

Surdité chez le Dalmatien

Mécanisme et données récentes

National Veterinary College
of Toulouse
March 2008



George M. Strain
Louisiana State University
Baton Rouge, Louisiana USA



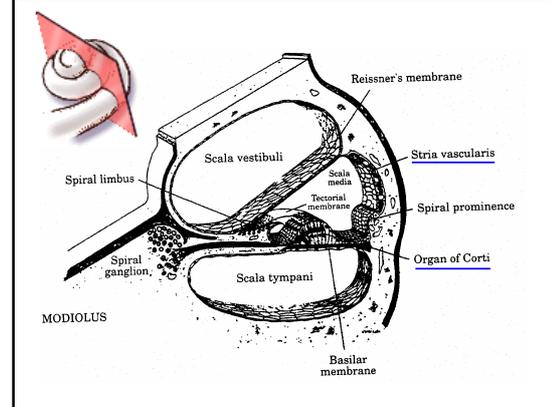
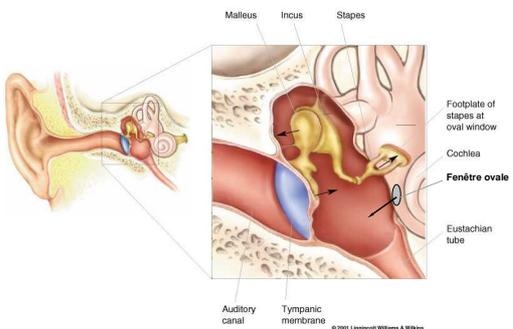
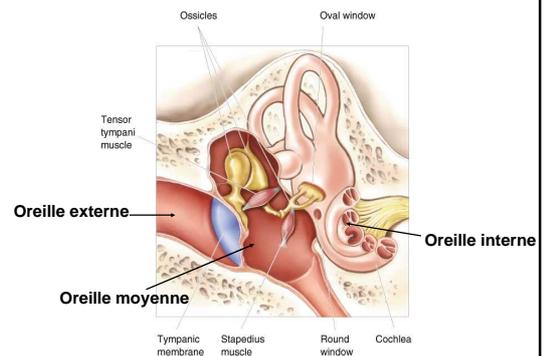
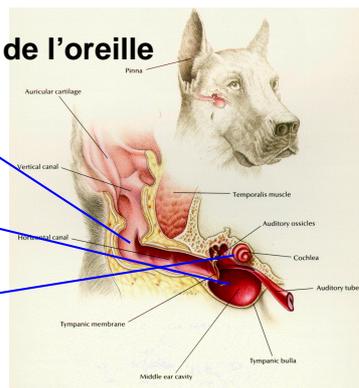
sommaire



- Anatomie et physiologie
- Formes de surdité
- Test de dépistage surdité
- Genes de la pigmentation et surdité héréditaire
- prevalence et races
- génétique de la surdité
- Recherche actuelle

Anatomie de l'oreille

- Oreille externe
- Oreille moyenne
- Oreille interne



Intervalle des fréquences audibles (Hz)

homme	64-23,000	mouton	100-30,000
chien	67-45,000	lapin	360-42,000
chat	45-64,000	rat	200-76,000
vache	23-35,000	souris	1,000-91,000
cheval	55-33,500	marsouin	75-150,000

(See www.lsu.edu/deafness/HearingRange.html for more species)

Formes de surdité

- Héréditaire* ou acquise
- congénitale* ou d'apparition tardive
- Neurosensorielle* ou de conduction

resultat: huit combinaisons possibles (i.e., surdité neurosensorielle acquise d'apparition tardive)

Definitions

- **Surdité neurosensorielle** – perte de la fonction auditive due à la perte des cellules ciliées cochléaires ou des neurones du nerf cochléaire auquel elles se connectent
- **surdité conductive**- blocage de la transmission du son au travers de l'oreille externe et/ou moyenne sans anomalie de la cochlée

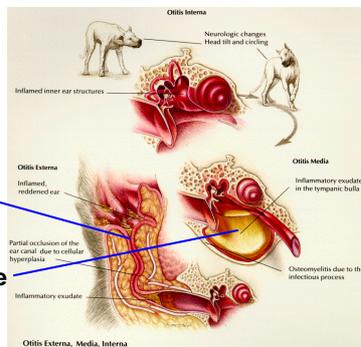
Les formes les plus courantes de surdités

- neurosensorielle congénitale héréditaire
- Neurosensorielle acquise d'apparition tardive
- De conduction, acquise d'apparition tardive

Causes infectieuses de surdité acquise:

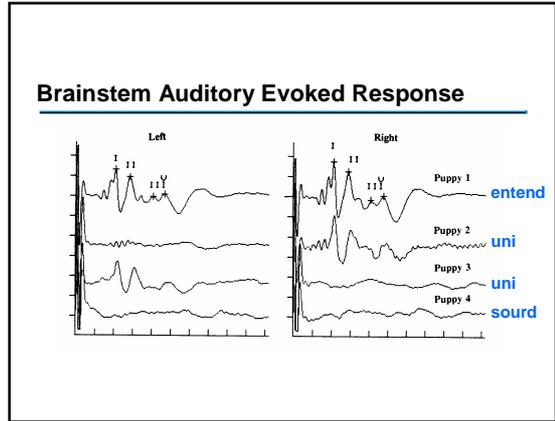
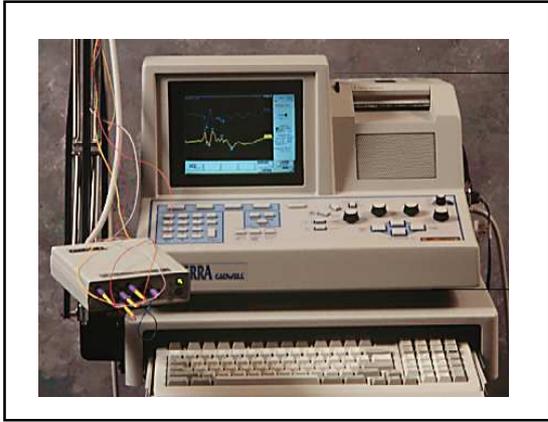
Otite externe

Otite moyenne



Tests d'évaluation de l'audition

- **Test comportemental** – stimuli sonores produits hors du champ visuel de l'animal
 - Ne peut pas détecter des surdités unilatérales
 - Les animaux s'adaptent rapidement au test
 - Les stimuli sont détectés au travers d'autres modalités sensorielles
- **Test électrodiagnostique** - brainstem auditory evoked response (BAER, BAEP, ABR) Potentiels Evoqués Auditifs (PEA)
 - objectif, non-invasif
 - détecte surdités unilatérales
 - Disponibilité limitée



Surdité neurosensorielle congénitale héréditaire

- **habituellement** liée aux gènes responsables du blanc
 - Alleles récessifs du gène piebald: Irish spotting (s'), piebald (s^p), extreme-white piebald (s^w)
 - Merle (M) gene
- La surdité se développe dès l'âge de 3 à 4 semaines quand la vascularisation de la cochlée (stria vascularis) dégénère
- La dégénérescence cochléaire résulte probablement d'une absence de cellules pigmentaires (melanocytes) qui aident normalement au maintien de la concentration ionique en K⁺ et Na⁺
- D'autres repercussions pigmentaires sont fréquemment observées



Heterochromie
des iris



Merle Dogs



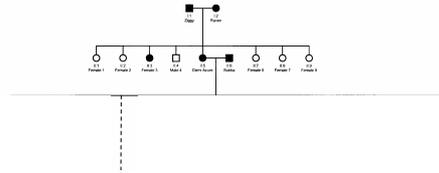
Les races de chiens atteints de surdité congénitale

- reportée dans presque 90 races de chiens
 - prévalence (unilateral & bilateral) la plus haute chez:
 - Dalmatien (n=5,333) 30%
 - bull terrier blanc(n=346) 20%
 - English setter (n=3,656) 8%
 - English cocker spaniel (n=1,274) 6%
 - Berger australien (n=296) 15%
 - Jack Russell terrier (n=84) 13%*
 - Catahoula leopard dog (n=78) 63%*
- (prevalence inconnue pour la plupart des races)

Génétique de la surdité congénitale

- ▀ Doberman – simple autosomal récessif + anomalie vestibulaire, pas associée à la pigmentation
- ▀ Surdité du pointer “nerveux” – simple autosomal récessif (bred for anxiety research studies)
- ▀ Surdité liée à la pigmentation chez le chien - ?
 - ▀ merle gene (M) - dominant; chiens homozygotes sont susceptibles d'avoir d'autres problèmes de santé
 - ▀ piebald gene (s) - récessif, mais tous les chiens à poils blancs de la race sont homozygotes – la surdité est probablement due à un locus unique avec des gènes modifiés – PAS simplement autosomal récessif

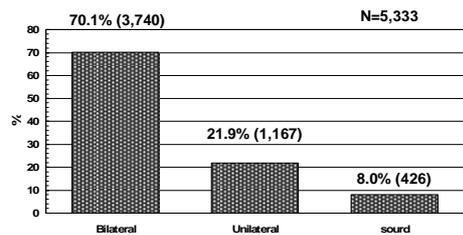
Demi Azure Pedigree



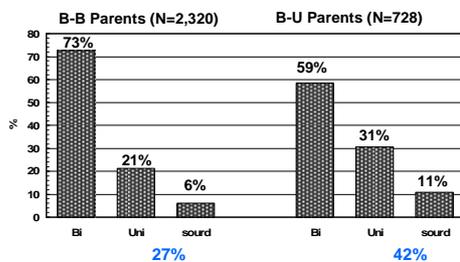
Surdité neurosensorielle héréditaire congénitale liée à la pigmentation Etudes chez le Dalmatien



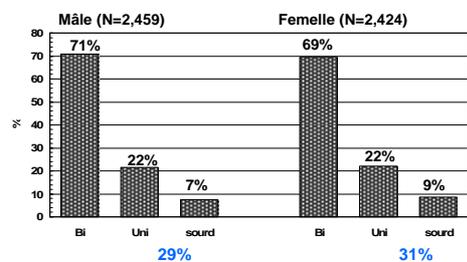
Prévalence de la surdité du Dalmatien aux USA



Effet du statut auditif des parents sur la prévalence de la surdité



Effet du sexe sur la prévalence de la surdité



Genes responsables de la pigmentation du pelage chez le Dalmatien

- Couleur de base du poil et du sous-poil
 - **B** - black (dominant)
 - **b** - liver (recessif)
- extreme-white piebald gene - **s^w** – responsable du pelage blanc; recessif mais homozygote chez tous les Dalmatiens [le pelage et la peau sont blancs s'ils ne contiennent pas de granules pigmentaires (mélanine) ou d'autres substances qui absorbent la lumière]
- ticking gene - **T** - dominant, produit des "trous" dans le blanc qui font apparaître la couleur sous-poil

Effet de la variation d'expression du Gène Extreme-White Piebald

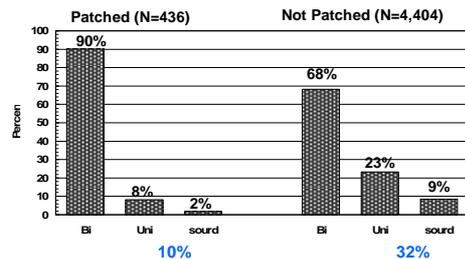
- Faible expression du gène: incapacité du gène piebald à supprimer complètement la couleur du sous-poil (black ou liver)
- présence de patches, les animaux sont moins susceptibles d'être sourds
- Forte expression du gène: supprime la pigmentation de l'iris (yeux bleus) et du tapis (yeux rouges), ainsi que dans la stria vascularis (surdité)

Patches

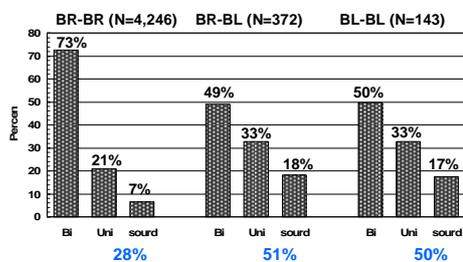


Présents à la naissance quand les taches (spots) ne sont pas encore apparues

Effet des Patches sur la Prévalence de la Surdité



Effect de la couleur de l'oeil (Brun ou Bleu) sur la Prévalence de la Surdité



Prevalence de la surdité chez les Dalmatiens par pays

- **United States** 30% (G Strain, N=5,333)
- **Royaume Uni** 21% (M Greening, N=2,282)
- **Hollande** 18% (B Schaareman, N=1,208)
- **Belgique** 19% (L Poncelet, N=122)

Conséquence sur les Standards de la Race

- Etats Unis: autorisent les yeux bleus
- Europe, Mexico, Canada: n'autorisent pas les yeux bleus
- Les efforts des éleveurs pour réduire les yeux bleus chez le Dalmatien ont également réduit la prévalence de la surdité chez le Dalmatien Norvégien

Recommandations d'élevage

- **LE MEILLEUR CONSEIL: ne pas faire reproduire des animaux affectés**
- Un animal sourd unilatéralement est génétiquement identique à un animal bilatéralement sourd et ne devrait pas reproduire!
- Il n'est pas sage de répéter une saillie qui a donné un grand nombre d'animaux sourds
- Éviter les saillies avec des animaux qui ont, par le passé, engendré des chiots sourds

Breeding Recommendations (cont.)

- N'éliminez pas totalement les patches (Dalmat.)
- Évitez la reproduction d'animaux aux yeux bleus
- Si la surdité est un problème dans votre race (et c'est le cas chez le Dalmatien), soyez TOUJOURS au courant du statut auditif des animaux que vous reproduisez
- Les choix en matière de reproduction devraient toujours prendre en considération le bienfait global de la race

Données récentes



Projet Génome du Chien

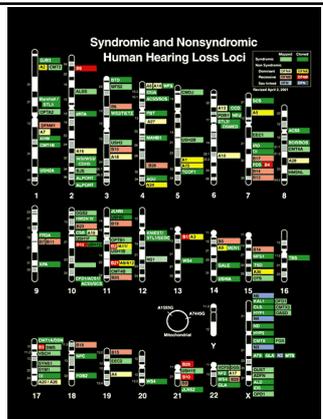
- Le séquençage du génome canin a été désigné comme projet prioritaire du National Human Genome Research Institute (NIH) et le séquençage du boxer (7X) est achevé
- coût – autour de 50M \$ US

K. Lindblad-Toh et al. Genome sequence, comparative analysis and haplotype structure of the domestic dog. *Nature*, 8 December 2005, 438:803-819.

Approche de génétique moléculaire pour identifier les défauts responsables de la surdité

- Etudes de "gènes candidats": séquence de gènes canins équivalent à ceux identifiés chez la souris ou chez l'homme qui sont responsables de la surdité (i.e. *mitf*, *c-kit*)
- Etude de l'intégralité du génome: utilise une série de marqueurs microsatellites qui recouvrent tous les chromosomes canins avec un espacement minimal pour identifier les marqueurs qui ?? *that cover all dog chromosomes with minimal spacing to identify markers that co-segregate with deafness, then narrow down to specific gene*

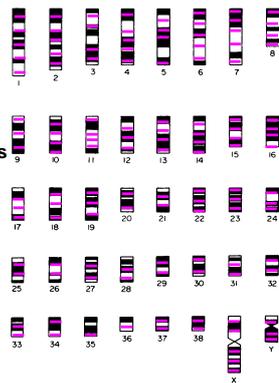
Syndromic et non syndromic loci de perte d'audition chez l'homme
Trop nombreux!



Molecular Genetic Approaches to Identifying Defects Responsible for Deafness

- candidate gene approach: sequence dog genes equivalent to ones identified in the mouse or in man that have been shown to be causative for deafness (i.e. *mitf*, *c-kit*)
- whole genome screen approach: use a set of microsatellite markers that cover all dog chromosomes with minimal spacing to identify markers that co-segregate with deafness, then narrow down to specific gene

Chromosomes canins
(39 paires - 38 autosomes and 1 sex chromosome)



Marqueurs Microsatellites
Minimal Screening Set 1 (MSS1), n=178, 10 cM spacing (theoretical)

MSS2, n=327, 1 cM spacing (theoretical), little overlap with MSS1

Etude: génétique moléculaire de la surdité

AKC/CHF: Murphy, Strain "Genetics of Hereditary Deafness in the Domestic Dog"

Resultats:

Mode de transmission: PAS simplement autosomal récessif

Le meilleur modèle est celui d'une transmission comme locus unique mais qui ne suit pas les lois de Mendel

Le gène Merle est maintenant identifié

Leigh Anne Clark, Keith Murphy – Texas A&M University

- Révélé être un gène sur le chromosome 10, associé à une fonction de gène pigmentaire-*SILV* (silver in rodents).
- Merle résulte d'une insertion d'un petit morceau d'ADN avec une orientation inverse à la normale (retrotransposon).
- Un test ADN est maintenant disponible pour identifier les porteurs hétérozygotes (mM) ou homozygotes (MM) de l'allèle dominant du gène Merle grâce à un écouvillon de la joue
- Cet article n'explique pas encore comment le gène de la pigmentation entraîne la surdité.

Leigh Anne Clark, Jacquelyn M. Wahl, Christine A. Rees, and Keith E. Murphy. Retrotransposon insertion in *SILV* is responsible for merle patterning of the domestic dog. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 9 January 2006, 103(5):1376-81.

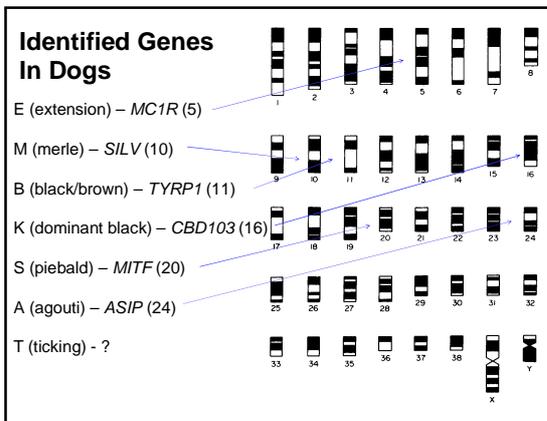
Le gène Piebald est maintenant identifié

Elinor Karlsson et al – Broad Institute, Harvard & MIT

- Révélé être le gène de la pigmentation *MITF* (microphthalmia-associated transcription factor), localisé sur le chromosome canin N°20
- Une absence du gène *MITF* est connue pour causer une des formes du syndrome de Waardenburg chez l'homme

- Cet article n'explique pas encore comment le gène de la pigmentation entraîne la surdité.

- EK Karlsson *et al.* Efficient mapping of mendelian traits in dogs through genome-wide association. *Nature Genetics* 30 September 2007, 39:1321-1328.



LA PROCHAINE ETAPE

- Maintenant que les gènes pour Piebald et Merle ont été identifiés, qu'est ce qui cause la surdité associée avec ces gènes
 - Absence de gène ?
 - Un gène régulateur associé ?
 - Des facteurs environnementaux ?
 - Des effets epigénétiques ?

References:

- Strain GM. Deafness in Dogs & Cats web page: www.lsu.edu/deafness/deaf.htm
- Strain GM. 2004. Deafness prevalence and pigmentation and gender associations in dog breeds at risk. *The Veterinary Journal* 167:23-32.
- Strain GM. 1999. Congenital deafness and its recognition. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice* 29:895-907.
- Little CC. 1957. *The Inheritance Of Coat Color in Dogs*. Howell Book House: New York. 194 pp.
- Schmutz SM, Berryere TG. 2007. Genes affecting coat colour and pattern in domestic dogs: a review. *Animal Genetics* 38:539-549.

