



Conseil scientifique du LOOF Mise au point sur « Blanc dominant et surdité » chez le chat domestique

La robe entièrement blanche avec des iris pigmentés, à transmission héréditaire, est observée de façon quasiment « historique » dans certaines races félines comme le Persan, et surtout l'Angora turc chez qui elle a été initialement très majoritaire. Cette robe semble en cours d'introduction depuis quelques années dans des races initialement toujours pigmentées. On peut citer le Maine Coon et le Norvégien.

Ce caractère entièrement blanc avec iris pigmentés est connu dans de nombreuses espèces, dont l'Homme. Il a fait l'objet de très nombreuses recherches. Ces recherches ont bien sûr porté en partie sur l'espèce féline. Pour cette dernière espèce, des recherches récentes, publiées en 2014, dévoilent l'identité du gène majeur et de la mutation en cause, et précisent nombre d'éléments concernant le mode de transmission de ce caractère (David VA. et al., 2014). Les résultats obtenus sur le chat sont cohérents avec ceux déjà obtenus dans les autres espèces de mammifères.

Les principales données concernant la robe blanche avec iris pigmentés chez le chat sont présentées ci-après.

Phénotype :

Robe entièrement blanche avec parfois une petite zone pigmentée sur le front à la naissance qui disparaît dans les premiers mois *post partum*.

Bout du nez et coussinets plantaires roses.

Iris orange à vert ou bleu clair chez les chats de race. On observe aussi des yeux « vairons/impairs » chez certains sujets.

De façon non systématique, surdité bilatérale ou unilatérale dès le développement de l'audition chez le chaton (vers 3 semaines en moyenne) et irréversible.

Nota : chez d'autres espèces de mammifères, dont la souris de laboratoire, ce caractère est en outre associé à de l'anémie et des troubles de la fertilité. L'anémie a été aussi objectivée chez les porcs blancs. Le chat blanc ne semble pas affecté par ces anomalies.

Clinique et histologie :

Poils et peau : les investigations chez plusieurs modèles de mammifères ont montré que le blanc de ce caractère résulte de l'absence de mélanocytes dans la peau. Comme ces cellules sont les seules à pouvoir produire et transmettre des pigments aux poils, leur absence conduit à la robe blanche.

Yeux : la couleur de l'œil résulte de la somme de la couleur de l'iris due à des cellules pigmentées dans son stroma, et de la couleur des cellules de l'épithélium pigmentaire de la rétine (PRE). Les yeux bleu clair sont dus à une forte diminution du nombre des cellules pigmentées dans l'iris. Le PRE reste normal (Thibos LN. et al., 2010).

Oreille interne : chez les mammifères, l'audition dépend de l'intégrité des structures de la cochlée, qui fait partie de l'oreille interne. Le développement normal et le fonctionnement de la cochlée dépendent notamment de mélanocytes présents dans une zone particulière de cet organe, appelée *stria vascularis*. Chez les chats blancs et sourds, ces mélanocytes sont absents à la naissance, et cela se traduit par un défaut de transmission de tout signal nerveux vers les zones du cerveau dédiées à l'audition. L'absence de mélanocytes induit aussi l'apparition rapide d'anomalies graves dans la cochlée (Ruygo DK. et al., 2003). Le même processus avait déjà été objectivé chez la souris de laboratoire.

Compte tenu de la localisation des lésions, le diagnostic précis du statut auditif du chat ne peut se faire qu'en pratiquant le test des « Potentiels Évoqués Auditifs » (acronyme PEA en français et BAER en anglais pour *Brainstem Acoustically Evoked Responses*). Ce test n'est pratiqué que chez des vétérinaires spécialisés.

Aspects héréditaires :

La transmission du caractère « robe entièrement blanche » chez le chat est autosomique, dominante et à pénétrance complète. Le locus concerné a été appelé W pour « *dominant White locus* » en anglais. Donc, tous les chats qui possèdent au moins un allèle mutant W (chats WW ou Ww+) sont blancs. Et tout chat blanc possède au moins un de ses parents blancs.

Le gène W est pléiotropique, c'est-à-dire que l'allèle mutant détermine aussi les yeux bleu clair et la surdité (voir à ce sujet les annexes 1 et 2)

Pour l'aspect surdité (Mair IWS., 1973 ; David VA. et al., 2014), la pénétrance des génotypes homozygote mutant et hétérozygote est incomplète. Cela veut dire qu'un chat WW ou Ww+ peut ne pas être sourd. Attention, **un chat WW est toujours sourd au moins partiellement** : dans l'étude publiée par David et al. (2014) 73 % des chats WW sont sourds des 2 oreilles et 27 % sourds d'une oreille. Par contre un chat Ww+ peut ne pas être affecté : 20,8 % sont sourds des 2 oreilles, 16,7 % sont sourds d'une oreille et 58 % ont les deux oreilles normales (voir annexe 2).

Pour l'aspect « yeux bleu clair » (Mair IWS., 1973 ; David VA. et al., 2014), la pénétrance est complète pour le génotype WW et incomplète pour le génotype Ww+ (qui peut donc avoir des yeux orange).

Il y a une corrélation positive entre les yeux bleu clair et l'atteinte de l'oreille interne ipsilatérale (située du même côté de la tête) (Mair IWS., 1973)

L'existence du phénomène de pénétrance incomplète suggère que **la surdité et les yeux bleu clair se transmettent sur un mode polygénique**. Ceci veut dire que l'effet majeur du gène W est modulé par l'effet d'un nombre inconnu de gènes dits « modificateurs » situés à d'autres loci (David VA. et al., 2014). Des calculs statistiques ont abouti à évaluer l'héritabilité de la surdité à $h^2 = 0,55$ et celle des yeux bleu clair à $h^2 = 0,75$. Ces **héritabilités élevées** permettent de prévoir que la sélection contre ces caractères, en jouant sur les gènes modificateurs, serait efficace (Geigy CA. et al., 2007)

Aspects moléculaires :

Concernant le locus W à effet majeur, il a été identifié que le gène majeur y siégeant est le locus KIT, aussi impliqué dans les caractères « panachure blanche » et « gants blancs ». **L'allèle mutant de KIT responsable du blanc dominant a été identifié, ce qui permet de génotyper les chats blancs pour savoir s'ils sont WW ou Ww+**. Le même allèle W a été retrouvé chez les chats blancs des 11 races testées (David VA. et al., 2014).

Nota : les allèles responsables des gants blancs (W^g) et de la panachure blanche (W^f) ont aussi été identifiés et portent des mutations différentes de celle responsable du blanc dominant (Lyons LA., 2010 ; David VA. et al., 2014)

Aucun des polygènes modificateurs impliqués chez le chat n'a été identifié à ce jour.

L'identification de KIT comme gène majeur et les nombreuses études menées sur d'autres espèces de mammifères permettent de comprendre la pathogénie du blanc dominant et des caractères associés, chez le chat. En résumant, KIT étant indispensable au développement et à la survie des précurseurs des mélanocytes provenant de la crête neurale, son invalidation par la mutation entraîne l'absence de mélanocytes issus de la crête neurale. Or, ces mélanocytes sont ceux de la peau, de l'oreille interne et du stroma de l'iris. Les cellules de l'épithélium pigmentaire de la rétine ne sont pas KIT-dépendantes et survivent, d'où la couleur bleu clair résiduelle chez les chats blancs. **Si le chat porteur de W possède aussi des allèles favorables sur les gènes modificateurs, alors certains mélanocytes de la crête neurale peuvent survivre : ceci explique les phénomènes de pénétrance incomplète, pour la surdité et la couleur bleu pâle de l'iris, mentionnés ci-dessus.**

Conclusion et suggestions :

La question de la surdité des chats de race « blanc dominant » est sans doute à envisager sous deux aspects.

1- Aspect commercial

Lors de la cession de chats blancs non destinés à la reproduction (stérilisés ?), on peut concevoir qu'un acheteur destinant son chat blanc à une vie avec sortie libre, souhaite connaître son statut auditif. En effet, la surdité pouvant être néfaste à la survie de son animal en milieu extérieur. Cette question est raisonnablement sous la responsabilité du vendeur.

2- Aspects « amélioration génétique » et d'éthique concernant les chats de race

Lors de la production de chats de race blancs, destinés potentiellement à la reproduction, se pose la question de l'éthique autour de la surdité. Cette question a déjà été soulevée par des lobbies du « bien être » animal au niveau européen, et risque à terme d'aboutir à des décisions européennes contraignantes sur ce sujet. Les éleveurs de chats de race qui souhaitent continuer à produire du blanc dominant ont tout intérêt à anticiper cette situation.

L'existence des polyg nes modificateurs avec héritabilité élevée, permet de penser qu'une sélection continue contre la surdité chez les chats blancs devrait à terme permettre de produire les lignées blanches, mais avec une incidence réduite de la surdité (*voir à ce sujet la fiche que le CS a consacrée à l'intérêt de la contre-sélection sur les yeux bleu clair afin de baisser la fréquence de la surdité chez les chats de race à robe blanche*). C'est le même principe qui a permis par exemple de réduire l'incidence de la dysplasie de la hanche chez diverses races canines, ou celle de la surdité chez le Dalmatien.

Les pistes suivantes peuvent être suggérées :

- Interdire les mariages « blanc x blanc » au profit des mariages « blanc x pigmenté » pour ne pas générer d'homozygotes WW ayant toujours au moins une oreille affectée ;
- En relation avec le Système de Qualification des Reproducteurs (SQR) mis en place par le LOOF, appliquer des restrictions d'accès au niveau 3, voire au niveau 2 pour les chats blancs affectés de surdité.
- Pour renforcer l'efficacité de la contre sélection sur les polyg nes favorisant la surdité, il faut que les éleveurs puissent choisir des reproducteurs blancs sans troubles auditifs dans une large gamme de chats blancs. On peut suggérer que soit mentionnée sur son pedigree, pour tout chat blanc, l'information relative à son statut auditif vis-à-vis du test PEA, ceci sur la base du volontariat.
- Des statistiques sur l'évolution de la pénétrance de la surdité selon les races, donc en fonction du dynamisme de la contre-sélection, pourraient être régulièrement faites par le LOOF et publiées auprès des clubs de races.

Références Bibliographiques :

- David V A et al. (2014), Endogenous retrovirus insertion in the KIT oncogene determines *White* and *White spotting* in domestic cats, *Genes/Genomes/Genetics*, 4, pp 1881-1891
- Geigy C A et al. (2007), Does a pleiotropic gene explain deafness and blue irises in white cats ?, *The Veterinary Journal*, 173, pp 548-553
- Lyons L (2010), Feline genetics : clinical applications and genetic testing, *Top Companion Anim Med*, 25, pp 203-212
- Mair I W S. (1973), Heredity deafness in the white cat - Part 1 : hereditary and clinical aspects, *Acta Otolaryng Suppl* 314, pp 5-11
- Ruygo D K et al. (2003), Separate forms of pathology in the cochlea of congenitally deaf white cats, *Hearing Research*, 181, pp 73-84
- Thibos L N et al. (2010), Ocular pigmentation in white and Siamese cats, *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 19 (5), pp 475-486

Annexe 1

D'après David VA. et al., 2014

■ Table 2 Genotype at *White* locus as associated with phenotype

Genotype Allele ^a : (Insertion element)	Phenotype/Observed Penetrance		
	Coat pigment ^f	Deafness	Iris color ^g
W/W: (LTR/LTR ^b)	White (CP)	Deaf (IP)	Blue (IP)
W/w ^c : (LTR/no ins.)	White (CP)	Deaf (IP)	Blue, fully pigmented ^g
W/w ^d : (LTR/FL ^d)	White (CP)	Deaf (IP)	No data ^h
w ^e /w ^e : (FL/FL)	White spotted (CP)	Normal (CP)	No data ^h
w ^e /w ^f : (FL/no ins) ^e	White spotted (CP)	Normal (CP)	No data ^h
w ^f /w ^f : (no ins./no ins.)	Fully pigmented	Normal	Fully pigmented

^a W, White allele; w^c, white spotting allele; w^f, wild-type allele.

^b LTR: insertion of long terminal repeat of FERV1.

^c w^c: wild-type, no insertion.

^d FL, insertion of full-length FERV1 element.

^e Based on observations in population survey, Table S9, and small pedigree observed in Figure 4.

^f CP, completely penetrant; IP, incomplete penetrance.

^g Fully pigmented iris range from copper to hazel and green (Vella et al. 1999).

^h We have no phenotype for individuals with this genotype.

Annexe 2

D'après David VA . et al., 2014

■ Table 3 Genotype observed with respect to hearing capacity at the *White* locus, as observed in Pedigrees 1 and 2

Genotype at W ^a	Phenotype ^a		
	Deaf	Partial Hearing	Normal Hearing
W/W	16	6	0
W/w ⁺	6	5	14
w ⁺ /w ⁺	0	0	15
W/w ^e	2	2	2
w ^e /w ^e	0	0	3

^a W, White allele; w⁺, wild-type allele; w^e, white spotting allele. See Table S8 for hearing thresholds of individual animals that were used to assign phenotype.