est possible et permet également d'évaluer le caractère d'innocuité ou non de la proposition thérapeutique. Cela explique que les essais cliniques qui ont abouti aux avancées les plus significatives en matière de thérapie génique (RPE65) ou dans les approches neuro-protectrices (CNTF) ont été d'abord effectués chez des modèles canins avant l'extrapolation à l'homme.

#### RÉFÉRENCES

- [1] Ostrander EA, Wayne RK. The canine genome. *Genome Res.* 2005;15(12):1706-16.
- [2] Jacobson SG, Cideciyan AV, Aleman TS, Sumaroka A, Windsor EA, Schwartz SB, et al. Photoreceptor layer topography in children with Leber congenital amaurosis caused by RPE65 mutations. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2008;49(10):4573-7.
- [3] Carroll J, Kay DB, Scoles D, Dubra A, Lombardo M. Adaptive optics retinal imaging-clinical opportunities and challenges. *Curr Eye Res.* 2013;38(7):709-21.
- [4] Rosolen SG, Lamory B, Harms F, Sahel JA, Picaud S, LeGargasson JF. Cellular-resolution *in vivo* imaging of the feline retina using adaptive optics: preliminary results. *Vet Ophthalmol.* 2010;13(6):369-76.
- [5] Rosolen SG, Riviere ML, Lavillegrand S, Gautier B, Picaud S, LeGargasson JF. Use of a combined slit-lamp SD-OCT to obtain anterior and posterior segment images in selected animal species. *Vet Ophthalmol.* 2012;15 Suppl 2:105-15.
- [6] Rosolen SG, Kolomiets B, Varela O, Picaud S. Retinal electrophysiology for toxicology studies: applications and limits of ERG in animals and ex vivo recordings. *Exp Toxicol Pathol.* 2008 ; 60(1):17-32.
- [7] Sidjanin DJ, Lowe JK, McElwee JL, Milne BS, Phippen TM, Sargan DR, et al. Canine CNGB3 mutations establish cone degeneration as orthologous to the human achromatopsia locus ACHM3. *Hum Mol Genet.* 2002;11(16):1823-33.

- [8] Aguirre GD, Baldwin V, Pearce-Kelling S, Narfstrom K, Ray K, Acland GM. Congenital stationary night blindness in the dog: common mutation in the RPE65 gene indicates founder effect. *Mol Vis*. 1998;4:23.
- [9] Kijas JW, Cideciyan AV, Aleman TS, Pianta MJ, Pearce-Kelling SE, Miller BJ, et al. Naturally occurring rhodopsin mutation in the dog causes retinal dysfunction and degeneration mimicking human dominant retinitis pigmentosa. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2002;99(9):6328-33.
- [10] Acland GM, Blanton SH, Hershfield B, Aguirre GD. XLPR: a canine retinal degeneration inherited as an X-linked trait. *Am J Med Genet*. 1994;52(1):27-33.
- [11] Zhang Q, Acland GM, Wu WX, Johnson JL, Pearce-Kelling S, Tulloch B, et al. Different RPGR exon ORF15 mutations in Canids provide insights into photoreceptor cell degeneration. *Hum Mol Genet*. 2002;11(9):993-1003.
- [12] Miyadera K, Acland GM, Aguirre GD. Genetic and phenotypic variations of inherited retinal diseases in dogs: the power of within- and across-breed studies. *Mamm Genome*. 2012;23(1-2):40-61.
- [13] Shu X, Black GC, Rice JM, Hart-Holden N, Jones A, O'Grady A, et al. RPGR mutation analysis and disease: an update. *Hum Mutat*. 2007;28(4):322-8.
- [14] Zeiss CJ, Acland GM, Aguirre GD. Retinal pathology of canine X-linked progressive retinal atrophy, the locus homologue of RP3. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1999;40(13):3292-304.
- [15] Beltran WA, Hammond P, Acland GM, Aguirre GD. A frameshift mutation in RPGR exon ORF15 causes photoreceptor degeneration and inner retina remodeling in a model of X-linked retinitis pigmentosa. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2006;47(4):1669-81.
- [16] Iannaccone A, Man D, Waseem N, Jennings BJ, Ganapathiraju M, Gallaher K, et al. Retinitis pigmentosa associated with rhodopsin mutations: Correlation between phenotypic variability and molecular effects. *Vision Res*. 2006;46(27):4556-67.
- [17] Cideciyan AV, Jacobson SG, Aleman TS, Gu D, Pearce-Kelling SE, Sumaroka A, et al. In vivo dynamics of retinal injury and repair in the rhodopsin mutant dog model of human retinitis pigmentosa. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2005;102(14):5233-8.
- [18] Gauvin M, Lina JM, Lachapelle P. Advance in ERG analysis: from peak time and amplitude to frequency, power, and energy. *Biomed Res Int*. 2014;2014:246096.
- [19] Maguire AM, Simonelli F, Pierce EA, Pugh EN, Jr., Mingozzi F, Bennicelli J, et al. Safety and efficacy of gene transfer for Leber's congenital amaurosis. *N Engl J Med*. 2008;358(21):2240-8.
- [20] Le Meur G, Stieger K, Smith AJ, Weber M, Deschamps JY, Nivard D, et al. Restoration of vision in RPE65-deficient Briard dogs using an AAV serotype 4 vector that specifically targets the retinal pigmented epithelium. *Gene Ther*. 2007;14(4):292-303.
- [21] Eljarrat-Binstock E, Domb AJ. Iontophoresis: a non-invasive ocular drug delivery. *J Control Release*. 2006;110(3):479-89.
- [22] Touchard E, Berdugo M, Bigey P, El Sanharawi M, Savoldelli M, Naud MC, et al. Suprachoroidal electrotransfer: a nonviral gene delivery method to transfect the choroid and the retina without detaching the retina. *Mol Ther*. 2012;20(8):1559-70.
- [23] Acland GM, Aguirre GD, Ray J, Zhang Q, Aleman TS, Cideciyan AV, et al. Gene therapy restores vision in a canine model of childhood blindness. *Nat Genet*. 2001 ; 28(1):92-5.
- [24] Bainbridge JW, Mehat MS, Sundaram V, Robbie SJ, Barker SE, Ripamonti C, et al. Long-term effect of gene therapy on Leber's congenital amaurosis. *N Engl J Med*. 2015;372(20):1887-97.
- [25] Petit L, Lheriteau E, Weber M, Le Meur G, Deschamps JY, Provost N, et al. Restoration of vision in the pde6beta-deficient dog, a large animal model of rod-cone dystrophy. *Mol Ther*. 2012;20(11):2019-30.

- [26] Beltran WA, Cideciyan AV, Lewin AS, Iwabe S, Khanna H, Sumaroka A, et al. Gene therapy rescues photoreceptor blindness in dogs and paves the way for treating human X-linked retinitis pigmentosa. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2012;109(6):2132-7.
- [27] Lheriteau E, Petit L, Weber M, Le Meur G, Deschamps JY, Libeau L, et al. Successful Gene Therapy in the RPGRIP1-deficient Dog: a Large Model of Cone-Rod Dystrophy. *Mol Ther*. 2014;22(2):265-77.
- [28] Tao W, Wen R, Goddard MB, Sherman SD, O'Rourke PJ, Stabila PF, et al. Encapsulated cell-based delivery of CNTF reduces photoreceptor degeneration in animal models of retinitis pigmentosa. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2002;43(10):3292-8.
- [29] Leveillard T, Mohand-Said S, Lorentz O, Hicks D, Fintz AC, Clerin E, et al. Identification and characterization of rod-derived cone viability factor. *Nat Genet*. 2004;36(7):755-9.
- [30] Farber DB, Flannery JG, Bird AC, Shuster T, Bok D. Histopathological and biochemical studies on donor eyes affected with retinitis pigmentosa. *Prog Clin Biol Res*. 1987;247:53-67.
- [31] Barbehenn E, Gagnon C, Noelker D, Aguirre G, Chader G. Inherited rod-cone dysplasia: abnormal distribution of cyclic GMP in visual cells of affected Irish setters. *Exp Eye Res*. 1988;46(2):149-59.
- [32] Kommonen B, Kylma T, Cohen RJ, Penn JS, Paulin L, Hurwitz M, et al. Elevation of cGMP with normal expression and activity of rod cGMP-PDE in photoreceptor degenerate labrador retrievers. *Ophthalmic Res*. 1996;28(1):19-28.
- [33] Frasson M, Sahel JA, Fabre M, Simonutti M, Dreyfus H, Picaud S. Retinitis pigmentosa: rod photoreceptor rescue by a calcium-channel blocker in the rd mouse. *Nat Med*. 1999;5(10):1183-7.
- [34] Pearce-Kelling SE, Aleman TS, Nickle A, Laties AM, Aguirre GD, Jacobson SG, et al. Calcium channel blocker D-cis-diltiazem does not slow retinal degeneration in the PDE6B mutant rcd1 canine model of retinitis pigmentosa. *Mol Vis*. 2001;7:42-7.
- [35] Froger N, Cadetti L, Lorach H, Martins J, Bemelmans AP, Dubus E, et al. Taurine provides neuroprotection against retinal ganglion cell degeneration. *PLoS One*. 2012;7(10):e42017.
- [36] Klassen H, Sakaguchi DS, Young MJ. Stem cells and retinal repair. *Prog Retin Eye Res*. 2004;23(2):149-81.
- [37] Lavail MM, Li L, Turner JE, Yasumura D. Retinal pigment epithelial cell transplantation in RCS rats: normal metabolism in rescued photoreceptors. *Exp Eye Res*. 1992;55(4):555-62.
- [38] Sahel JA, Mohand-Said S, Leveillard T, Hicks D, Picaud S, Dreyfus H. Rod-cone interdependence: implications for therapy of photoreceptor cell diseases. *Prog Brain Res*. 2001;131:649-61.
- [39] Humayun MS, Prince M, de Juan E, Jr., Barron Y, Moskowitz M, Klock IB, et al. Morphometric analysis of the extramacular retina from postmortem eyes with retinitis pigmentosa. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1999;40(1):143-8.
- [40] Guven D, Weiland JD, Maghribi M, Davidson JC, Mahadevappa M, Roizenblatt R, et al. Implantation of an inactive epiretinal poly(dimethyl siloxane) electrode array in dogs. *Exp Eye Res*. 2006;82(1):81-90.
- [41] Lagali PS, Balya D, Awatramani GB, Munch TA, Kim DS, Busskamp V, et al. Light-activated channels targeted to ON bipolar cells restore visual function in retinal degeneration. *Nat Neurosci*. 2008;11(6):667-75.
- [42] Zhang Y, Ivanova E, Bi A, Pan ZH. Ectopic expression of multiple microbial rhodopsins restores ON and OFF light responses in retinas with photoreceptor degeneration. *J Neurosci*. 2009;29(29):9186-96.

- [43] Lin B, Masland RH, Strettoi E. Remodeling of cone photoreceptor cells after rod degeneration in rd mice. *Exp Eye Res.* 2009;88(3):589-99.

## DISCUSSION

### M. André-Laurent PARODI

#### *Quels sont les signes cliniques précoces d'une perte de l'acuité visuelle chez le chien ?*

Il est difficile de parler d'acuité visuelle chez une espèce animale dépourvue de macula (quoique des travaux récents aient mis en évidence une région de la rétine canine qui ressemble fortement à la fovéa humaine) mais il est possible d'évaluer cliniquement la fonction visuelle chez le chien.

Espèce diurne comme l'homme, la rétine du chien présente, comme lui, des bâtonnets [support de la vision en ambiance scotopique (pénombre/obscurité)] et des cônes [support de vision photopique (ambiance lumineuse)]. On peut donc observer le comportement de l'animal dans un environnement qu'il connaît mal (par exemple une salle de consultation encombrée d'obstacles : table, chaise, appareils,...) en modifiant l'ambiance lumineuse. On commence par observer le comportement exploratoire du chien en ambiance lumineuse photopique (lumière du jour ou lumière du plafonnier) puis, en semi-obscurité, en diminuant l'intensité lumineuse du plafonnier. Dans ces conditions et pour donner lieu à des interprétations, il faudra attendre quelques minutes pour que l'animal s'adapte au nouvel environnement. En effet, le temps d'adaptation à l'obscurité est plus long (quelques minutes) que le temps d'adaptation à la lumière (quasiment instantané). Ensuite la fonction visuelle peut être évaluée, séparément, pour chaque œil, en pratiquant le test de la réponse de clignement à la menace. Après avoir attiré l'attention du chien avec un mouvement de la main, l'approche rapide de celle-ci vers l'œil de l'animal provoque, normalement, un clignement des paupières. On pourra ainsi évaluer des réponses normales, plus ou moins diminuées ou même une absence de réponse. Ce test clinique met en jeu la boucle perception visuelle par l'œil (rétine), transmission du signal au cortex visuel primaire, puis au cortex visuel secondaire, puis réflexe palpébral. C'est le seul test clinique permettant d'évaluer la vision du chien mais il s'agit d'une évaluation subjective liée à l'opérateur, clinicien ou propriétaire de l'animal. En effet, le support de la vision n'est pas l'œil mais le cerveau. Le capteur (la rétine) transforme et code l'information lumineuse (intensité et couleur) en un signal électrophysiologique, interprétable biologiquement sous forme de potentiels d'action, transmis par le nerf optique au cortex visuel primaire puis au cortex visuel secondaire qui en assurera son interprétation. À l'instar de l'homme, le chien ne voit donc pas avec ses yeux mais avec son cerveau. Il est donc difficile d'évaluer objectivement la vision d'un animal dépourvu de parole et il convient être prudent quand nous interprétons ce que voit le chien : nous interprétons sa vision en fonction de notre cerveau d'homme.

#### *A-t-on commencé à explorer la faisabilité du recours thérapeutique aux cellules souches dans les rétinopathies pigmentaires du chien ?*

Bien qu'il ne s'agit pas d'une rétinopathie pigmentaire proprement dite, une étude récente (Tracy 2016, *Exp Eye Research*) a montré l'intérêt de l'utilisation des cellules souches dans le traitement d'une affection rétinienne chez le chien. Des injections intravitréennes de cellules souches obtenues à partir de moelle osseuse de chiens de race teckel sains ont été pratiquées avec succès chez des chiens de même race qui présentaient une maladie homologue à la lipofuscinose céroïde CLN2 humaine liée à une mutation dans le gène

TPP1. Pour notre part, une avons une étude en cours qui utilise des cellules souches placées sur un support de membrane amniotique et qui sont ensuite implantées en sous-rétinien chez des chiens présentant une maladie homologue à l'amaurose de Leber affectant le gène RPE65. Cette étude est en cours.

**M. Jean-Louis DUFIER**

*Vous avez bien insisté sur la prééminence de la perte de la vision nocturne, signe majeur de la plupart des dystrophies rétiniennes périphériques aussi bien chez le chien que chez l'homme. Vous n'avez pas cité le rat du Nil Arvicanthus, exceptionnel rongeur diurne. En avez-vous l'expérience dans les dystrophies rétiniennes centrales impliquant les cônes maculaires ?*

Je n'ai pas cité le rat du Nil qui, comme vous l'avez dit, est une exception chez les rongeurs, espèce à mode de vie nocturne et dont la rétine est pauvre en cône, car mon propos était limité aux modèles canins. J'ai principalement centré ma présentation sur les rétinopathies pigmentaires progressives bâtonnets-cônes pour lesquelles le signe prééminent est la perte de vision nocturne. Chez le chien il existe également des dystrophies progressives cônes-bâtonnets et des dystrophies stationnaires affectant spécifiquement les cônes. Le tableau 1 de mon article résume ces différents types ainsi que les gènes incriminés. Chez l'homme, des mutation situées sur le même gène (par exemple RPGR) se retrouvent aussi bien dans des rétinopathies pigmentaires « classiques » (dystrophies progressives bâtonnets-cônes) que dans des dystrophies maculaires où seuls les cônes sont affectés. Il en est de même chez le chien et pour le même gène : le RPGR !

**M. Jacques BATTIN**

*Les animaux sont précieux par les mutations qu'ils connaissent et éclairent les maladies humaines. Le déficit en IGF1 a même été identifié chez l'animal avant de l'être chez l'enfant.*

*Il existe aussi un rat-taupe né en Éthiopie qui est presque aveugle, vivant dans les galeries souterraines, il vit des décennies et ne développe pas de cancers. Un modèle sans doute à explorer sans délai !*

Parmi les mammifères diurnes fréquemment utilisés en ophtalmologie comparée, il y a des carnivores, des porcins, des ovins et des primates. À l'exception des primates et des porcins, toutes ces espèces présentent une structure anatomique située dans la choroïde : le *tapetum lucidum* (TL). Cette structure est très riche en zinc. Seuls les primates et les porcins, dépourvus de TL, développent, au cours de leur vieillissement, des drusen, agrégats choroïdo-rétiniens, considérés comme des signes précurseurs de dégénérescence maculaire liée à l'âge....Le zinc jouerait-il le rôle d'un protecteur naturel chez le chien puisque même chez des races de chiens (caniches et yorkshire terrier, par exemple) ayant une espérance de vie proche de 20 ans, on n'a pas observé de drusen ou d'agrégats similaires....