



<http://portaildoc.univ-lyon1.fr>

Creative commons : Attribution - Pas d'Utilisation Commerciale  
- Pas de Modification 4.0 France (CC BY-NC-ND 4.0)



<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.fr>

**CAMPUS VÉTÉRINAIRE DE LYON**

Année 2025 - Thèse n° 012

**RECHERCHE D'UNE MUTATION A L'ORIGINE DE  
CATARACTE HEREDITAIRE CHEZ LE CHAT  
BENGAL**

**THESE**

Présentée à l'Université Claude Bernard Lyon 1  
(Médecine – Pharmacie)

Et soutenue publiquement le 19 juin 2025  
Pour obtenir le titre de Docteur Vétérinaire

Par

GROSPERRIN Clélia



**CAMPUS VÉTÉRINAIRE DE LYON**

Année 2025 - Thèse n° 012

**RECHERCHE D'UNE MUTATION A L'ORIGINE DE  
CATARACTE HÉRÉDITAIRE CHEZ LE CHAT  
BENGAL**

**THESE**

Présentée à l'Université Claude Bernard Lyon 1  
(Médecine – Pharmacie)

Et soutenue publiquement le 19 juin 2025  
Pour obtenir le titre de Docteur Vétérinaire

Par

GROSPERRIN Clélia



## Liste des enseignants du Campus vétérinaire de Lyon (07/11/2024)

|     |                     |               |                                          |
|-----|---------------------|---------------|------------------------------------------|
| Mme | ABITBOL             | Marie         | Professeur                               |
| M.  | ALVES-DE-OLIVEIRA   | Laurent       | Maître de conférences                    |
| Mme | ARCANGIOLI          | Marie-Anne    | Professeur                               |
| Mme | AYRAL               | Florence      | Maître de conférences                    |
| Mme | BECKER              | Claire        | Professeur                               |
| Mme | BELLUCO             | Sara          | Maître de conférences                    |
| Mme | BENAMOU-SMITH       | Agnès         | Maître de conférences                    |
| M.  | BENOIT              | Etienne       | Professeur                               |
| M.  | BERNY               | Philippe      | Professeur                               |
| Mme | BLONDEL             | Margaux       | Maître de conférences                    |
| M.  | BOURGOIN            | Gilles        | Maître de conférences                    |
| Mme | BRASSARD            | Colline       | Maître de conférences (stagiaire)        |
| M.  | BRUTO               | Maxime        | Maître de conférences                    |
| M.  | BRUYERE             | Pierre        | Maître de conférences                    |
| M.  | BUFF                | Samuel        | Professeur                               |
| M.  | BURONFOSSE          | Thierry       | Professeur                               |
| M.  | CACHON              | Thibaut       | Maître de conférences                    |
| M.  | CADORÉ              | Jean-Luc      | Professeur                               |
| Mme | CALLAIT-CARDINAL    | Marie-Pierre  | Professeur                               |
| Mme | CANNON              | Leah          | Maître de conférences (stagiaire)        |
| M.  | CHABANNE            | Luc           | Professeur                               |
| Mme | CHALVET-MONFRAY     | Karine        | Professeur                               |
| M.  | CHANOIT             | Guillaume     | Professeur                               |
| M.  | CHETOT              | Thomas        | Maître de conférences                    |
| Mme | DE BOYER DES ROCHES | Alice         | Professeur                               |
| Mme | DELINEPPE-MULLER    | Marie-Laure   | Professeur                               |
| Mme | DJELOUADJI          | Zorée         | Professeur                               |
| Mme | ESCRIOU             | Catherine     | Maître de conférences                    |
| M.  | FRIKHA              | Mohamed-Ridha | Maître de conférences                    |
| M.  | GALIA               | Wessam        | Maître de conférences                    |
| M.  | GILLET              | Benoit        | Maître de conférences                    |
| Mme | GILLOT-FROMONT      | Emmanuelle    | Professeur                               |
| M.  | GONTHIER            | Alain         | Maître de conférences                    |
| Mme | GREZEL              | Delphine      | Maître de conférences                    |
| Mme | HUGONNARD           | Marine        | Maître de conférences                    |
| Mme | JEANNIN             | Anne          | Inspecteur en santé publique vétérinaire |
| Mme | JOSSON-SCHRAMME     | Anne          | Chargée d'enseignement contractuelle     |
| M.  | JUNOT               | Stéphane      | Professeur                               |
| M.  | KODJO               | Angeli        | Professeur                               |
| Mme | KRAFFT              | Emilie        | Maître de conférences                    |
| Mme | LAABERKI            | Maria-Halima  | Professeur                               |
| Mme | LAMBERT             | Véronique     | Maître de conférences                    |
| Mme | LE GRAND            | Dominique     | Professeur                               |
| Mme | LEBLOND             | Agnès         | Professeur                               |
| Mme | LEDoux              | Dorothée      | Maître de conférences                    |
| M.  | LEFEBVRE            | Sébastien     | Maître de conférences                    |
| Mme | LEFRANC-POHL        | Anne-Cécile   | Maître de conférences                    |
| M.  | LEGROS              | Vincent       | Maître de conférences                    |
| M.  | LEPAGE              | Olivier       | Professeur                               |
| Mme | LOUZIER             | Vanessa       | Professeur                               |
| M.  | LURIER              | Thibaut       | Maître de conférences                    |
| M.  | MAGNIN              | Mathieu       | Maître de conférences                    |
| M.  | MARCHAL             | Thierry       | Professeur                               |
| Mme | MOSCA               | Marion        | Maître de conférences                    |
| M.  | MOUNIER             | Luc           | Professeur                               |
| Mme | PEROZ               | Carole        | Maître de conférences                    |
| M.  | PIN                 | Didier        | Professeur                               |
| Mme | PONCE               | Frédérique    | Professeur                               |
| Mme | PORTIER             | Karine        | Professeur                               |
| Mme | POUZOT-NEVORET      | Céline        | Professeur                               |
| Mme | PROUILLAC           | Caroline      | Professeur                               |
| M.  | RACHED              | Antoine       | Maître de conférences                    |
| Mme | REMY                | Denise        | Professeur                               |
| Mme | RENE MARTELLET      | Magalie       | Maître de conférences                    |
| M.  | ROGER               | Thierry       | Professeur                               |
| M.  | SAWAYA              | Serge         | Maître de conférences                    |
| M.  | SCHRAMME            | Michael       | Professeur                               |
| Mme | SERGEANTET          | Delphine      | Professeur                               |
| Mme | STORCK              | Fanny         | Professeur                               |
| M.  | TORTEREAU           | Antonin       | Maître de conférences                    |
| Mme | VICTONI             | Tatiana       | Maître de conférences                    |
| M.  | ZENNER              | Lionel        | Professeur                               |



## **Remerciements au jury**

**A Monsieur le Professeur Jean-Luc CADORE,**

*De VetAgro Sup, campus vétérinaire de Lyon,*

Pour m'avoir fait l'honneur d'accepter la présidence du jury de ma thèse,

Mes hommages respectueux.

**A Madame la Professeure Marie ABITBOL,**

*De VetAgro Sup, campus vétérinaire de Lyon,*

Pour m'avoir proposé ce projet passionnant, puis encadré ce travail avec bienveillance,  
rigueur, patience

Pour votre aide si précieuse

Mes remerciements les plus sincères.

**A Madame la Docteure Véronique LAMBERT**

*De VetAgro Sup, campus vétérinaire de Lyon,*

Pour avoir accepté de prendre part au jury de ma thèse

Mes sincères remerciements.





## Table des matières

|                                                                            |    |
|----------------------------------------------------------------------------|----|
| Liste des annexes.....                                                     | 11 |
| Liste des figures.....                                                     | 13 |
| Liste des tableaux .....                                                   | 15 |
| Liste des abréviations .....                                               | 17 |
| Introduction .....                                                         | 19 |
| Partie 1.....                                                              | 21 |
| Étude bibliographique .....                                                | 21 |
| I.    Le chat Bengal.....                                                  | 21 |
| 1.    Standard de race .....                                               | 21 |
| 2.    Robes .....                                                          | 22 |
| 3.    Historique de la race.....                                           | 25 |
| II.   L'œil, organe sensoriel.....                                         | 27 |
| 1.   Embryologie générale du globe oculaire .....                          | 27 |
| 2.   Cristallin .....                                                      | 29 |
| a.   Embryologie du cristallin .....                                       | 29 |
| b.   Anatomie et physiologie du cristallin.....                            | 31 |
| 3.   Tunique fibreuse externe : sclère – cornée .....                      | 34 |
| a.   Embryologie de la tunique fibreuse externe .....                      | 34 |
| b.   La cornée et les trois couches de l'œil .....                         | 36 |
| 4.   L'uvée : iris – corps ciliaires – choroïde .....                      | 36 |
| a.   Embryologie de l'uvée .....                                           | 36 |
| b.   Physiologie de l'uvée .....                                           | 37 |
| 5.   Tunique nerveuse interne : rétine .....                               | 37 |
| a.   Embryologie de la rétine .....                                        | 37 |
| b.   Physiologie de la rétine .....                                        | 38 |
| III.  Cataractes et autres anomalies oculaires chez le Bengal.....         | 40 |
| 1.   Les cataractes : définition générale .....                            | 40 |
| 2.   Classification des cataractes chez le chat .....                      | 41 |
| a.   Age de survenue de la cataracte .....                                 | 41 |
| b.   Localisation .....                                                    | 41 |
| c.   Evolution .....                                                       | 43 |
| d.   Etiologie .....                                                       | 43 |
| e.   Cas des cataractes congénitales isolées .....                         | 45 |
| 3.   État des lieux des connaissances sur les cataractes héréditaires..... | 46 |
| a.   Les cataractes chez l'Homme .....                                     | 46 |

|                                                                                              |                                                                                                                        |    |
|----------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| b.                                                                                           | Les cataractes héréditaires chez le chien .....                                                                        | 46 |
| c.                                                                                           | Les cataractes héréditaires chez le chat .....                                                                         | 47 |
| 4.                                                                                           | Les affections oculaires héréditaires chez le Bengal .....                                                             | 49 |
| a.                                                                                           | Affections oculaires autres que les cataractes .....                                                                   | 49 |
| b.                                                                                           | Une probable cataracte héréditaire chez le Bengal en France .....                                                      | 51 |
|                                                                                              | D'après (Bourguet et al. 2018).....                                                                                    | 51 |
| c.                                                                                           | Une probable cataracte héréditaire chez le Bengal en Pologne.....                                                      | 55 |
|                                                                                              | D'après (Kucharczyk et al. 2020). .....                                                                                | 55 |
| IV.                                                                                          | Méthodes actuelles d'analyse du génome félin .....                                                                     | 59 |
| 1.                                                                                           | Variations du génome.....                                                                                              | 59 |
| 2.                                                                                           | Particularités du génome de référence félin .....                                                                      | 59 |
| 3.                                                                                           | Différentes approches pour la recherche de mutations.....                                                              | 60 |
| a.                                                                                           | L'approche gène candidat.....                                                                                          | 60 |
| b.                                                                                           | Le séquençage de génome entier .....                                                                                   | 61 |
| c.                                                                                           | L'étude d'association.....                                                                                             | 62 |
| d.                                                                                           | Cartographie d'homozygotie .....                                                                                       | 64 |
| Partie 2.....                                                                                |                                                                                                                        | 67 |
| Étude expérimentale : Étude génétique d'une cataracte héréditaire chez des chats Bengal..... |                                                                                                                        | 67 |
| I.                                                                                           | Matériel et méthodes .....                                                                                             | 69 |
| 1.                                                                                           | Animaux .....                                                                                                          | 69 |
| a.                                                                                           | Chats.....                                                                                                             | 69 |
| b.                                                                                           | Méthode de recrutement .....                                                                                           | 69 |
| c.                                                                                           | Critères d'inclusion .....                                                                                             | 69 |
| d.                                                                                           | Fiche de prélèvement, consentement et éthique .....                                                                    | 69 |
| 2.                                                                                           | Phénotypage .....                                                                                                      | 69 |
| 3.                                                                                           | Extractions des ADN.....                                                                                               | 70 |
| a.                                                                                           | Extraction de l'ADN à partir d'un échantillon sanguin .....                                                            | 70 |
| b.                                                                                           | Extraction de l'ADN à partir des brossettes buccales .....                                                             | 70 |
| c.                                                                                           | Concentration des ADN .....                                                                                            | 70 |
| 4.                                                                                           | Génotypage sur puce .....                                                                                              | 70 |
| 5.                                                                                           | Séquençage de génome entier .....                                                                                      | 71 |
| 6.                                                                                           | Filtrage des variants issus du séquençage.....                                                                         | 71 |
| 7.                                                                                           | Analyses statistiques des génotypes .....                                                                              | 71 |
| II.                                                                                          | Résultats .....                                                                                                        | 72 |
| 1.                                                                                           | Résultats de l'approche gène candidat, suite au séquençage entier d'un génome de chat Bengal atteint de cataracte..... | 72 |
| 2.                                                                                           | Résultat de l'étude d'association pangénomique.....                                                                    | 74 |

|                                                       |    |
|-------------------------------------------------------|----|
| 3. Résultat de la cartographie d'homozygotie .....    | 78 |
| 4. Raffinement de la cartographie d'homozygotie ..... | 79 |
| III. Discussion .....                                 | 82 |
| Conclusion.....                                       | 89 |
| Bibliographie.....                                    | 91 |
| Annexes .....                                         | 95 |



# LISTE DES ANNEXES

|                                                  |    |
|--------------------------------------------------|----|
| Annexe 1 : Standard LOOF de la race Bengal ..... | 96 |
|--------------------------------------------------|----|



# Liste des figures

|                                                                                                                                      |    |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Figure 1 : Bengal brown spotted tabby.....                                                                                           | 21 |
| Figure 2 : Variations de pelage dites « Snow » chez le Bengal.....                                                                   | 22 |
| Figure 3 : Bengal silver .....                                                                                                       | 23 |
| Figure 4 : Bengal mélanistique.....                                                                                                  | 23 |
| Figure 5 : Bengal charcoal.....                                                                                                      | 24 |
| Figure 6 : Patrons et couleurs de robe chez le Bengal.....                                                                           | 25 |
| Figure 7 : Historique des croisements à l'origine de la race Bengal .....                                                            | 26 |
| Figure 8 : Coupe transversale des vésicules optiques s'invaginant à partir du prosencéphale.....                                     | 27 |
| Figure 9 : Coupe schématique transversale du prosencéphale à travers les vésicules optiques en formation .....                       | 28 |
| Figure 10 : Coupe schématique longitudinale de cupule optique en formation .....                                                     | 28 |
| Figure 11 : Formation des vésicules cristalliniennes.....                                                                            | 29 |
| Figure 12 : Coupe transversale schématique de la vésicule cristallinienne invaginée, en place dans la cupule optique .....           | 30 |
| Figure 13 : Différenciation des cellules au sein du cristallin .....                                                                 | 31 |
| Figure 14 : Mécanisme d'accommodation chez un œil de primate .....                                                                   | 32 |
| Figure 15 : Région équatoriale d'un cristallin de chat, coloration hématoxyline-éosine (x200).....                                   | 33 |
| Figure 16 : Lignes de suture en Y .....                                                                                              | 34 |
| Figure 17 : Coupe schématique de la cornée et de la chambre antérieure.....                                                          | 35 |
| Figure 18 : Les trois couches principales constituant l'œil .....                                                                    | 36 |
| Figure 19 : Anatomie interne d'un œil de chat.....                                                                                   | 39 |
| Figure 20 : Schéma de la localisation des cataractes dans le cristallin.....                                                         | 41 |
| Figure 21 : Cataracte nucléaire.....                                                                                                 | 42 |
| Figure 22 : Cataracte nucléaire et péri-nucléaire.....                                                                               | 42 |
| Figure 23 : Cataracte traumatique .....                                                                                              | 43 |
| Figure 24 : Cataracte secondaire à une kérato-uvéite.....                                                                            | 44 |
| Figure 25 : Cataracte secondaire à une hypocalcémie.....                                                                             | 44 |
| Figure 26 : Cataracte mature héréditaire chez un Staffordshire Bull Terrier .....                                                    | 47 |
| Figure 27 : Cataracte nucléaire postérieure chez un chat Bleu Russe .....                                                            | 48 |
| Figure 28 : Pedigree de chats Bleu Russe ayant subi un examen ophtalmologique.....                                                   | 48 |
| Figure 29 : Examen du fond d'œil et histologie rétinienne chez des Bengal atteints d'atrophie progressive de la rétine précoce ..... | 50 |
| Figure 30 : Manhattan-plot de l'étude d'association de l'atrophie progressive de la rétine chez le Bengal.....                       | 51 |
| Figure 31 : Cataracte nucléaire focale chez un chat Bengal.....                                                                      | 52 |
| Figure 32 : Cataracte polaire postérieure chez un chat Bengal .....                                                                  | 52 |

|                                                                                                                 |    |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Figure 33 : Pedigree d'une des familles de la première population française étudiée .....                       | 53 |
| Figure 34 : Arbre généalogique des onze chats de la seconde population française étudiée .....                  | 53 |
| Figure 35 : Cataracte nucléaire focale chez un chat Bengal français .....                                       | 54 |
| Figure 36 : Cataracte péri-nucléaire et nucléaire postérieure chez un chat Bengal français .....                | 55 |
| Figure 37 : Pedigree du premier Bengal polonais ayant été examiné .....                                         | 56 |
| Figure 38 : Cataracte nucléaire focale chez un chat Bengal polonais .....                                       | 57 |
| Figure 39 : Cataracte nucléaire totale chez un chat Bengal polonais .....                                       | 57 |
| Figure 40 : Cataracte focale localisée au niveau des lignes de suture antérieures chez un Bengal polonais ..... | 58 |
| Figure 41 : Manhattan plot de l'étude d'association pour le "Pink eye" chez le chat .....                       | 63 |
| Figure 42 : Cartographie d'homozygotie pour la myasthénie congénitale féline .....                              | 65 |
| Figure 43 : Manhattan-plot de l'étude d'association pangénomique réalisée sans modèle.....                      | 74 |
| Figure 44 : Pedigree de quatre chats Bengal génotypés ayant des relations de parenté .....                      | 80 |

# LISTE DES TABLEAUX

|                                                                                                                                                            |    |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Tableau I : Variants candidats à fort impact obtenus après filtrages successifs des données de séquençage du génome d'un Bengal atteint de cataracte ..... | 73 |
| Tableau II : 30 premiers SNP de l'étude d'association pangénomique.....                                                                                    | 75 |
| Tableau III : Résultats de l'étude d'association pangénomique, marqueurs compatibles avec une transmission autosomique récessive.....                      | 77 |
| Tableau IV : Extrait de l'étude d'homozygotie du panel de 18 chats Bengal, pour le chromosome C279                                                         |    |
| Tableau V : Extrait de l'étude d'homozygotie de trois chats Bengal atteints apparentés et neuf indemnes, pour le chromosome F2.....                        | 81 |



# LISTE DES ABREVIATIONS

APR : Atrophie progressive de la rétine

SNP : *Single Nucleotide Polymorphism*

ASO : *Allele Specific Oligoprobe*

RFLP : *Restriction Fragment Length Polymorphism*

SSR : *Simple Sequence Repeat*

PCR : *Polymerase Chain Reaction*

HSF4 : *Heat Shock Transcription Factor 4*

KIF3B : *Kinesin Family Member 3B*

PKD1 : *Polycystin 1, Transient Receptor Potential Channel Interacting*

CEP290 : *Centrosomal Protein 290*

FIGN : *Fidgetin*

CRYAA : *Crystallin Alpha A*

CRYAB : *Crystallin Alpha B*



# INTRODUCTION

Les chats de race Bengal sont issus d'un croisement entre des chats-léopards d'Asie (*Prionailurus bengalensis*) et des chats domestiques (*Felis catus*), ayant eu lieu à partir de 1963. En 2023, le Bengal était la quatrième race de chats la plus populaire de France, ayant fait l'objet de 5 077 pedigrees délivrés par le LOOF, derrière les chats Maine Coon qui en représentaient 25 837, puis les Sacrés de Birmanie et les Ragdoll. Les Bengal semblent de plus en plus populaires dans les foyers français, notamment grâce à leur singularité de robe. Cependant, leur émergence récente à partir de faibles effectifs et la forte pression de sélection associée au développement de la race a favorisé la consanguinité et ainsi l'émergence de mutations pouvant être associées à des phénotypes plus ou moins délétères.

Deux affections oculaires héréditaires ont été documentées à ce jour chez le Bengal : l'atrophie progressive de la rétine (APR) qui avait été étudiée au préalable chez d'autres races comme l'Abyssin (Narfström et al., 2009) puis a été découverte plus tardivement, sous une présentation clinique différente, chez le Bengal (Ofri et al., 2015). La seconde affection, plus récemment caractérisée, est une forme de cataracte héréditaire étudiée dans des effectifs distincts de France et de Pologne (Bourguet et al., 2018 ; Kucharczyk et al., 2020). La transmission a été supposée autosomique récessive, sans pouvoir exclure une transmission polygénique.

L'identification de la mutation causale permettrait de déterminer le mode de transmission exact, de dépister les individus reproducteurs et d'éviter la naissance de chatons prédisposés.

L'objectif de cette thèse était d'identifier des variants génétiques candidats pouvant être à l'origine de la cataracte héréditaire du Bengal. Dans une première partie bibliographique, nous avons présenté les standards et les origines de la race Bengal, puis nous avons détaillé l'embryogénèse et la physiologie de l'œil et de ses constituants. Ensuite, nous avons présenté les cataractes ainsi que leur étiologie et leur classification, et les connaissances actuelles concernant les cataractes héréditaires dans les espèces humaine, canine et féline. Nous avons également présenté l'autre affection oculaire documentée chez le Bengal : l'atrophie progressive de la rétine. Enfin, nous avons détaillé les méthodes d'analyse du génome chez le chat : le séquençage de génome entier, l'étude d'association ainsi que la cartographie d'homozygotie.

Dans la seconde partie consacrée à notre travail de recherche, nous avons présenté notre travail expérimental portant sur la séquence d'un génome entier de chat Bengal atteint de cataracte et la cartographie pangénomique que nous avons menée sur une cohorte de chats Bengal indemnes et atteints de cataracte, afin de rechercher des variants génomiques candidats pour la cataracte.

# PARTIE 1

## ÉTUDE BIBLIOGRAPHIQUE

### I. Le chat Bengal

#### 1. Standard de race

Le Bengal est un chat possédant des caractéristiques physiques le différenciant d'un chat domestique : il s'agit essentiellement de sa robe, typique. Morphologiquement il est décrit comme possédant un nez large et fort avec un cuir renflé, des oreilles arrondies, des pommettes hautes, un nez concave ou droit (Figure 1). La présence de bajoues est tolérée chez les mâles. Il est de taille moyenne, présentant un profil élancé et athlétique. Du point de vue de son comportement, il est décrit comme curieux, confiant et amical. En France, pour les chats inscrits au LOOF (Livre Officiel des Origines Félines), le seul mariage autorisé dans la race est celui d'un Bengal avec un Bengal (LOOF, 2024). Le standard LOOF du Bengal est présenté en Annexe 1.



**Figure 1 : Bengal brown spotted tabby**

Les spots sont des tâches circulaires de plusieurs centimètres, unicolores et sombres. Le contraste avec la couleur de fond doit être marqué. Il s'agit d'un des deux motifs du patron spotted tabby chez le Bengal. Photo : <https://loof.asso.fr>.

## 2. Robes

Les deux couleurs de base autorisées d'après le standard de race, en France, sont le noir et le bleu. Les divisions sont le solide (uni), le tabby, le silver, le smoke et le charcoal. Pour ces différentes divisions, les motifs autorisés pour le patron tabby sont spotted ou marble. Les rosettes et les spots sont les deux types de taches admis dans le type spotted. Les rosettes sont des tâches plus ou moins rondes, fermées ou non, qui comprennent au moins deux couleurs différentes. Pour chaque type de taches, le contraste avec la couleur de fond doit être marqué. Au niveau de la tête, les marbrures du patron tabby sont très marquées également. Pour le patron marble, un contraste entre les marbrures et la couleur de fond est également demandé, tout comme le marquage sur la tête. Les marbrures doivent être présentes dans le sens longitudinal. Pour tous les patrons, le ventre doit impérativement présenter des taches. Les taches blanches ne sont pas admises (LOOF, 2024).

Les patrons point, sépia et mink sont gouvernés par le locus *C* (*colour*) où se trouve le gène *TYR* (tyrosinase) (Lyons et al., 2005 ; Schmidt-Küntzel et al, 2005). Trois allèles ont été répertoriés chez le Bengal :  $c^s$  (*colourpoint*),  $c^b$  (*sépia*) et  $C^+$  (allèle *sauvage*, sans contraste). Ces patrons sont communément appelés respectivement « Snow Lynx », « Snow Sepia » et « Snow Mink » chez le Bengal. Un génotype  $c^s c^s$  se traduit par une robe « Snow Lynx », le génotype  $c^b c^b$  par une robe « Snow Sepia » et l'hétérozygote  $c^b c^s$  par « Snow Mink » (Figure 2).



**Figure 2 : Variations de pelage dites « Snow » chez le Bengal**

De haut en bas : chat Seal tabby colourpoint dit « Snow lynx », chat seal tabby sépia dit « Snow Sepia », et chat seal tabby mink dit « Snow mink ». Modifié d'après (Jaccard, 2017).

La modification silver est sous le contrôle d'un allèle dominant inhibant la production des pigments phéomélaniques dans les poils (Figure 3). Cet allèle inhibe aussi la production de pigment à la base des poils chez les chats unis : modification appelée smoke chez les chats unis (Menotti-Raymond et al., 2009).



**Figure 3 : Bengal silver**

Chat black silver tabby. Les tons orangés de la robe sont effacés par la présence de l'allèle *Silver*. Modifié d'après (Jaccard, 2017).

La division solide (unie) est également appelée « mélanistique » chez le Bengal (Figure 4). Elle est gouvernée par le locus *A* (*Agouti*) qui comporte différents allèles dont des allèles  $A^+$  dominants gouvernant le tabby (= agouti) et un allèle *a* gouvernant l'uni. Les chats *a/a* sont unis, avec souvent la présence de « marquages fantômes ». L'allèle *a* est récessif par rapport à l'allèle  $A^+$  (Eizirik et al., 2003). En France, les chats unis sont autorisés en tant que supports d'élevage mais n'ont pas accès aux championnats officiels (LOOF, 2024).



**Figure 4 : Bengal mélanistique**

Le Bengal mélanistique (ici noir) possède un marquage fantôme. Modifié d'après (Jaccard, 2017).

Le charcoal est une autre division acceptée chez le Bengal, qui correspond à la présence d'un masque sombre au visage, les yeux cerclés de blanc, et une zone très sombre en région dorsale, qui s'atténue lorsque les chatons grandissent (Figure 5). Les rosettes ou les spots sont très sombres (Gershony et al., 2014).



**Figure 5 : Bengal charcoal**

Le Bengal charcoal (ici Brown Charcoal) possède un masque noir, des rosettes au centre très sombre, et une zone sombre en région dorsale. Modifié d'après (Jaccard, 2017).

La diversité des patrons et couleurs de la robe chez le Bengal est présentée dans la figure 6.



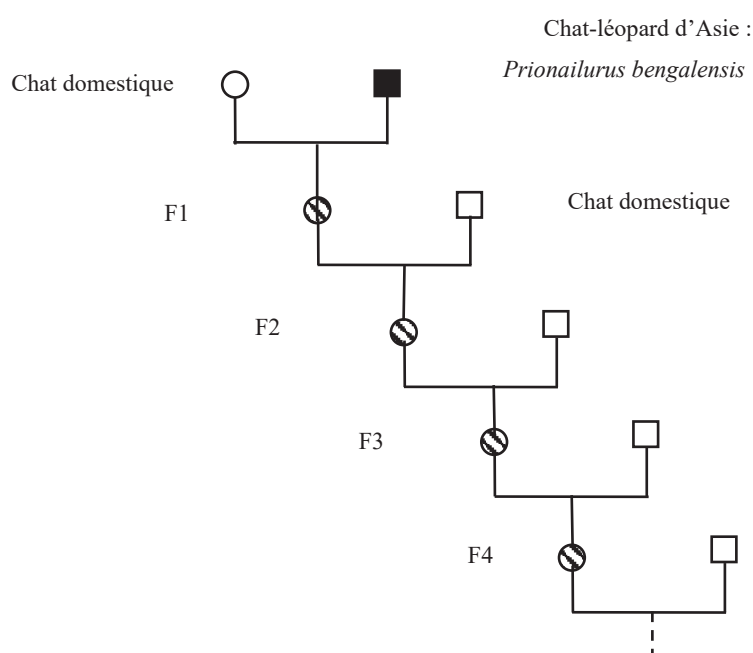
**Figure 6 : Patrons et couleurs de robe chez le Bengal**

1 : Brown spotted (rosetted) tabby. 2 : Brown marbled tabby. 3 : Seal spotted (rosetted) tabby mink. 4 : Seal marbled tabby mink. 5 : Brown spotted tabby. 6 : Brown marbled tabby. 7 : Black silver spotted (rosetted) tabby. 8 : Black silver marbled tabby. 9 : Seal silver marbled tabby point. 10 : Seal spotted (rosetted) tabby point. Modifié d'après (Jaccard, 2017).

### 3. Historique de la race

Le Bengal est un chat provenant d'un croisement originel de chat domestique avec un chat-léopard d'Asie, *Prionailurus bengalensis*. Le chat-léopard d'Asie est un chat de taille moyenne, pesant de 3 à 7 kg. Il possède des taches noires sur l'ensemble du corps, et une queue annelée. Il vit majoritairement dans les forêts d'Asie du Sud et du Sud-Est. (Sicuro et Oliveira, 2015).

Le premier croisement a été effectué par Jean S. Mill en 1963, donnant naissance à un hybride F1. Les croisements successifs des hybrides avec des chats domestiques, essentiellement de race Burmese, Abyssin et Mau égyptien, ont abouti à des hybride F5 qui croisés entre eux ont donné naissance à une race de chats domestiques, reconnue comme telle (Figure 7). La race a été reconnue officiellement pour la première fois en 1985, date de la première exposition féline à laquelle un Bengal a pu participer en tant que chat de race. En France, notons que seuls les chats des générations F5 et plus ont le droit de participer aux compétitions du LOOF (LOOF, 2024).



**Figure 7 : Historique des croisements à l'origine de la race Bengal**

L'hybridation de chat-léopard d'Asie, *Prionailurus bengalensis*, et de *Felis catus* a eu lieu pour la première fois en 1963. Les cercles représentent les femelles, les carrés représentent les mâles. Une couleur blanche représente un chat domestique, une couleur noire représente *Prionailurus bengalensis*. Des rayures représentent les hybrides. L'hybride F1 ainsi créé ainsi que sa descendance ont été successivement croisés avec des chats domestiques, de race Burmese, Mau égyptien et Abyssin. Seuls les chats des générations F5 et suivantes sont considérés comme des chats domestiques Bengal.

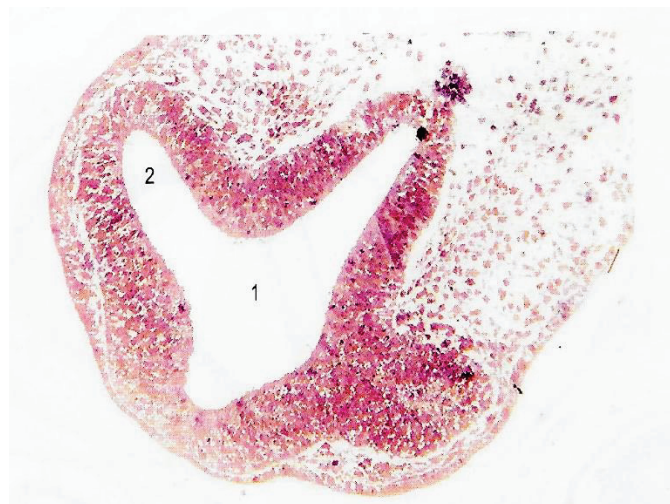
## II. L'œil, organe sensoriel

### 1. Embryologie générale du globe oculaire

Il a été montré que le développement embryonnaire pouvait être scindé en trois phases successives : l'embryogenèse, l'organogenèse et la différenciation. Pour rappel, trois feuillets cellulaires majeurs ont été distingués au cours de l'embryogenèse, chacun donnant naissance par la suite à des sous-types cellulaires précis : l'ectoderme, le mésoderme, et l'endoderme. L'ectoderme se différencie en neurectoderme et en ectoderme de surface. Le mésoderme donne naissance à une grande diversité de cellules mésenchymateuses. L'endoderme est le feuillet viscéral d'où proviennent les organes du tube digestif et des glandes digestives, ainsi que les voies respiratoires (Sinowatz, 2009).

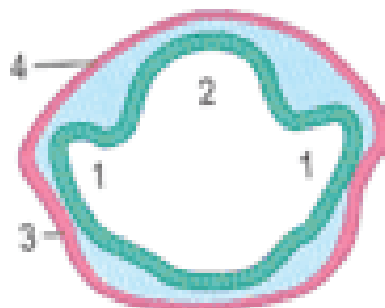
Il a été montré que l'œil était issu de trois sources embryonnaires différentes : le neurectoderme du cerveau antérieur, l'ectoderme de surface de la tête, et le mésenchyme présent originellement au niveau des crêtes neurales.

Au niveau céphalique, le neurectoderme se repliait et commençait à former le tube neural, formant des diverticules précurseurs des futurs hémisphères cérébraux. Dans la partie antérieure de la plaque neurale, les vésicules optiques primitives, issues d'évaginations du neurectoderme, s'élargissaient (Figures 8 et 9). Elles croissaient en direction de l'ectoderme de surface (Sinowatz, 2009).



**Figure 8 : Coupe transversale des vésicules optiques s'invaginant à partir du prosencéphale**

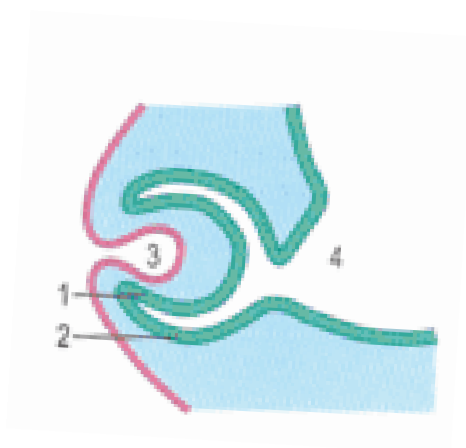
Embryon de cochon de 6 mm vu au microscope optique. Les vésicules optiques s'invaginent à partir du prosencéphale. 1 : Prosencéphale. 2 : Vésicule optique. D'après (Sinowatz, 2009).



**Figure 9 : Coupe schématique transversale du prosencéphale à travers les vésicules optiques en formation**

Les vésicules optiques s'invaginent à partir du prosencéphale. **1** : Vésicules optiques. **2** : Prosencéphale. **3** : Future plaque cristallinienne. **4** : Ectoderme. D'après (Sinowatz, 2009).

Il a été montré que la croissance latérale des vésicules optiques primitives était accompagnée par un afflux de cellules mésenchymateuses. A la face proximale de la vésicule optique, s'opérait une striction au niveau du point d'attache avec le diencéphale formant la tige optique. Celle-ci s'allongeait et s'accroissait au cours de la morphogenèse de la vésicule optique. Les vésicules optiques subissaient ensuite une invagination et des phénomènes de repliement aboutissant à des cupules optiques, possédant deux couches, interne et externe (Figure 10).



**Figure 10 : Coupe schématique longitudinale de cupule optique en formation**

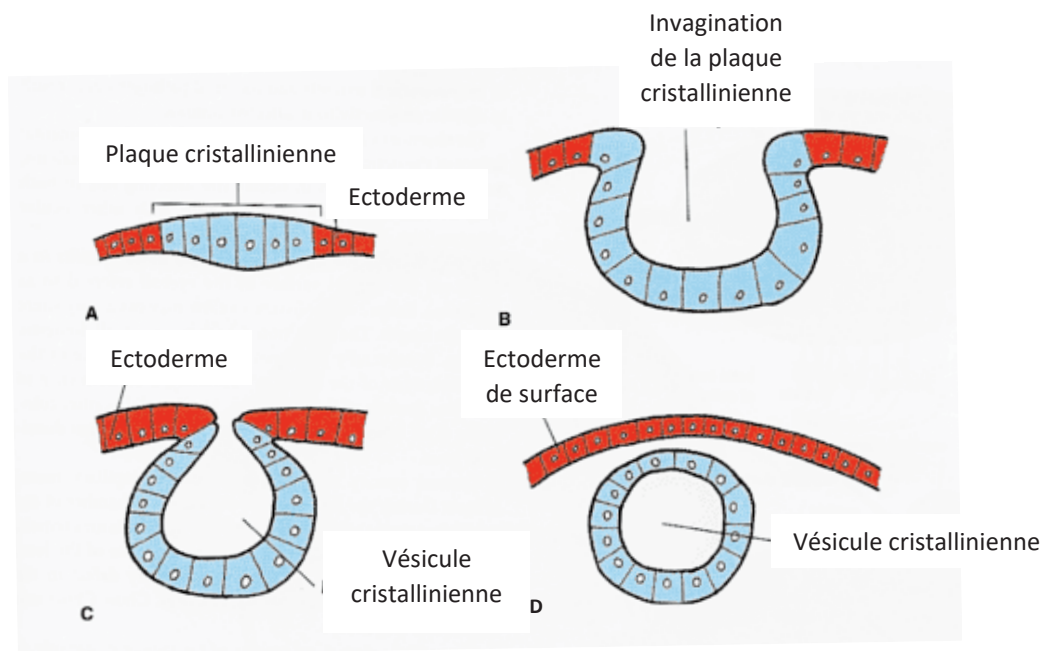
L'ectoderme de surface s'invagine en direction des cupules optiques. **1** : Couche interne de la cupule optique. **2** : Couche externe de la cupule optique. **3** : Placode cristallinienne. **4** : Diencéphale. D'après (Sinowatz, 2009).

Le rapprochement entre l'ectoderme de surface et le neurectoderme à ce niveau engendrait l'épaississement du neurectoderme dans cette zone, formant alors le disque rétinien. De même, au niveau de l'ectoderme de surface, les signaux émis par le neurectoderme induisaient alors la formation de la plaque cristallinienne : ainsi débutait la différenciation cellulaire des futures structures constituant l'œil (Sinowatz, 2009).

## 2. Cristallin

### a. Embryologie du cristallin

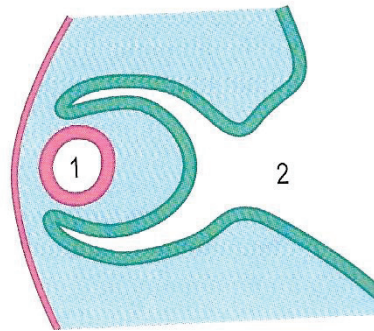
La zone de rapprochement entre l'ectoderme de surface et de la couche externe de la cupule optique correspond à la plaque cristallinienne. Sous l'influence de signaux émis par le neurectoderme de la cupule optique, il a été montré que la plaque cristallinienne s'épaississait et s'invaginait en direction de celle-ci, jusqu'à s'individualiser totalement de l'ectoderme de surface (Figure 11). Une vésicule creuse se formait alors : la vésicule cristallinienne (McGeady et al., 2017).



**Figure 11 : Formation des vésicules cristalliniennes**

**A** : La plaque cristallinienne s'épaissit suite aux signaux reçus du neurectoderme. **B** : Invagination de la plaque cristallinienne en direction des cupules optiques. **C** : Striction à la base de l'invagination de la plaque cristallinienne. **D** : Individualisation de la vésicule cristallinienne. Modifié d'après (McGeady et al., 2017).

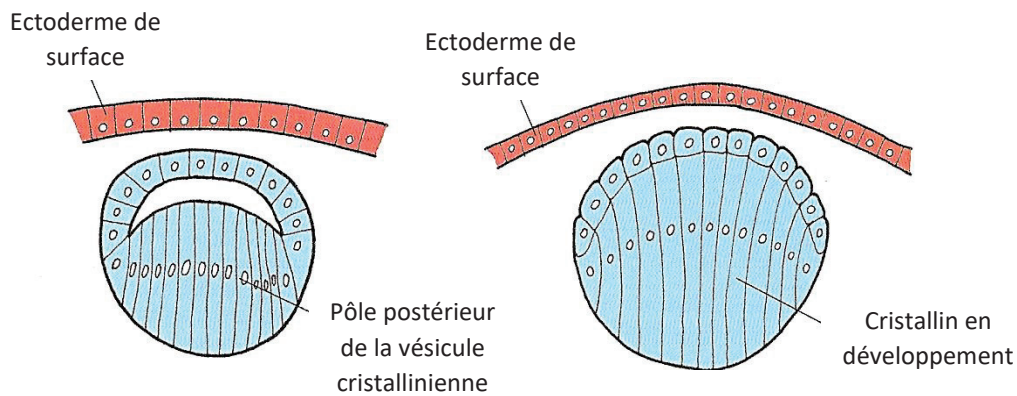
Après leur formation, les vésicules cristalliniennes étaient positionnées au contact des cupules optiques (Figure 12, Sinowatz, 2009).



**Figure 12 : Coupe transversale schématisée de la vésicule cristallinienne invaginée, en place dans la cupule optique**

La plaque cristallinienne (1) est totalement invaginée et forme une vésicule en contact avec la cupule optique (2). D'après (Sinowatz, 2009).

Il a été mis en évidence qu'après la formation de la vésicule cristallinienne, les cellules épithéliales contenues dans sa partie postérieure croissaient et s'allongeaient en direction du pôle antérieur. Elles subissaient une forme d'apoptose non complète, ce qui leur faisait perdre leurs organites et leur organisation structurale de base : l'architecture intracellulaire était totalement modifiée, et faisait place à des cellules composées majoritairement d'un cytosol de protéines cristallines translucides. Ces modifications ayant lieu dans un premier temps uniquement dans le pôle postérieur de la vésicule cristallinienne entraînaient la formation d'un « noyau » au sein du cristallin (Figure 13). La différenciation des cellules cristalliniennes se faisait par la suite de manière concentrique autour de ce noyau (McGeady et al., 2017).



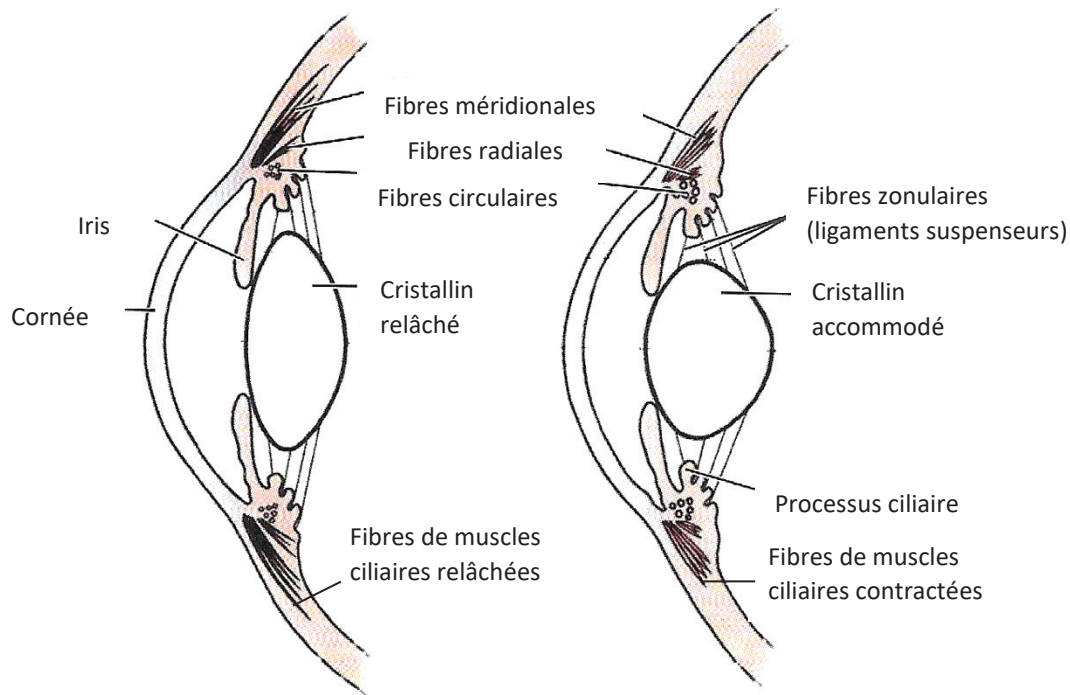
**Figure 13 : Différenciation des cellules au sein du cristallin**

Différenciation des cellules de la vésicule cristallinienne. Modifié d'après (McGeady et al., 2017).

### ***b. Anatomie et physiologie du cristallin***

Il a été mis en évidence que chez le chat, le volume relatif du cristallin par rapport à l'ensemble du globe oculaire était de  $1/10^e$  (Clerc, 2005). Il mesurait de 12 à 13 mm de diamètre, avec une dimension axiale de huit à 10,4 mm. Ces proportions étaient plus importantes que chez les autres mammifères domestiques.

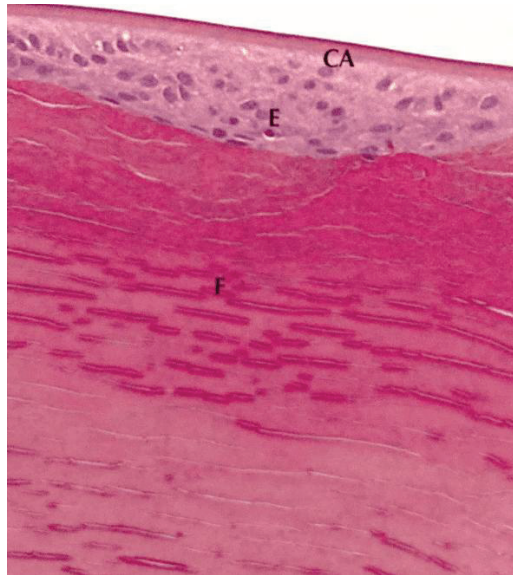
Il a été montré que le cristallin était une structure avasculaire, constituée d'une capsule, d'un épithélium antérieur et de fibres cristalliniennes. La capsule était relativement déformable et transparente, constituée de fibrilles de collagène de type quatre. La capsule antérieure était très épaisse, la partie postérieure plus mince (Maggs et al., 2017). Il a été mis en évidence que le rôle du cristallin était de concentrer les rayons lumineux sur la rétine : cela impliquait donc une totale transparence et un processus d'accommodation (Figure 14). L'accommodation se faisait par les mouvements de contraction ou relaxation du muscle ciliaire, ce qui permettait un aplatissement relatif du cristallin (Maggs et al., 2017).



**Figure 14 : Mécanisme d'accommodation chez un œil de primate**

La relaxation du muscle ciliaire augmente la tension dans les zonules du cristallin, qui permettent l'accommodation sur des objets distants. A l'inverse, la contraction du muscle ciliaire réduit la tension des fibres zonulaires, ce qui permet au cristallin de garder sa forme sphérique. Modifié d'après (Maggs et al., 2017).

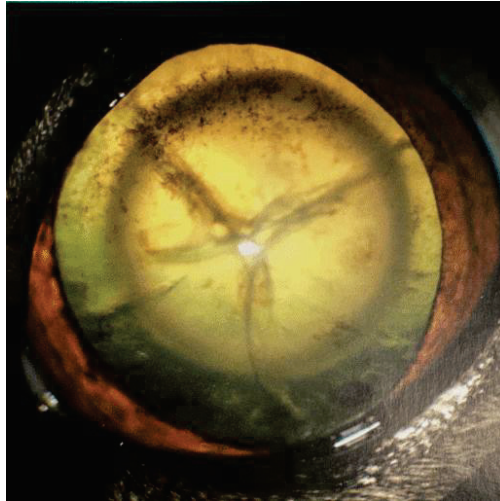
Il a été mis en évidence que chez le chat, l'élasticité de la capsule limitait le mécanisme d'accommodation, ce qui était compensé par le phénomène de translation antéro-postérieure du cristallin. On a montré que les muscles ciliaires du chat étaient plus riches en fibres longitudinales qu'en fibres circulaires, ce qui permettait un déplacement antéro-postérieur du cristallin, et ainsi l'accommodation jusqu'à deux dioptries. L'épithélium était formé de cellules cuboïdes qui se multipliaient par mitose et croissaient près de l'équateur, devenant ensuite des fibres cristalliniennes. Ces fibres cristalliniennes avaient perdu leurs réticulums endoplasmiques et leurs noyaux au cours du développement, ce qui permettait une relative déshydratation et le maintien de la transparence (Figure 15, Chaudieu et Bouhanna, 2018).



**Figure 15 : Région équatoriale d'un cristallin de chat, coloration hématoxyline-éosine (x200)**

Sous la capsule, les cellules épithéliales cuboïdes se multiplient par mitose, s'allongent, perdent leur réticulum endoplasmique et leur noyau et deviennent des fibres cristalliniennes. **CA** = capsule antérieure, **E** = cellules épithéliales cuboïdes, **F** = fibres corticales interdigitées. D'après (Chaudieu et Bouhanna, 2018).

Il a été montré que les fibres s'allongeaient en direction des pôles antérieur et postérieur, et s'arrêtaient au contact des fibres issues de leur pôle opposé, ce qui aboutissait à une réunion de ces fibres dans une géométrie de « Y ». Ces lignes de suture peuvent être visibles chez certains sujets dans le cas de cataractes (Figure 16, Chaudieu et Bouhanna, 2018).



**Figure 16 : Lignes de suture en Y**

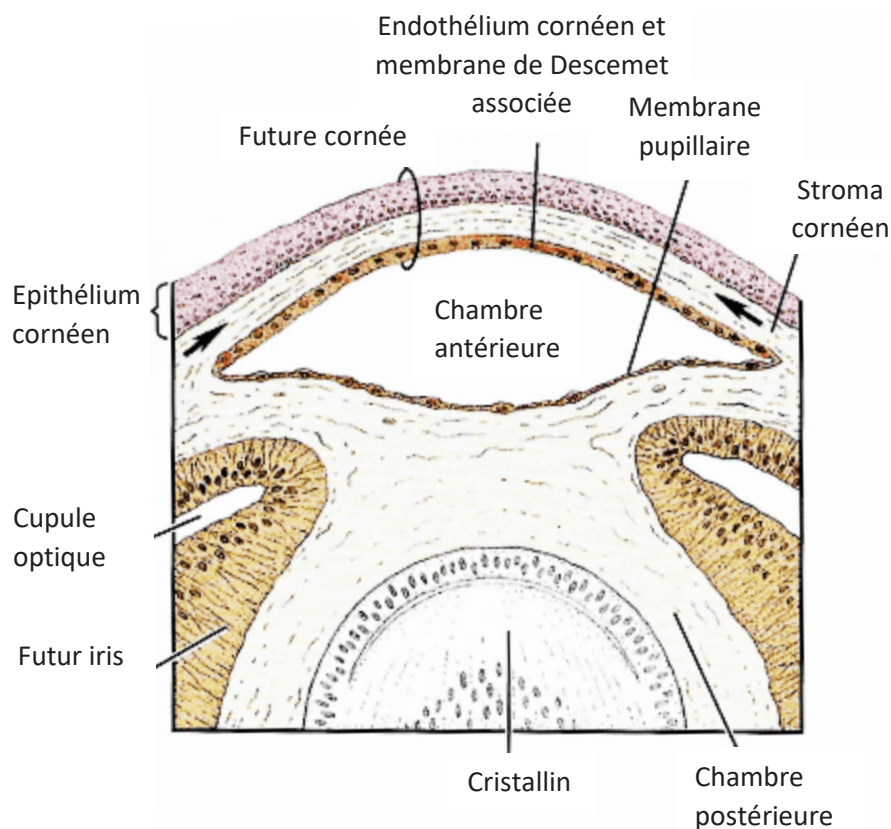
Cataracte corticale chez un chat européen, secondaire à une uvéite antérieure. Les lignes de suture en Y sont visibles. On peut également observer de nombreuses tâches de pigments iriens dans la capsule antérieure. D'après (Chaudieu et Bouhanna, 2018).

### **3. Tunique fibreuse externe : sclère – cornée**

#### ***a. Embryologie de la tunique fibreuse externe***

Il a été mis en évidence qu'après l'invagination de la vésicule cristallinienne, l'ectoderme de surface se refermait et formait le futur épithélium cornéen, constitué de plusieurs couches cellulaires organisées en strates. Le mésenchyme originaire de la crête neurale formait, dans sa couche la plus externe, la membrane sclérotique, blanche et constituée de collagène très dense, en continuité avec la dure-mère. Les cellules mésenchymateuses dérivées de la crête neurale migraient autour de la cupule optique et investissaient l'espace entre l'ectoderme de surface et la surface antérieure du cristallin. Les premières cellules à coloniser cet endroit aboutissaient à l'endothélium cornéen, constitué d'une unique couche cellulaire. Une seconde vague des cellules mésenchymateuses s'intercalait entre l'épithélium cornéen et l'endothélium cornéen, et formait ainsi le stroma cornéen devenant ensuite pluristratifié. La cornée était scindée en trois constituants : l'épithélium dérivé de l'ectoderme de surface, le stroma primitif dérivé des cellules mésenchymateuses des crêtes neurales, et l'endothélium cornéen dérivé de ces mêmes cellules. Les cellules de l'endothélium cornéen synthétisaient de grandes quantités d'acide hyaluronique sécrété dans le stroma primitif. L'acide hyaluronique permettait d'attirer de l'eau, ce qui provoquait le gonflement des cellules du stroma primitif.

Les cellules mésenchymateuses résiduelles devenaient ensuite des fibroblastes, ce qui permettait l'établissement du stroma secondaire, par la synthèse de protocollagène. Cette seconde phase aboutissait à la formation de différentes couches, de l'extérieur vers l'intérieur : la membrane de Bowman qui constituait la lame basale de l'épithélium cornéen, et la membrane de Descemet qui était la membrane basale de l'endothélium cornéen. La cornée recevait des contingents d'axones sensoriels provenant du ganglion trigéminal (Figure 17, Maggs et al., 2017).

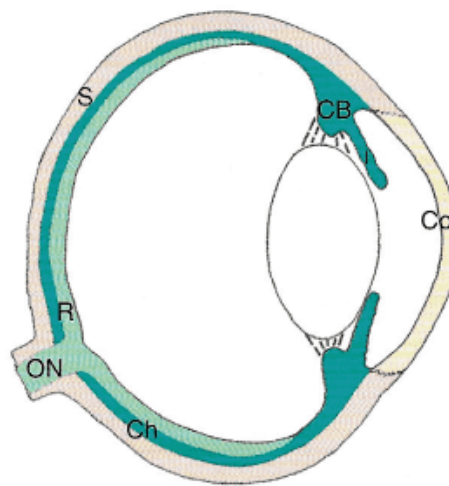


**Figure 17 : Coupe schématique de la cornée et de la chambre antérieure**

La cornée est scindée en trois parties : l'épithélium ornée, le stroma et l'endothélium associé à sa membrane basale, la membrane de Descemet. Modifié d'après (Maggs et al., 2017).

### ***b. La cornée et les trois couches de l'œil***

Il a été montré que la cornée était constituée d'un épithélium pluristratifié, comportant de six à huit couches cellulaires ; un stroma cornéen épais, une membrane basale très résistante et un endothélium unistratifié. Les possibilités de régénération de l'endothélium en cas de lésions étaient très réduites dans l'espèce féline. Trois couches ont été distinguées dans l'œil : la cornée et la sclère formaient la couche fibreuse externe. L'uvée formait la couche vasculaire intermédiaire (voir paragraphe 4 suivant). La rétine et le nerf optique (voir paragraphe 5 suivant) formaient la couche neurectodermique ou interne (Figure 18, Maggs et al., 2017).



**Figure 18 : Les trois couches principales constituant l'œil**

La cornée et la sclère formaient la couche fibreuse externe (beige et rose pâle). L'uvée formait la couche vasculaire intermédiaire (vert foncé). La rétine et le nerf optique formaient la couche neurectodermique ou interne (vert pâle). **CB** : Corps ciliaires. **CH** : Choroïde. **Co** : Cornée. **ON** : Nerf optique. **R** : Rétine. **S** : Sclère. D'après (Maggs et al., 2017).

## **4. L'uvée : iris – corps ciliaires – choroïde**

### ***a. Embryologie de l'uvée***

Les cellules mésenchymateuses dérivées de la crête neurale, après avoir formé l'endothélium et le stroma cornéen, étaient ensuite précurseurs de l'iris, l'angle irido-cornéen et la choroïde. Ce mésenchyme formait alors plusieurs couches autour des cupules optiques, sous l'influence de signaux chimiques émanant de l'épithélium pigmentaire rétinien : la couche la plus interne formait la membrane choroïde, très vascularisée et pigmentée, tandis que la couche externe formait la sclère (Sinowatz, 2009).

### ***b. Physiologie de l'uvée***

L'uvée désigne un complexe vasculaire de l'œil. On en a distingué deux parties : l'uvée antérieure qui comprenait l'iris et les corps ciliaires, et l'uvée postérieure qui comprenait la membrane choroïde. Elle jouait un rôle métabolique pour les divers constituants de l'œil.

Il a été montré que la membrane choroïde présentait une organisation stratifiée, avec des vaisseaux de plus petit diamètre en face interne, et des vaisseaux de taille plus importante pour les couches périphériques. Elle permettait l'homéostasie de la rétine pigmentaire, et des constituants de l'uvée postérieure.

On a montré que les corps ciliaires étaient constitués de différentes zones : un épithélium ciliaire, des muscles ciliaires, et ses zones de production et sécrétion de l'humeur aqueuse.

Enfin, l'iris était constituée de muscles lisses du sphincter de la pupille, et de muscles striés dilatateurs de la pupille. Une des spécificités de l'iris du chat était la présence de deux faisceaux de fibres musculaires qui se croisaient en haut et en bas de la pupille, ce qui permettait une contraction latérale, et ainsi une fermeture presque complète de la pupille (Maggs et al., 2017). L'iris était associé à du tissu conjonctif renfermant de nombreux mélanocytes à l'origine de la coloration iridienne, le plus souvent de couleur claire. La pigmentation de l'iris avait lieu de la périphérie vers le centre, et avait également lieu après la naissance (Sinowatz, 2009).

## **5. Tunique nerveuse interne : rétine**

### ***a. Embryologie de la rétine***

Il a mis en évidence que la couche la plus interne de la cupule optique formait la partie nerveuse de la rétine, formée de trois couches de neurones ayant une différenciation centrifuge, tandis que la partie la plus externe formait la partie pigmentée de celle-ci : l'épithélium pigmentaire rétinien.

L'épithélium pigmentaire rétinien, était initialement pseudo-stratifié avec des cellules ciliées. Au cours du développement, les cils disparaissaient, les cellules devenaient hexagonales et acquéraient des mélanosomes qui séquestraient la mélanine dans le cytoplasme. A ce stade, l'épithélium s'organisait en épithélium cubique simple.

Les axones des cellules ganglionnaires de la rétine neurale progressaient vers la tige optique en s'allongeant vers le cerveau : ils formaient ainsi par la suite le nerf optique. Le neurectoderme extérieur de la tige optique se différenciait en cellules gliales entourant le nerf optique. Des cellules mésenchymateuses dérivées des cellules des crêtes neurales contribuaient également à la formation de tissu conjonctif et méningé du nerf optique.

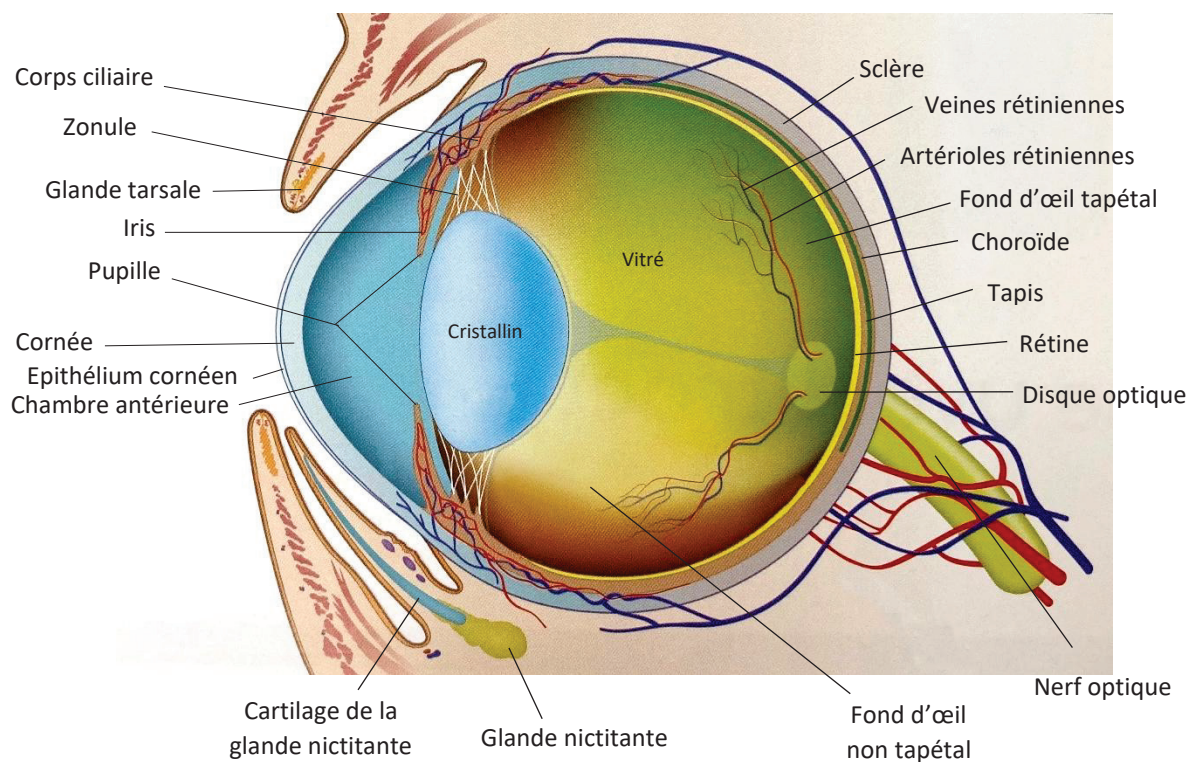
Les cellules de la rétine neurale se divisaient et se différenciaient activement, du centre vers la périphérie. Six types cellulaires étaient regroupés au sein de la rétine neurale : leur différenciation respective permettait une grande structuration physio-anatomique. Des macrophages tissulaires, la microglie, colonisaient également la rétine via les systèmes vasculaires rétinien et sous-rétinien (McGeady et al., 2017).

### ***b. Physiologie de la rétine***

Il a été montré que la rétine était constituée de deux types de récepteurs visuels : les bâtonnets et les cônes. Chez le chat, dont la vision est particulièrement adaptée à la vie nocturne, on a observé une richesse relative des bâtonnets par rapport aux cônes : on a estimé la présence au total de 204 millions de bâtonnets et trois millions de cônes (Clerc, 2005). La densité en bâtonnets de la rétine était de 460 000/mm<sup>2</sup> pour le chat tandis qu'elle était de 160 000/mm<sup>2</sup> chez l'Homme.

Les cellules réceptrices, les bâtonnets ou les cônes, étaient reliés à des cellules bipolaires, elles-mêmes reliées à des cellules ganglionnaires convergeant vers la papille du nerf optique. Les informations étaient transmises aux voies nerveuses supérieures qui permettaient le traitement de l'information visuelle (Chaudieu et Bouhanna, 2018).

En résumé, les différentes structures constituant un œil de chat sont résumées dans la figure 19.



**Figure 19 : Anatomie interne d'un œil de chat**

Anatomie interne d'un œil de chat. Modifié d'après (Mitchell, 2015).

### **III. Cataractes et autres anomalies oculaires chez le Bengal**

#### **1. Les cataractes : définition générale**

Une cataracte a été définie comme une perte de transparence du cristallin. Les cataractes ont été classées par âge d'apparition chez le sujet atteint, par la localisation de l'opacification, par stade évolutif et par étiologie.

Physiologiquement, il a été montré que la transparence du cristallin était permise par l'absence de vascularisation ou de pigmentation de celui-ci, par le maintien de la déshydratation de son contenu et par sa faible cellularité. De plus, les fibres cristalliniennes perdaient au cours de leur genèse leurs organites et leurs noyaux, et étaient organisées de manière régulière. Les protéines cristalliniennes alpha, beta et gamma-cristallines étaient solubles. Les pompes Na-K ATP-dépendantes entre l'humeur aqueuse et le cristallin permettaient de maintenir une déshydratation relative du cristallin, à 66 % d'eau (Chaudieu et Bouhanna, 2018).

Il a été mis en évidence que le glucose diffusait passivement dans le cristallin, ce qui permettait par une glycolyse anaérobie la formation d'énergie nécessaire à la synthèse protéique anaérobie des protéines cristalliniennes. Cependant, en cas d'hyperglycémie, la voie métabolique utilisée était la voie de l'aldose-réductase, ce qui aboutissait à l'accumulation de sorbitol dans le cristallin et ainsi à une cataracte diabétique. Il a été montré que celle-ci était cependant très rare dans l'espèce féline (Mitchell, 2015).

Au cours du vieillissement, on a montré que la proportion de cristallines alpha et beta « légères » augmentait, celle de cristallines beta « lourdes » et gamma diminuait. De plus, l'activité de protéinases se mettait en place : cela contribuait à l'évolution de cataractes séniles (Gelatt, 2014).

Enfin, l'activité anti-oxydante de l'acide ascorbique et du glutathion dans le cristallin permettaient de préserver la solubilité des protéines cristallines et ainsi maintenir l'homéostasie du cristallin.

Ainsi, tout élément pouvant interférer avec les mécanismes d'homéostasie cités précédemment était susceptible d'engendrer une cataracte, dont les caractéristiques variaient en fonction de son étiologie. Notons enfin que des défauts d'embryogénèse du cristallin lui-même ou de structures connexes comme l'uvée antérieure ou le vitré pouvaient également se traduire par des cataractes congénitales (Chaudieu et Cassagnes, 2009).

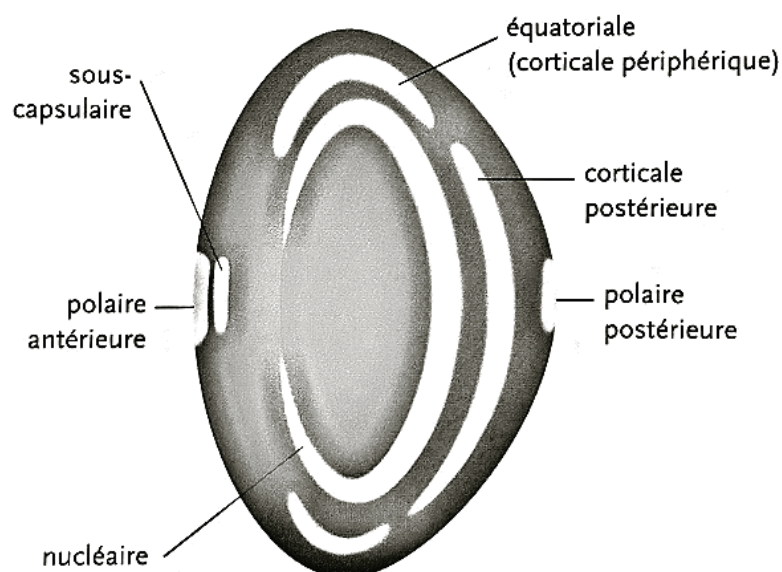
## 2. Classification des cataractes chez le chat

### *a. Age de survenue de la cataracte*

Les cataractes ont tout d'abord été classées par l'âge d'apparition chez le sujet atteint. On distingue les cataractes congénitales, présentes dès la naissance, des cataractes juvéniles dont la survenue est précoce dès les premiers mois de vie. Mais les cataractes peuvent survenir à tout âge, selon leur cause : des cataractes chez des adultes et cataractes séniles ont également été décrites (Guyonnet et al., 2019).

### *b. Localisation*

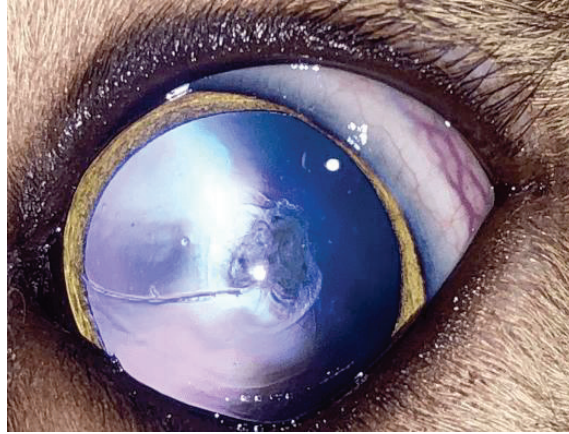
Les cataractes ont été décrites selon leur localisation au sein du cristallin. On distingue les cataractes capsulaires, sous-capsulaires et nucléaires selon leur profondeur dans le cristallin. Pour les cataractes capsulaires, la localisation est décrite selon le pôle d'apparition de l'opacité : antérieur ou postérieur. Les cataractes équatoriales sont des cataractes corticales périphériques (Figure 20). Les cataractes peuvent être unilatérales ou bilatérales (Chaudieu et Bouhanna, 2018).



**Figure 20 : Schéma de la localisation des cataractes dans le cristallin**

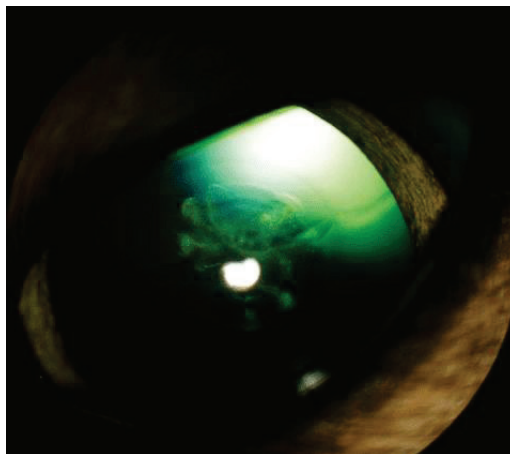
Vue latérale du cristallin. On recense six sous-types de cataractes selon leur localisation au sein du cristallin. On distingue les cataractes capsulaires polaires, sous-capsulaires, corticales et nucléaires, ainsi que les pôles antérieur, postérieur et équatorial. Modifié d'après (Chaudieu et Bouhanna, 2018).

La localisation des cataractes dépend de leur origine et de leur mode d'évolution. Chez le chat, différentes localisations ont été décrites (Figures 21 et 22). La localisation influe sur une potentielle gêne visuelle pour l'animal.



**Figure 21 : Cataracte nucléaire**

On observe ici une cataracte focale nucléaire sur un chat Bengal d'une population de chats atteints de cataracte suspectée héréditaire en Pologne. D'après (Kucharczyk et al., 2020).



**Figure 22 : Cataracte nucléaire et péri-nucléaire**

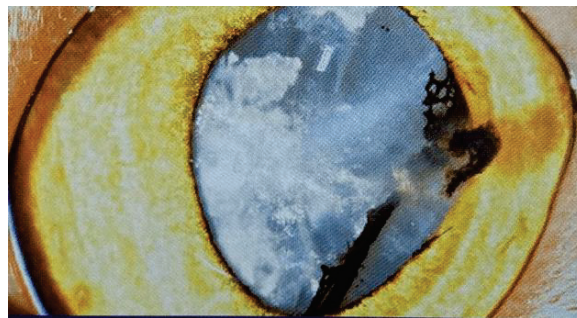
Sur ce chat de race Bengal d'une population française, on observe simultanément une cataracte nucléaire et péri-nucléaire. D'après (Bourguet et al., 2018).

### ***c. Evolution***

Les stades évolutifs des cataractes interviennent dans leur classification : cataracte débutante, immature, mature puis hyper-mature. Le premier stade évolutif décrit est la cataracte débutante, dont l'extension est inférieure à 15 % du tapis cristallinien. La vision est en générale sans altération. Un examen complet du fond d'œil est encore possible. Lorsqu'une cataracte devient immature, l'examen du fond d'œil devient limité, la vision s'altère, et la réflexion du tapis est perçue comme atténuée. Les sujets atteints de cataracte mature ont une vision absente, l'examen du fond d'œil est impossible et l'opacification atteint tout le volume cristallinien. Il a été montré que les cataractes hyper-matures étaient caractérisées par un cortex cristallinien partiellement liquéfié en périphérie, l'examen du fond d'œil pouvait redevenir possible et une vision pouvait être partiellement restaurée dans certains cas. Cependant, des lésions secondaires telles qu'un décollement rétinien ou un glaucome étaient susceptibles d'apparaître (Mitchell, 2015).

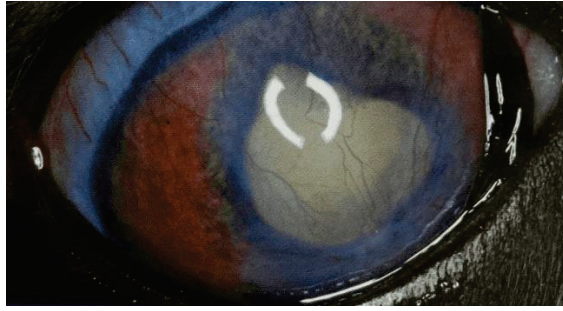
### ***d. Etiologie***

Dans l'espèce féline, les cataractes primaires ont peu été décrites. Les cataractes étaient majoritairement secondaires à d'autres affections comme dans le cas d'uvéites, de traumatismes (Figure 23 et 24), de glaucomes ou de luxations du cristallin (Guyonnet et al., 2019)



**Figure 23 : Cataracte traumatique**

Une griffure de chat a pénétré la cornée et perforé le cristallin. On observe ici une cataracte hyper-mature. D'après (Mitchell, 2015).



**Figure 24 : Cataracte secondaire à une kérato-uvéite**

Un épisode actif de kérato-uvéite a lieu, avec une congestion de l'épiscière, une vascularisation de la cornée, de la dyscorie et une cataracte mature secondaire à l'inflammation. D'après (Mitchell, 2015).

Des cataractes congénitales isolées (voir après) et des cataractes congénitales secondaires à d'autres malformations oculaires comme la microphakie ont également été décrites (Chaudieu et Cassagnes, 2009). Cependant, il a été montré que les cataractes chez le chat étaient majoritairement secondaires à d'autres facteurs. Notamment, les troubles métaboliques comme le diabète sucré ou une hypocalcémie pouvaient engendrer des cataractes, bien que cela resta cependant rare (Figure 25, Ketrington et Glaze, 2012).



**Figure 25 : Cataracte secondaire à une hypocalcémie**

Chez ce chat européen de deux ans, la faiblesse était le principal symptôme mais l'examen clinique a révélé la présence d'une cataracte bilatérale corticale antérieure et postérieure, caractéristique d'une hypocalcémie. D'après (Ketrington et Glaze, 2012).

De plus, il a été montré que des carences nutritionnelles en arginine ou en taurine pouvaient également occasionner une opacification du cristallin. Comme dans l'espèce humaine, les cataractes séniles se développaient progressivement au cours du vieillissement de l'animal. Les cataractes infectieuses étaient rares, des cas ont été rapportés après infection par *Encephalitozoon cuniculi* (Benz et al., 2011).

#### *e. Cas des cataractes congénitales isolées*

D'après (Guyonnet et al., 2019).

Une étude rétrospective publiée en 2019 s'est intéressée aux cas de cataracte féline en France. Des chats atteints de cataracte ont été présentés au service d'ophtalmologie de l'Ecole nationale vétérinaire d'Alfort entre janvier 2010 et juin 2017. Ils ont représenté 268 cas sur 2054 chats présentés dans ce service. Cela représentait 13 % des consultations d'ophtalmologie. Les cataractes secondaires aux uvéites étaient les plus présentes et représentaient 35,8 % des cas de cataractes. Les cataractes congénitales représentaient la deuxième cause de cataractes observées dans cet effectif, à raison de 15,7 % des cas de cataracte. Ces cataractes étaient bilatérales pour 59,5 % des cas. Aucune prédisposition de race n'a été démontrée sur cet effectif. Les chats Domestic shorthair (chats de maison sans race) étaient au nombre de 25 sur 42 individus, soit 59,5 % de l'effectif atteint de cataractes congénitales. Dans la sous-population d'individus présentés en consultation d'ophtalmologie, ils étaient 1579 individus sur 2054, soit 77 % de la population. Les Domestic shorthair étaient significativement moins présents dans le groupe atteint de cataracte congénitale ( $n = 25$ ) que dans l'effectif global ( $n = 1579$ ,  $p = 0,02$ ). L'âge médian des animaux atteints de ce sous-type de cataractes était de 0,8 ans (IC = [0,4-2,6]). Ces cataractes se traduisaient par une cécité totale pour 74,6 % des yeux atteints. Les opacifications observées étaient majoritairement nucléaires et corticales, simultanément sur un même cristallin.

Des cataractes congénitales isolées ont également été rapportées chez le Persan (Chaudieu, 2006), le Sacré de Birmanie et le British shorthair.

Enfin, certaines cataractes félines congénitales se sont révélées être héréditaires. Elles sont abordées dans les paragraphes 3 et 4 suivants.

### **3. État des lieux des connaissances sur les cataractes héréditaires**

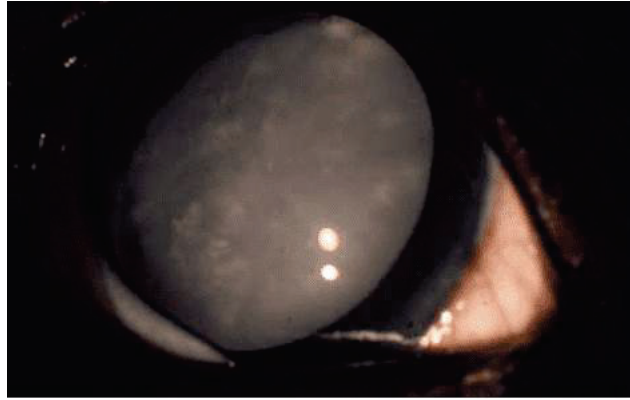
#### ***a. Les cataractes chez l'Homme***

Chez l'Homme, les cataractes sont principalement acquises et se développent au cours du vieillissement. Il a été publié qu'environ un Américain sur deux de plus de 80 ans présentait une cataracte ou avait déjà subi une chirurgie correctrice de celle-ci (Shiels, 2024).

Des cataractes héréditaires ont également été rapportées, étant associées ou non à d'autres anomalies oculaires ou systémiques. Les modes de transmission mis en évidence étaient variés : autosomique dominant, autosomique récessif ou transmission liée à l'X. Les gènes mis en cause régulaient la formation des protéines cristalliniennes, des protéines du cytosquelette, transmembranaires ou encore des facteurs de transcription. Une méta-analyse réalisée par l'Université de Washington a permis de recenser 450 gènes et loci humains impliqués dans la formation de cataractes dans 50 pays et sur six continents (Shiels, 2024).

#### ***b. Les cataractes héréditaires chez le chien***

Dans l'espèce canine, des cataractes congénitales ont également été rapportées. Une transmission héréditaire a été suspectée chez des races comme le Bichon frisé, le Caniche toy, le Cocker Spaniel américain (Gelatt, 2014). Pour les petites races, les cataractes primaires ont été rapportées tout d'abord chez le Schnauzer nain, avec une progression de vitesse variable pouvant mener à une cataracte totale bilatérale dès huit semaines d'âge. Chez le West Highland White Terrier, la cataracte semblait non progressive, et affectait les lignes de suture en « Y » du cortex postérieur. Pour ces deux races, la transmission était autosomique récessive. Chez le Cavalier King Charles, des cataractes congénitales nucléaires et corticales évoluant très rapidement ont été rapportées, cependant le mode de transmission n'a pas encore été mis en évidence (Gelatt, 2021). Chez les chiens de grande race comme le Berger Allemand, le Labrador retriever et le Golden retriever, ont été décrites des formes corticales postérieures d'opacification des lignes de suture, non évolutives, et des formes corticales postérieures plus larges et évoluant plus rapidement. Chez le Berger Allemand, le mode de transmission autosomique dominant a été mis en évidence (Gelatt, 2021). Au total, dans l'espèce canine, 195 races de chien semblent concernées par des cataractes héréditaires, dont 17 pour lesquelles le mode de transmission et/ou le gène a été mis en évidence (Gelatt, 2021). Chez le Boston Terrier, le Staffordshire Bull Terrier (Figure 26) et le Berger Australien, des mutations dans le gène *HSF4* (*Heat Shock Transcription Factor 4*) ont notamment été mises en évidence chez des chiens atteints de cataracte héréditaire (Mellersh et al., 2006).



**Figure 26 : Cataracte mature héréditaire chez un Staffordshire Bull Terrier**

Cataracte mature héréditaire due à une mutation de *HSF4* chez un Staffordshire Bull Terrier de 3,5 ans, observé après mydriase provoquée artificiellement. D'après (Mellersh et al., 2006).

### *c. Les cataractes héréditaires chez le chat*

D'après (Nygren et al., 2018).

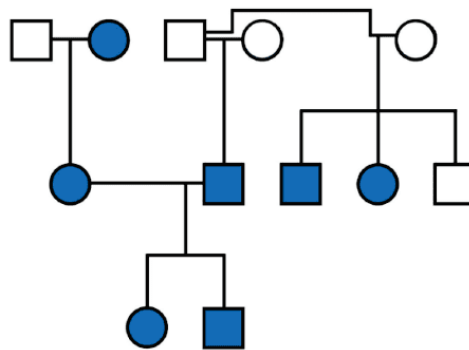
Des cataractes présumées héréditaires ont été étudiées chez des chats de race Bleu Russe, en Suède. Un effectif de 66 chats a été recruté par le biais des clubs de la race. Les chats présentés étaient âgés de trois mois à 14 ans. Les chats atteints de cataracte représentaient 33 % de l'effectif total. Pour la majorité des sujets ( $n = 16$ ), ces cataractes étaient localisées au niveau du noyau postérieur, ou dans le cortex postérieur, sous la forme d'opacifications triangulaires, en « Y » ou circulaires (Figure 27). Six individus présentaient des formes plus étendues de cataractes, associant une opacification du noyau entier et des opacifications dans le cortex antérieur ou postérieur. La totalité des cataractes observées était bilatérale. Certains individus porteurs de cataracte nucléaire et un chat porteur de cataracte plus étendue ont été ré-examinés entre un an et demi et trois ans après le premier examen, et aucune de ces cataractes n'a montré de signes de progression entre les deux examens ophtalmologiques.



**Figure 27 : Cataracte nucléaire postérieure chez un chat Bleu Russe**

Le sujet était atteint d'une cataracte située dans la partie postérieure du noyau. On observait une opacification en forme de « Y » surmontée d'une opacification circulaire périphérique. D'après (Nygren et al., 2018).

L'analyse du pedigree de douze chats inclus dans l'étude (Figure 28) a montré que le croisement de deux individus indemnes a pu à plusieurs reprises engendrer une descendance atteinte de cataracte. Des individus des deux sexes ont été affectés par ces cataractes indépendamment. Ce pedigree suggérait l'existence d'une transmission autosomique récessive, mais une transmission autosomique dominante à pénétrance incomplète n'a pas pu être exclue.



**Figure 28 : Pedigree de chats Bleu Russe ayant subi un examen ophtalmologique**

Pedigree de douze chats apparentés, diagnostiqués comme atteints (bleu) ou indemnes (blanc) de cataracte. Les carrés indiquent les mâles et les cercles indiquent les femelles. D'après (Nygren et al., 2018).

Les cataractes héréditaires du Bengal sont abordées dans le chapitre 4 suivant.

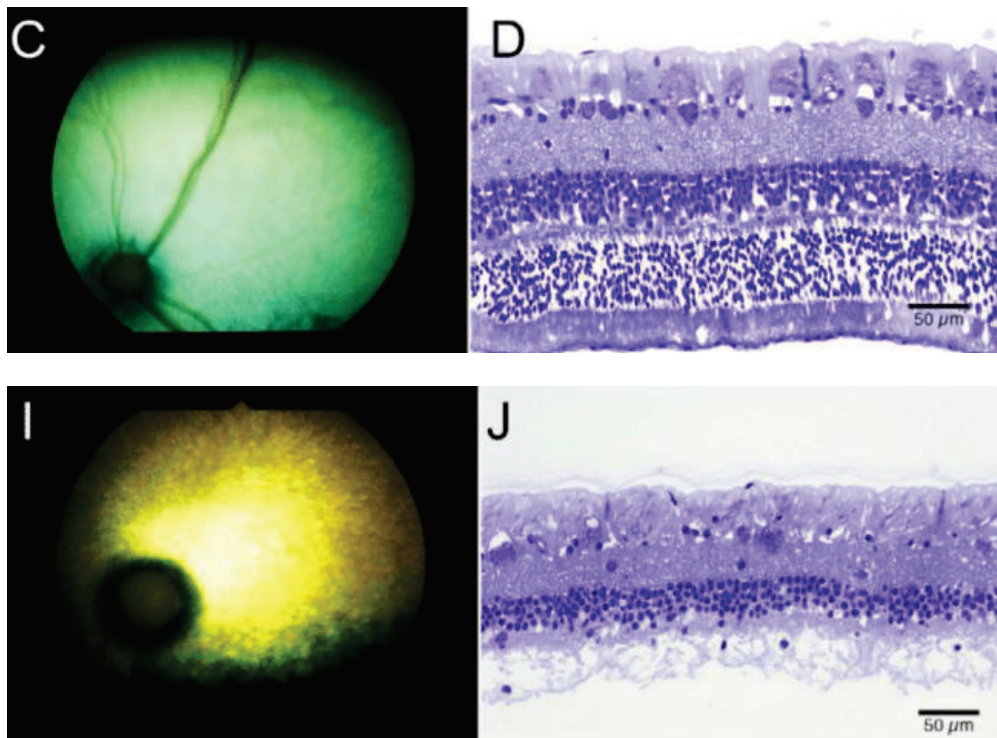
## 4. Les affections oculaires héréditaires chez le Bengal

### a. Affections oculaires autres que les cataractes

Dans la race Bengal, il a été décrit deux dégénérescence rétinienne héréditaire : deux atrophies progressives de la rétine (Chaudieu et Cassagnes, 2009). Dans la première forme, dès l'âge de cinq mois pour les cas les plus précoces (Narfström et al., 2009), les cellules photoréceptrices subissaient une désorganisation. Les bâtonnets les plus externes subissaient une dégénération progressive, jusqu'à l'apoptose. Les cônes étaient ensuite atteints. Les vaisseaux sanguins diminuaient de calibre jusqu'à totalement disparaître, ce qui aboutissait à une cécité à moyen ou long terme. L'atteinte était toujours bilatérale. L'origine héréditaire de cette atrophie rétinienne a été clairement établie chez l'Abyssin (Narfström et al., 2009). La mutation mise en cause est un SNP (*Single Nucleotide Polymorphism*) dans l'intron 50 du gène *CEP290* (*Centrosomal Protein 290*), aboutissant à la formation d'un codon stop prématuré. La transmission de cette mutation est autosomique récessive. La mutation de l'Abyssin a été retrouvée chez quelques chats Bengal (Menotti-Raymond et al., 2010). Une seconde atrophie de la rétine, beaucoup plus précoce, a été découverte chez le Bengal.

Des chats Bengal atteints et indemnes de la forme précoce d'atrophie de la rétine ont été utilisés pour créer une colonie expérimentale, afin de caractériser cette affection et son mode de transmission (Ofri et al., 2015). Le gène *CEP290* a été exclu des gènes candidats pour l'atrophie de la rétine précoce rapportée chez le Bengal. Les génomes des Bengal atteints fondateurs de la colonie ont été analysés et ces chats étaient porteurs de l'allèle sauvage de *CEP290*. Concernant les observations phénotypiques, le fond d'œil observé chez les individus atteints était très différent de celui observé classiquement chez un animal homozygote muté pour *CEP290*. Dans la forme classiquement observée chez les individus homozygotes mutés *CEP290*, l'apparence du fond d'œil était relativement normale jusqu'à ce que les individus atteignent l'âge d'un an et demi à deux ans. Chez le Bengal, les remodelages et signes de dégénérescence de la rétine périphérique étaient plus sévères et plus précoces, tandis que la partie plus centrale de la rétine n'était atteinte que dans les stades tardifs de la maladie. Les enregistrements d'électrorétinogrammes montraient chez les Bengal atteints une diminution de la fonctionnalité des bâtonnets dès sept semaines d'âge, et des cônes à partir de neuf semaines. Dès 26 semaines d'âge, seule une réponse minime des cônes était observable.

La perte de fonction de la rétine était alors précoce par rapport aux cas précédemment documentés dans d'autres races. En effet, l'analyse histologique de la rétine des Bengal atteints montrait une diminution du nombre de cellules photoréceptrices dès l'âge de huit semaines (Figure 29).

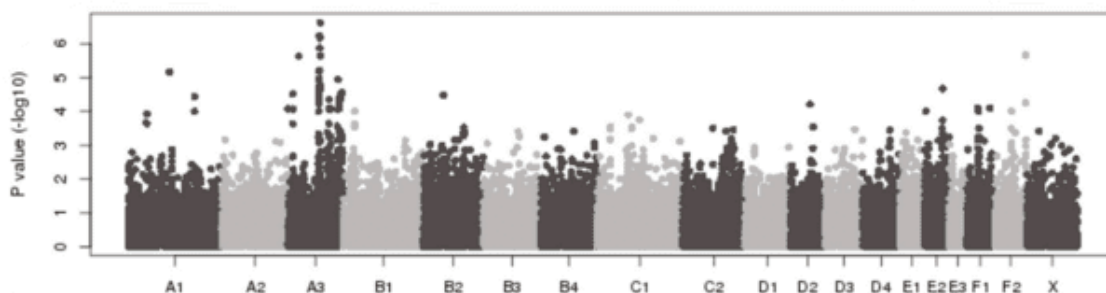


**Figure 29 : Examen du fond d'œil et histologie rétinienne chez des Bengal atteints d'atrophie progressive de la rétine précoce**

C,D : Aspect du fond d'œil et histologie de la rétine d'un individu atteint de huit semaines.

I, J : Aspect du fond d'œil et histologie de la rétine d'un individu atteint de 62 semaines. Les vaisseaux rétiniens ont été atrophiés, une hyper-réflexivité du tapis a été observée. A l'histologie, les cellules photoréceptrices ont totalement disparu. Modifié d'après (Ofri et al., 2015)

Par la suite, la recherche de la mutation en cause dans l'atrophie progressive de la rétine précoce du Bengal a confirmé qu'il ne s'agissait pas d'une mutation du gène *CEP290* mais d'une mutation siégeant dans le gène *KIF3B* (*Kinesin Family Member 3B*). Cette anomalie entraînait une anomalie de localisation et de transport de la rhodopsine, entraînant une perte progressive des cellules photoréceptrices chez les individus atteints dès huit semaines d'âge. Cette mutation a été découverte en 2020. Il a été mis en évidence qu'elle était autosomique récessive (Figure 30, Cogné et al., 2020).



**Figure 30 : Manhattan-plot de l'étude d'association de l'atrophie progressive de la rétine chez le Bengal**

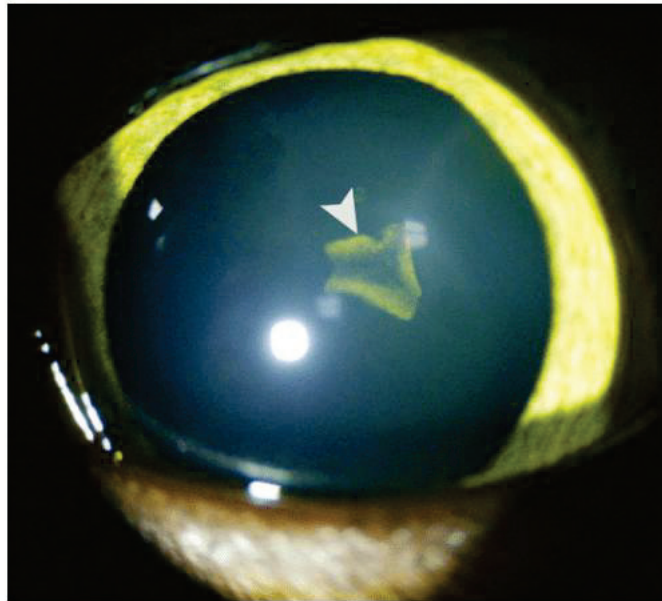
Diagramme de Manhattan de l'étude d'association pangénomique. Les graphiques représentent les valeurs de p-value corrigées (correction de Bonferroni) de chaque SNP inclus dans l'étude d'association incluant 44 chats atteints et 54 témoins. Une association suggestive avec le chromosome A3 a été détectée. Après séquençage de génome entier sur trois chats atteints, une mutation causale dans le gène KIF3B a été mise en évidence. Modifié d'après (Cogné et al., 2020).

### ***b. Une probable cataracte héréditaire chez le Bengal en France***

D'après (Bourguet et al., 2018).

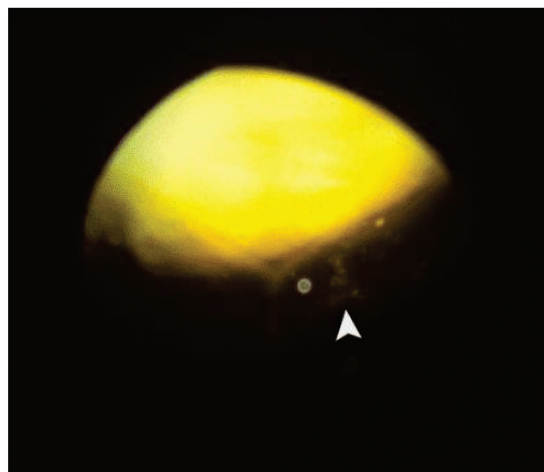
En 2018, une étude a été menée en France afin de documenter l'aspect clinique et d'estimer la prévalence des cataractes dans une population de chats Bengal. Deux populations ont été étudiées : une population de 51 chats Bengal présentés au service d'ophtalmologie de l'Ecole nationale vétérinaire d'Alfort entre octobre 2014 et novembre 2016 ; et une population de 12 chats Bengal référés par un vétérinaire d'Auvergne-Rhône-Alpes après diagnostic de cataracte (Briatta, 2016).

L'étude observationnelle a pu ainsi mettre en évidence la présence d'une cataracte chez 45% (23/51) des chats de la première population et bilatérale chez 74 % (17/23) des individus atteints. Les cataractes étaient nucléaires dans 64 % des cas. Les cataractes nucléaires étaient majoritairement focales et axiales au niveau des lignes de suture postérieures. Deux individus étaient porteurs simultanément d'une cataracte nucléaire focale (Figure 31) sur un œil et de cataracte nucléaire axiale sur l'autre œil. Les cataractes non nucléaires étaient pour la majorité postérieures polaires, situées le long des lignes de sutures postérieures (Figure 32). Aucun impact sur la vision n'a été mis en évidence. Les individus présentés dans cette étude étaient âgés de sept mois à 9,6 ans, avec un âge médian de deux ans. Aucune prédisposition de sexe, de robe ou d'âge n'a été mise en évidence.



**Figure 31 : Cataracte nucléaire focale chez un chat Bengal**

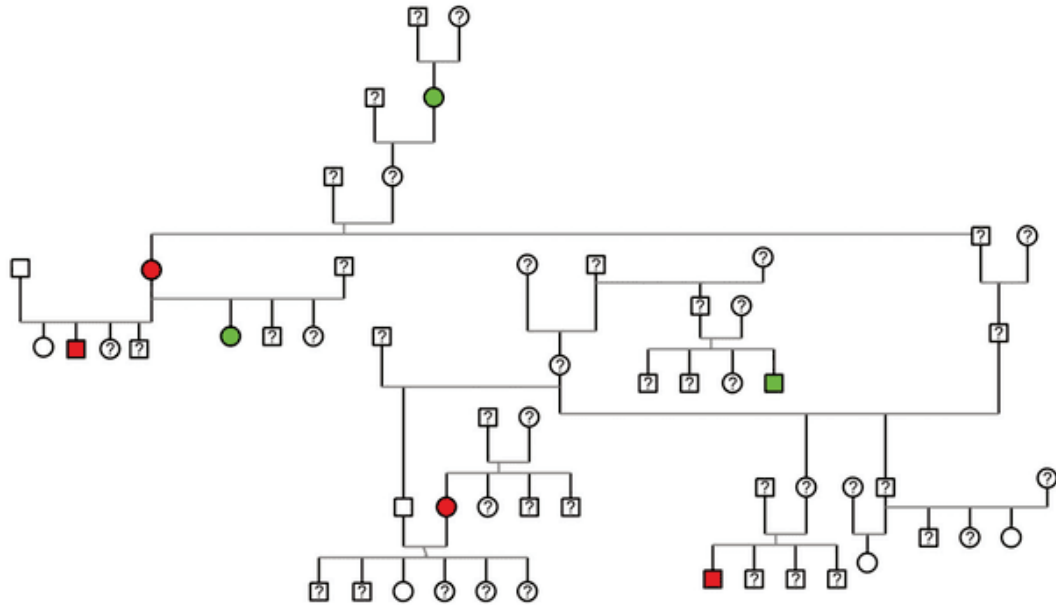
On observe une opacification du noyau cristallinien. L'individu atteint était atteint d'une cataracte nucléaire focale bilatérale. Modifié d'après (Bourguet et al., 2018).



**Figure 32 : Cataracte polaire postérieure chez un chat Bengal**

Cet individu était atteint d'une cataracte polaire postérieure bilatérale, caractérisée par des opacités le long de la ligne de suture en « Y » (flèche blanche). Modifié d'après (Bourguet et al., 2018)

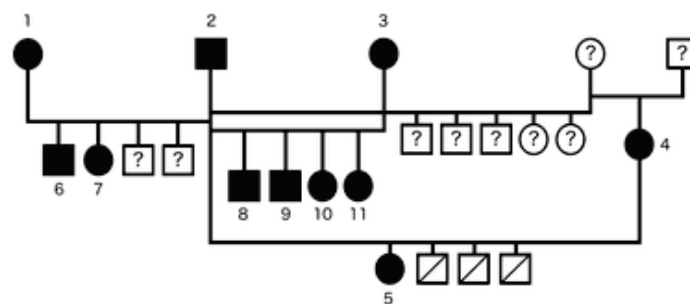
Les chats provenaient de six élevages différents et de particuliers. Des liens de parenté ont mis en évidence entre différents chats atteints et indemnes (Figure 33).



**Figure 33 : Pedigree d’une des familles de la première population française étudiée**

Les cercles représentent les femelles, les carrés représentent les mâles. La couleur blanche représente un animal non atteint de cataracte, un point d’interrogation marque un statut inconnu vis-à-vis de la cataracte. La coloration rouge représente un animal atteint de cataracte nucléaire, et la coloration verte montre un animal atteint de cataracte sous-capsulaire. D’après (Bourguet et al., 2018).

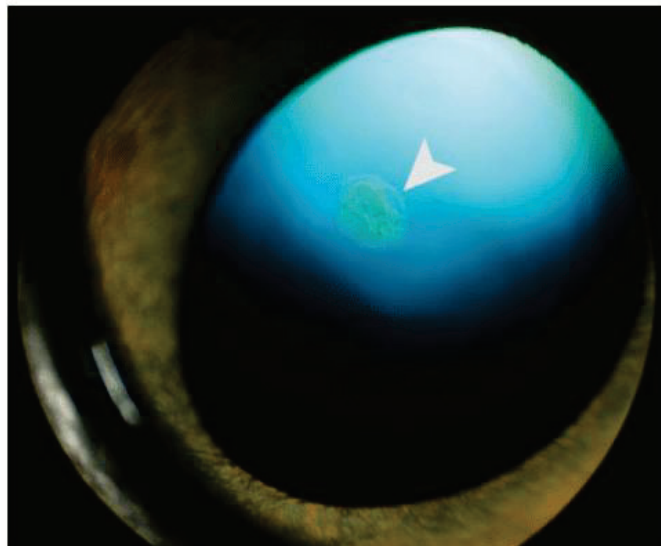
La quasi-totalité de l’effectif référencé (11/12) possédaient également des liens de parenté (Figure 34).



**Figure 34 : Arbre généalogique des onze chats de la seconde population française étudiée**

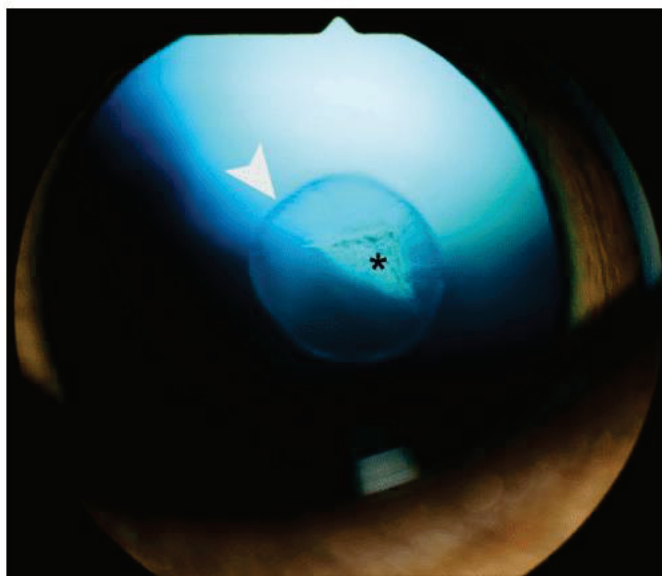
Les cercles représentent les femelles, les carrés représentent les mâles. Une coloration noire indique un chat affecté par une cataracte, une rayure oblique indique des chatons morts-nés. Un point d’interrogation indique un statut inconnu vis-à-vis de la cataracte. D’après (Bourguet et al., 2018).

Les douze chats de la deuxième population ont été diagnostiqués comme atteints de cataracte, bilatérale pour l'ensemble de l'effectif. Les cataractes étaient exclusivement nucléaires. Sept individus de l'effectif possédaient au moins deux types d'opacifications différentes sur un même œil. Les cataractes observées étaient nucléaires focales (Figure 35), péri-nucléaires ou nucléaires postérieures. Les cataractes nucléaires postérieures étaient pour certaines similaires à celles observées dans la population observationnelle, caractérisées par une opacification le long des lignes de suture. D'autres cataractes postérieures étaient caractérisées par une opacité triangulaire sur le bord postérieur du noyau cristallinien. Certains sujets étaient atteints par les trois types d'opacifications, à raison de deux différentes par œil (Figure 36). Ils étaient âgés de trois mois à 3,4 ans, avec un âge médian d'un an.



**Figure 35 : Cataracte nucléaire focale chez un chat Bengal français**

Cet individu était atteint d'une cataracte nucléaire focale bilatérale, caractérisée par une opacité ovoïde focale au niveau du noyau du cristallin. Modifié d'après (Bourguet et al., 2018).



**Figure 36 : Cataracte péri-nucléaire et nucléaire postérieure chez un chat Bengal français**

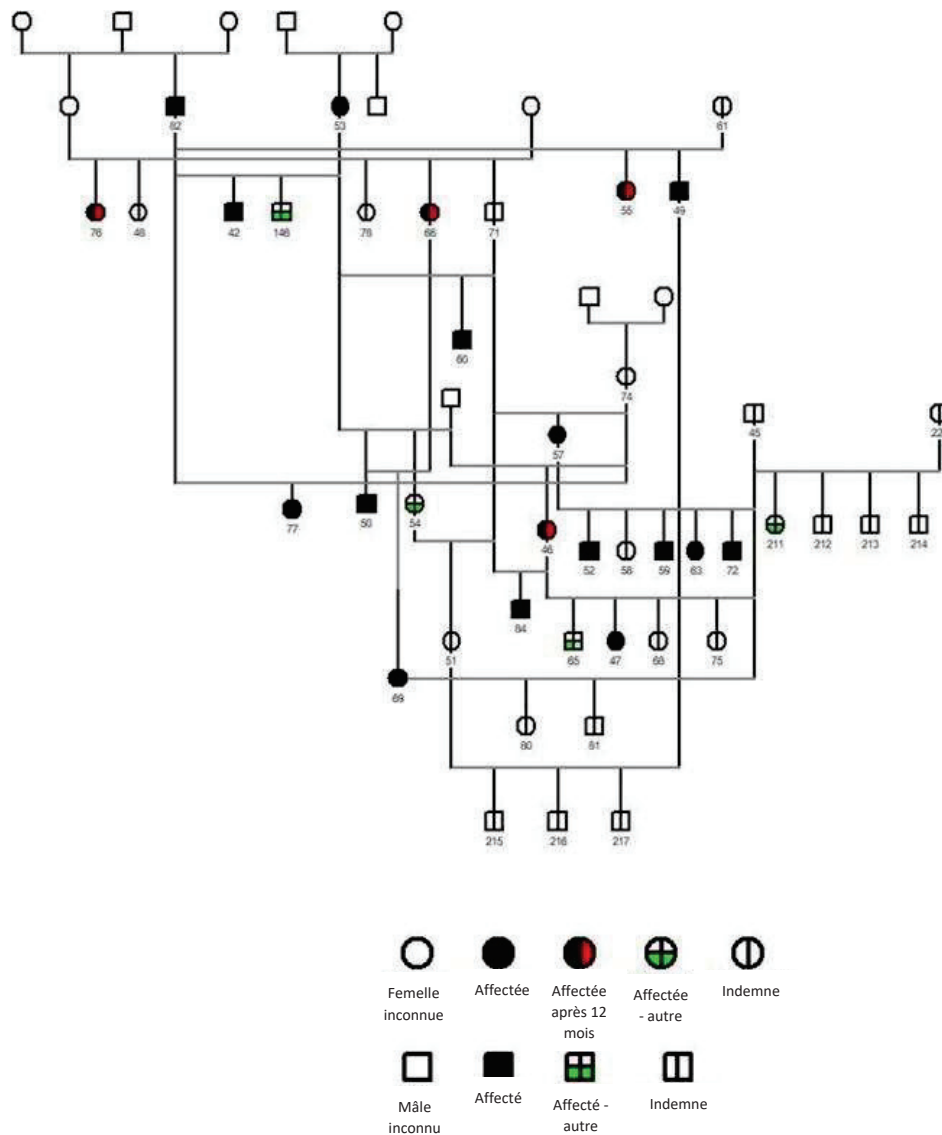
Un même œil présentait simultanément une opacification péri-nucléaire (flèche blanche) et une opacification nucléaire postérieure triangulaire (astérisque). L'individu présentait cette cataracte sur l'œil gauche. L'œil droit montrait une opacification nucléaire postérieure axiale similaire ainsi qu'une cataracte nucléaire focale. Modifié d'après (Bourguet et al., 2018)

Les pedigree des animaux atteints ont semblés compatibles avec une cataracte héréditaire, de transmission autosomique récessive. L'hypothèse d'une transmission liée au sexe a été exclue. Un mode de transmission polygénique n'a cependant pas pu être exclu.

### ***c. Une probable cataracte héréditaire chez le Bengal en Pologne***

D'après (Kucharczyk et al., 2020).

En 2020, en Pologne, un Bengal âgé de un an a été diagnostiqué comme atteint d'une cataracte nucléaire bilatérale, associée à des opacifications corticales postérieures. Le pedigree de cet individu est présenté en figure 36. L'examen ophtalmologique de ses deux parents a mis en évidence chez eux une cataracte nucléaire associée à une opacification minimale du cortex postérieur. Le frère du sujet initial était également atteint d'une cataracte corticale antérieure et postérieure. La découverte de cataractes chez ces quatre individus apparentés a mené à une investigation plus large, incluant au total 223 Bengal, ayant un lien de parenté plus ou moins proche avec le premier individu.



**Figure 37 : Pedigree du premier Bengal polonais ayant été examiné**

Le premier Bengal examiné est représenté en numéro 42. Ses parents, examinés secondairement, sont représentés par les numéros 53 et 82. Modifié d'après (Kucharczyk et al., 2020).

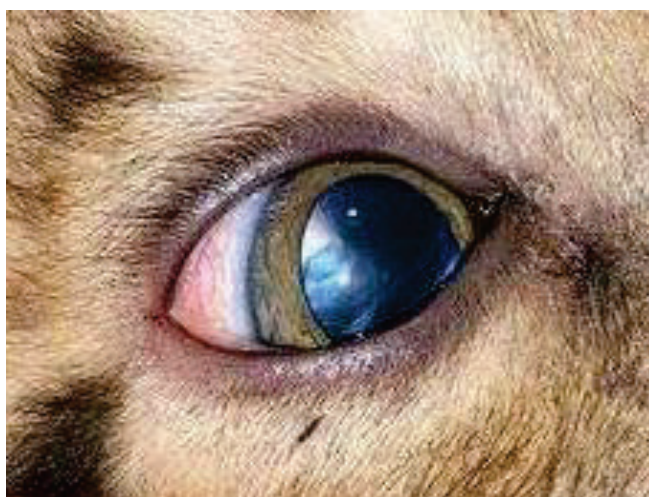
Parmi les 223 individus étudiés incluant les quatre chats initiaux, 33,6 % présentaient une cataracte et 66,4 % étaient indemnes. Parmi les cataractes observées, 89 % étaient nucléaires. Les cataractes nucléaires étaient de sept types différents. Elles étaient majoritairement focales pour 23,9 % des cataractes nucléaires observées (Figure 38), totales pour 11,9 % des cas (Figure 39), et 64,2 % des cataractes nucléaires étaient associées à des opacifications autres que nucléaires : péri-nucléaires, corticales postérieures, persistance des lignes de suture antérieures ou postérieures (Figure 40), ou multifocales.

Dans le groupe de chats non atteints de cataracte, 43,9 % des 148 chats concernés présentaient une proéminence des lignes de suture en « Y », sans présenter de cataracte associée. Pour l'ensemble des chats étudiés, aucune anomalie de vision n'a été mise en évidence durant l'examen ophtalmologique.



**Figure 38 : Cataracte nucléaire focale chez un chat Bengal polonais**

Comme pour le plus grand nombre de chats atteints de l'étude menée en Pologne, cet individu était atteint de cataracte nucléaire focale, caractérisée par une opacité triangulaire à la jonction entre la partie postérieure du noyau et le cortex antérieur. Modifié d'après (Kucharczyk et al., 2020).



**Figure 39 : Cataracte nucléaire totale chez un chat Bengal polonais**

La cataracte nucléaire totale était la deuxième cataracte nucléaire la plus fréquente de l'étude menée en Pologne. On observe ici une opacification de la totalité de la zone du nucleus cristallinien. Modifié d'après (Kucharczyk et al., 2020).



**Figure 40 : Cataracte focale localisée au niveau des lignes de suture antérieures chez un Bengal polonais**

L'orientation des fibres cristalliniennes au cours de leur allongement entraînait une réunion de ces fibres dans une ligne de suture avec une géométrie de « Y ». Certaines cataractes focales ont été localisées au niveau de ces lignes de suture. Modifié d'après (Kucharczyk et al., 2020).

La diversité de robes dans la race Bengal étant importante, la prévalence d'individus atteints en fonction des couleurs a été étudiée. Mais aucune prédisposition d'âge, de sexe ou de couleur de robe n'a été mise en évidence chez les individus atteints de cataracte. Cependant chez les individus indemnes de cataracte présentant une proéminence de la ligne de suture en « Y » isolée, une proportion de femelles de 53 % significativement plus importante que dans le groupe d'individus indemnes de toute lésion ophtalmologique a été observée ( $\chi^2 = 4,02$ ,  $p = 0,045$ ).

Des études génétiques plus approfondies ont été suggérées afin de mettre en évidence le caractère héréditaire de cette cataracte et déterminer la mutation causale (Kucharczyk et al., 2020), mais non encore publiées.

## IV. Méthodes actuelles d'analyse du génome félin

### 1. Variations du génome

Dans une population, plusieurs allèles peuvent co-exister pour un gène ou un locus donné : il s'agit du polymorphisme génétique. Certains polymorphismes génétiques sont à l'origine de phénotypes différents, tandis que certains n'ont aucun effet phénotypique. Plusieurs types de polymorphismes ont été décrits, en fonction de la taille des séquences concernées.

Les variations les plus fréquentes sont des polymorphismes de séquence, qui correspondent à des variations d'un seul nucléotide : on les appelle les SNP (*Single Nucleotide Polymorphism*). Ils peuvent être non-codants s'ils se trouvent dans des régions 5' ou 3' non traduites, dans des introns ou dans des régions intergéniques. Ils peuvent également être codants. Il s'agit des changements d'une base, des insertions d'une base ou des délétions d'une base. Les conséquences de ces variations sont diverses : elles peuvent induire la formation prématurée de codon stop (mutation non-sens ou décalage du cadre de lecture si le SNP est situé dans un site d'épissage, ou générer un changement d'acide aminé délétère pour la fonction de la protéine traduite. La détection de ces SNP peut se faire par séquençage, par hybridation sur puce ou hybridation sur sonde ASO (*Allele Specific Oligoprobe*) de petite taille, permettant de détecter des variations minimales dans une séquence d'acide nucléique. Lorsque les SNP sont utilisés pour la cartographie de locus d'intérêt (délétères ou non), leur génotypage se fait grâce à des puces à marqueurs SNP. Les puces sont des supports physiques sur lesquels sont fixés des sondes. Ces sondes ADN fixées sont courtes, et correspondent à des séquences d'oligonucléotides spécifiques de l'allèle du SNP recherché. Lors d'une hybridation de l'ADN source (de l'animal à génotyper) sur puce, des milliers de SNP sont étudiés simultanément. La puce féline actuellement commercialisée (puce *Illumina Feline SNP 63k*, [www.illumina.com](http://www.illumina.com)) permet de génotyper 62 897 SNP différents simultanément (Gandolfi et al., 2018).

### 2. Particularités du génome de référence félin

La première séquence complète du génome d'un chat domestique a été publiée en 2007 : il s'agissait de celle d'un chat de race Abyssin (Pontius et al., 2007). Le premier séquençage était de basse résolution, avec une profondeur de séquençage faible, de 1,9 X.

De nouvelles technologies ont été utilisées, notamment l'incorporation de données issues d'un chat Russe et d'un chat sauvage européen, l'utilisation de clones de chromosomes

artificiels de bactéries, et les méthodes de séquençage de nouvelle génération. Ces avancées ont abouti successivement à des versions plus étayées, plus profondes et avec moins d'erreurs du génome de référence félin : Felis\_catus\_5.0 puis Felis\_catus\_6.2 avec une profondeur de séquençage de 12 X. En 2014, une version améliorée appelée Felis\_catus\_8.0 a été publiée, avec l'utilisation des données de séquençage de plusieurs chats de différentes races. Une version encore améliorée a été publiée en 2020, bénéficiant d'une profondeur de séquençage de 72 X. Cette version Felis\_catus\_9.0 est issue en partie d'un séquençage de nouvelle génération, avec un taux d'erreurs réduit, et une continuité de séquence de meilleure qualité. Enfin, du séquençage de brins longs (*long reads*) a permis d'obtenir une séquence de haute qualité en 2021, à partir du génome d'un chat de maison (Bredemeyer et al., 2021).

Ces améliorations continues de la séquence de référence du génome félin ont contribué à améliorer le pouvoir de détection de mutations chez le chat domestique mais ont également ralenti durant un temps les découvertes, la séquence de référence étant continuellement revue et modifiée. En comparaison, la séquence de référence du génome canin a été publiée en 2005, avec d'emblée une haute qualité, et elle n'a pas changé durant deux décennies. A ce jour, deux séquences de référence sont disponibles pour le chat domestique : Felis\_catus\_9.0 (issue du chat Abyssin initial) et F.catus\_Fca126\_mat1.0 (issue d'un chat de maison sans race ; <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/datasets/genome/?taxon=9685>).

### **3. Différentes approches pour la recherche de mutations**

Plusieurs types d'approches peuvent être utilisées pour rechercher gènes et mutations gouvernant des caractères d'intérêt. Nous allons présenter quelques-unes de ces approches, que nous avons notamment utilisées dans la partie expérimentale de ce manuscrit.

#### ***a. L'approche gène candidat***

Dans certains cas, un gène ayant un effet connu dans une autre espèce peut être à l'origine du même effet chez un individu d'une autre espèce. L'approche gène candidat repose sur ce principe. Par exemple chez le chat, l'identification de la mutation à l'origine de polykystose rénale du Persan a été identifiée par une approche gène candidat.

Une maladie similaire existant chez l'Homme, pour laquelle des mutations dans un gène appelé *PKD1* (*Polycystin 1, Transient Receptor Potential Channel Interacting*) avaient été identifiées, les chercheurs ont fait l'hypothèse que ce même gène pouvait être impliqué dans la maladie féline homologue. Ils ont recherché des mutations dans ce gène (dit gène candidat) et ont identifié par séquençage une mutation délétère (Lyons et al., 2004). Parfois un seul gène peut être candidat, parfois plusieurs gènes peuvent être des candidats pour une affection héréditaire. Cette approche est simple et rapide car elle se focalise sur un ou quelques gènes, mais elle peut ne pas aboutir, et présente un biais certain : tout le reste du génome n'est pas analysé.

L'approche gène candidat peut être complémentaire de l'approche par séquençage de génome entier : lorsque la séquence complète d'un individu présentant le caractère d'intérêt a été séquencée, on peut rechercher les variations de séquence (par rapport à un génome de référence) dans un ou une liste de gènes candidats.

### ***b. Le séquençage de génome entier***

Le séquençage du génome permet d'obtenir la séquence linéaire de nucléotides qui constitue l'ADN d'un individu.

Les méthodes de séquençage du génome ont évolué depuis la fin du 20<sup>ème</sup> siècle. En effet, si le séquençage de première génération (dit séquençage Sanger) a permis d'étudier des fragments d'ADN de plusieurs centaines de paires de bases, les avancées techniques et technologiques ont permis par la suite l'obtention de fragments séquencés de plusieurs millions de paires de bases.

Le séquençage de première génération a été initialement mis au point par Maxam et Gilbert en 1977, puis la technique a été rapidement abandonnée au profit de la méthode de Sanger, Nicklen et Coulson. Le principe de la méthode de Sanger est d'utiliser la copie d'un ADN matrice à séquencer grâce à une ADN polymérase de type I, des désoxyribonucléotides standards (dNTP) ainsi que des didésoxyribonucléotides marqués radioactivement (ddNTP). Les ddNTP marqués radioactivement ont ensuite été remplacés par des ddNTP marqués par de la fluorescence et la technique a été automatisée, ce qui a permis de passer d'un séquençage de plusieurs dizaines à plusieurs centaines de bases.

Durant la fin des années 90 et le début des années 2000, les méthodes de séquençage de deuxième génération (ou séquençage NGS pour *Next Generation Sequencing*), a révolutionné l'analyse des génomes en permettant des lectures de plusieurs millions de fragments de petite taille en même temps, pour un coût réduit.

Le coût et le temps des séquençages des génomes ont ainsi été considérablement diminués, notamment par le biais du développement de la méthode commercialisée par la société Illumina® ([www.illumina.com](http://www.illumina.com)). Le principe de ce séquençage est de fragmenter l'ADN en morceaux de 150 à 250 paires de bases (pb) et de séquencer chaque morceau à l'aide d'une ADN polymérase, de nucléotides bloquants réversibles et fluorescents et de reconstituer informatiquement la séquence complète d'un génome en alignant les courtes séquences obtenues sur un génome de référence. Plus la profondeur (ou couverture) du séquençage sera importante (nombre de fois l'équivalent de la taille du génome de l'espèce séquencée), plus la précision sera grande et moins il y aura de risque qu'il y ait des manques (des portions non séquencées) dans la séquence du génome ainsi obtenue.

La profondeur du séquençage s'exprime en X. Une profondeur de 30X désigne donc un séquençage d'un équivalent 30 fois la quantité d'ADN du génome de l'espèce de l'individu séquencé.

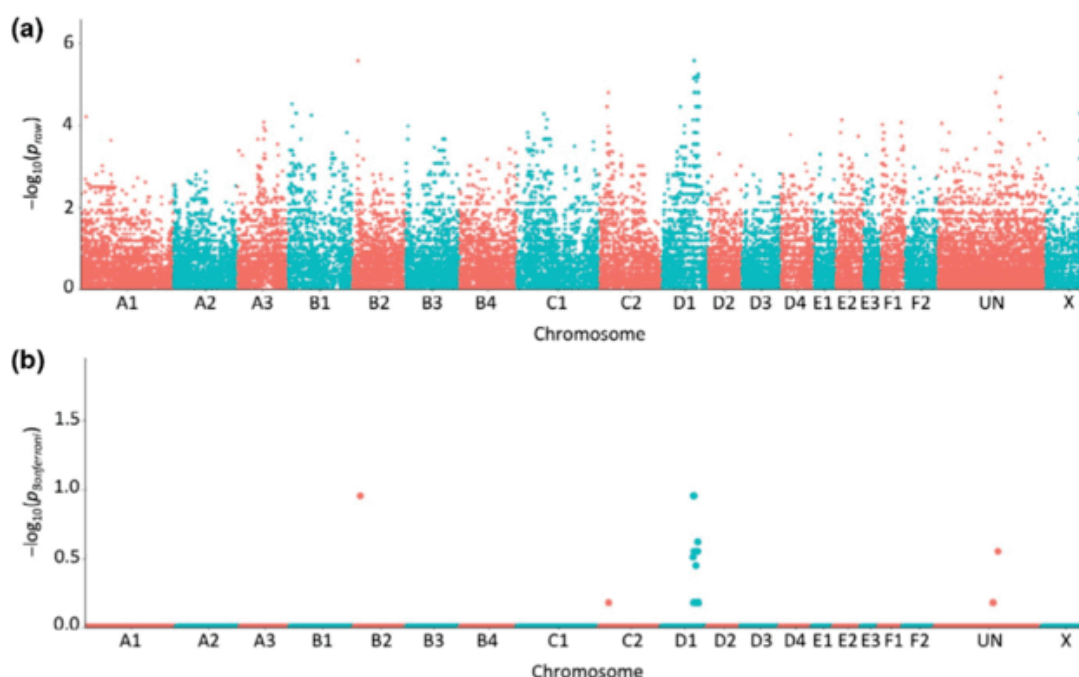
Depuis le début des années 2000, le séquençage de troisième génération a vu le jour. Ce séquençage est aussi appelé *long reads* car il permet, grâce à notamment à l'utilisation de nanopores synthétiques ([nanoporetech.com](http://nanoporetech.com)), des lectures très longues. Ainsi, les évolutions technologiques permettent désormais des lectures de fragments jusqu'à plusieurs millions de paires de bases, et possédant de moins en moins d'erreurs (Weber, 2021).

### ***c. L'étude d'association***

Une étude d'association consiste à génotyper deux groupes d'individus : les cas et les témoins, pour un ensemble de marqueurs (souvent de type SNP) et à comparer les fréquences alléliques des deux groupes, marqueur par marqueur. Il s'agit ainsi de rechercher un déséquilibre de liaison, c'est-à-dire une fréquence allélique différente pour un ou quelques marqueurs, qui signifierait que ces marqueurs sont situés à proximité du gène recherché, car certains de leurs allèles sont sur-représentés chez les cas comparés aux témoins. Actuellement chez le chat, on dispose d'une puce à marqueurs SNP qui permet de génotyper les animaux pour 63000 marqueurs [puce *Illumina Feline SNP 63k*, [www.illumina.com](http://www.illumina.com) ; (Gandolfi et al., 2018)].

Dans l'exemple de la recherche de mutation « Pink eye » chez le chat Donskoy, les individus des groupes sains et atteints ont été génotypés sur une puce *Illumina Feline SNP 63k*. Les fréquences alléliques ont été comparées pour chaque marqueur individuellement, dans les deux groupes.

Après analyse statistique des résultats (tests du Chi2 bruts et corrigés pour le nombre de tests), des SNP associés au caractère "Pink eye" ont été mis en évidence, ayant permis l'identification d'une région chromosomique d'intérêt sur le chromosome D1 félin (Figure 41, Mériot et al., 2020).



**Figure 41 : Manhattan plot de l'étude d'association pour le "Pink eye" chez le chat**

Diagramme de Manhattan de l'étude d'association pangénomique. Les graphiques représentent les valeurs de p values brutes ( $p_{raw}$  en a) et de p value corrigée ( $p_{Bonferroni}$  en b) de chaque SNP inclus dans l'étude d'association cas-témoins. L'étude d'association a comparé huit chats de Donskoy "pink eye" à 15 chats témoins. Une association suggestive avec le chromosome D1 a été détectée. D'après (Mériot et al., 2020).

L'étude d'association nécessite cependant souvent des effectifs importants dans chaque groupe, ce qui est parfois difficile à obtenir pour le chat. D'autres méthodes d'analyses adaptées à de petits effectifs peuvent être utilisées. C'est le cas de la cartographie d'homozygotie lorsque le caractère recherché est récessif.

#### ***d. Cartographie d'homozygotie***

Dans le cadre d'un caractère héréditaire à transmission autosomique récessive, les régions homozygotes chez les individus présentant le caractère sont des régions d'intérêt pour y rechercher la mutation causale. La cartographie d'homozygotie consiste en l'analyse des génotypes d'individus présentant le caractère (les cas) et d'individus témoins, pour chaque chromosome individuellement, afin de rechercher les régions homozygotes partagées par les individus cas et non partagées par les individus témoins.

Dans l'exemple de la recherche de mutation causale de la myasthénie congénitale du Devon Rex et du Sphynx, deux individus atteints ont été génotypés avec la puce *Illumina Feline 63k SNP*, ainsi que cinq individus apparentés sains. La recherche de régions homozygotes communes aux deux individus atteints et non homozygotes chez les individus sains a permis de mettre en évidence une région de 3,9 mégabases (Mb) sur le chromosome C2 (Figure 42, Abitbol et al., 2015). Dans cet exemple seul deux individus cas (un frère et une sœur) étaient disponibles et ont permis d'aboutir à l'identification de la mutation causale.

| Chr | SNP             | Status | Position (bp) | Healthy carrier |      | Affected |         | Non carrier |             | Putative healthy carrier |  | Non affected |  |
|-----|-----------------|--------|---------------|-----------------|------|----------|---------|-------------|-------------|--------------------------|--|--------------|--|
|     |                 |        |               | Dam             | Sire | Proband  | Brother | Grandfather | Grandmother | Proband's littermate     |  |              |  |
| C2  | chrC2.175337001 |        | 137108027     | GG              | AG   | GG       | GG      | AG          | GG          | AG                       |  | AG           |  |
| C2  | chrC2.175310759 |        | 137133878     | GG              | AG   | GG       | GG      | AA          | AG          | AG                       |  | AG           |  |
| C2  | chrC2.175218723 |        | 137203771     | GA              | GG   | GG       | GG      | GA          | GA          | GA                       |  | GG           |  |
| C2  | chrUn.47917891  |        | 137211858     | AA              | AA   | AA       | AA      | GA          | GA          | GA                       |  | AA           |  |
| C2  | chrC2.175177097 |        | 137242314     | GA              | AA   | AA       | AA      | AA          | AA          | AA                       |  | AA           |  |
| C2  | chrC2.175144152 |        | 137265201     | GA              | GA   | AA       | AA      | GA          | AA          | AA                       |  | GA           |  |
| C2  | chrC2.174974190 |        | 137408134     | AA              | GA   | AA       | AA      | GA          | AA          | AA                       |  | GA           |  |
| C2  | chrC2.174787463 |        | 137545216     | AC              | CC   | CC       | CC      | AC          | AC          | AC                       |  | 0            |  |
| C2  | chrC2.174761118 |        | 137568447     | AC              | CC   | CC       | CC      | AC          | AC          | AC                       |  | 0            |  |
| C2  | chrC2.174723476 |        | 137591152     | AG              | AG   | AA       | AA      | GG          | AG          | AG                       |  | AG           |  |
| C2  | chrC2.174696607 |        | 137620200     | GG              | AG   | GG       | GG      | AG          | GG          | GG                       |  | AG           |  |
| C2  | chrC2.174623597 |        | 137682821     | GA              | AA   | AA       | AA      | GA          | GA          | GA                       |  | AA           |  |
| C2  | chrC2.174571402 |        | 137719816     | AG              | GG   | GG       | GG      | AG          | AG          | AG                       |  | 0            |  |
| C2  | chrC2.174547865 |        | 137740580     | GA              | AA   | AA       | AA      | GA          | GA          | GA                       |  | AA           |  |
| C2  | chrC2.174454896 |        | 137817863     | CA              | CA   | CC       | CC      | CA          | CC          | CC                       |  | CA           |  |
| C2  | chrC2.174421588 |        | 137842525     | AG              | GG   | GG       | GG      | GG          | GG          | GG                       |  | GG           |  |
| C2  | chrC2.174341473 |        | 137893163     | AA              | CA   | AA       | AA      | CA          | AA          | AA                       |  | CA           |  |
| C2  | chrC2.174300180 |        | 137926345     | AG              | AG   | GG       | GG      | AG          | GG          | GG                       |  | AG           |  |
| C2  | chrC2.174255430 |        | 137972152     | GA              | GA   | GG       | GG      | GA          | GG          | GG                       |  | GA           |  |
| C2  | chrC2.174195739 |        | 138028327     | AG              | AG   | GG       | GG      | AG          | GG          | GG                       |  | AG           |  |
| C2  | chrC2.174107630 |        | 138099447     | AC              | AC   | CC       | CC      | AC          | CC          | CC                       |  | AC           |  |
| C2  | chrC2.174105851 |        | 138101224     | AG              | GG   | GG       | GG      | GG          | GG          | GG                       |  | GG           |  |
| C2  | chrC2.174029595 |        | 138165362     | GA              | GA   | AA       | AA      | GA          | AA          | AA                       |  | GA           |  |
| C2  | chrC2.173882945 |        | 138286234     | AG              | GG   | GG       | GG      | GG          | GG          | GG                       |  | GG           |  |
| C2  | chrC2.173847742 |        | 138311720     | GG              | GG   | GG       | GG      | AG          | AG          | AG                       |  | GG           |  |
| C2  | chrC2.173802457 |        | 138346856     | GA              | GA   | GG       | GG      | AA          | GA          | GA                       |  | GA           |  |
| C2  | chrC2.173714061 |        | 138411243     | CA              | CA   | CC       | CC      | CA          | CC          | CC                       |  | CA           |  |
| C2  | chrC2.173631034 |        | 138481242     | GG              | GG   | GG       | GG      | GG          | GG          | GG                       |  | GG           |  |
| C2  | chrC2.173572562 |        | 138536012     | AG              | AG   | AA       | AA      | GG          | AG          | AG                       |  | AG           |  |
| C2  | chrC2.173321757 |        | 138730765     | AA              | AA   | AA       | AA      | CC          | CC          | CC                       |  | AA           |  |
| C2  | chrC2.173229005 |        | 138800996     | AA              | AA   | AA       | AA      | CA          | CA          | CA                       |  | AA           |  |
| C2  | chrC2.173137883 |        | 138877556     | GA              | AA   | AA       | AA      | AA          | AA          | AA                       |  | AA           |  |
| C2  | chrC2.173063842 |        | 138939914     | AA              | CA   | AA       | AA      | CA          | AA          | AA                       |  | CA           |  |
| C2  | chrC2.173029035 |        | 138963381     | AG              | AG   | AA       | AA      | GG          | AG          | AG                       |  | AG           |  |
| C2  | chrC2.172964348 |        | 139012951     | GG              | AG   | GG       | GG      | AG          | GG          | GG                       |  | AG           |  |
| C2  | chrC2.172935362 |        | 139034310     | AG              | AG   | AA       | AA      | GG          | AG          | AG                       |  | AG           |  |
| C2  | chrC2.172893240 |        | 139072820     | AG              | AG   | 0        | 0       | GG          | AG          | AG                       |  | AG           |  |
| C2  | chrC2.172869190 |        | 139085980     | AA              | AA   | AA       | AA      | AA          | AA          | AA                       |  | AA           |  |
| C2  | chrC2.172842473 |        | 139102151     | AG              | GG   | GG       | GG      | GG          | GG          | GG                       |  | GG           |  |
| C2  | chrC2.172779424 |        | 139154517     | GG              | GG   | GG       | GG      | AG          | AG          | AG                       |  | GG           |  |
| C2  | chrC2.172749399 |        | 139176255     | GA              | GA   | GG       | GG      | AA          | GA          | GA                       |  | GA           |  |
| C2  | chrC2.172721441 |        | 139201729     | GA              | GA   | GG       | GG      | AA          | GA          | GA                       |  | GA           |  |
| C2  | chrC2.172712830 |        | 139210336     | AG              | AG   | AA       | AA      | GG          | AG          | AG                       |  | AG           |  |
| C2  | chrC2.172685832 |        | 139232691     | GA              | GA   | GG       | GG      | AA          | GA          | GA                       |  | GA           |  |
| C2  | chrC2.172659622 |        | 139255091     | GA              | GA   | GG       | GG      | AA          | GA          | GA                       |  | GA           |  |
| C2  | chrC2.172591993 |        | 139320456     | CA              | CA   | CA       | 0       | AA          | CA          | CA                       |  | CA           |  |
| C2  | chrC2.172561728 |        | 139335729     | GG              | AG   | GG       | GG      | AA          | AG          | AG                       |  | AG           |  |
| C2  | chrC2.172519125 |        | 139371310     | GA              | AA   | AA       | AA      | AA          | AA          | AA                       |  | 0            |  |
| C2  | chrC2.172465440 |        | 139418028     | AG              | AG   | GG       | GG      | AG          | GG          | GG                       |  | AG           |  |

**Figure 42 : Cartographie d'homozygotie pour la myasthénie congénitale féline**

Les génotypes SNP de chaque chat ont été inspectés manuellement dans Excel pour identifier les régions homozygotes partagées par les deux chats atteints. Seule une région du chromosome C2 était compatible avec le statut hétérozygote hautement probable du père et de la mère, Cette région s'étendait sur 3,9 Mb. L'homozygotie pour l'allèle partagé par la paire de frères et sœurs atteints est indiquée en vert. L'hétérozygotie ou l'homozygotie pour l'allèle opposé est indiquée en jaune. Les génotypes manquants sont notés 0. Chr : chromosome. bp : paires de bases. Healthy carrier : porteur sain. Affected : atteint. Non carrier : non porteur. Non affected : indemne. Dam : mère, sire : père, proband : cas, brother : frère, grandfather : grand-père, grandmother : grand-mère, littermate : frère de portée. Extrait, d'après (Abitbol et al., 2015).



## **PARTIE 2**

# **ÉTUDE EXPERIMENTALE : ÉTUDE GENETIQUE D'UNE CATARACTE HEREDITAIRE CHEZ DES CHATS BENGAL**

Notre étude expérimentale a porté sur un petit effectif de chats Bengal indemnes et atteints de cataracte, qui avaient été examinés à l'École nationale vétérinaire d'Alfort (EnvA) et rapportés par (Briatta, 2016 ; Bourguet et al., 2018). L'étude initiale, publiée en 2016 et 2018, portait sur la caractérisation clinique et le mode de transmission de la cataracte. Notre étude s'est concentrée sur la recherche de variants génomiques candidats pour la cataracte. Pour cela nous avons utilisé une double approche par séquençage de génome entier et cartographie à l'aide de marqueurs SNP.

# **I. Matériel et méthodes**

## **1. Animaux**

### ***a. Chats***

Dix-huit chats Bengal ont été inclus dans l'étude génétique :

- neuf chats atteints de cataracte ;
- neuf chats contrôles indemnes de cataracte.

### ***b. Méthode de recrutement***

Les chats ont été recrutés à l'occasion du travail de thèse vétérinaire d'Alice Briatta (Briatta, 2016).

### ***c. Critères d'inclusion***

L'inclusion des chats s'est basée sur leur appartenance à la race Bengal et la volonté de leurs propriétaires de présenter leurs animaux à la consultation d'ophtalmologie de l'Ecole nationale vétérinaire d'Alfort (EnvA) dans le cadre de l'étude menée pour la thèse vétérinaire d'Alice Briatta et publiée dans Bourguet et al., 2018.

### ***d. Fiche de prélèvement, consentement et éthique***

Les chats ont été inclus dans l'étude à la demande de leur propriétaire, après signature de la fiche de prélèvement et de consentement à l'utilisation des prélèvements pour des recherches en génétique.

Tous les animaux étaient des animaux de propriétaires. Aucune procédure invasive n'a été réalisée sur les animaux inclus dans l'étude. Il n'y a pas d'expérimentation animale au sens de la Directive Européenne (Subject 5f of Article1, Chapter I of the Directive 2010/63/UE of the European Parliament and of the Council).

Cette étude a fait l'objet d'une validation de la part du comité d'éthique de la recherche clinique de l'EnvA (Briatta, 2016) et d'un avis favorable du comité d'éthique de VetAgro Sup (avis 2375).

## **2. Phénotypage**

L'examen ophtalmologique des chats a été réalisé à l'EnvA et est décrit dans (Bourguet et al., 2018).

### **3. Extractions des ADN**

Les prélèvements des chats (cytobrosses buccales et un prélèvement sanguin) inclus dans l'étude ont été collectés lors de la consultation d'ophtalmologie à l'EnvA ou envoyés directement par les propriétaires au Pr Marie Abitbol.

#### ***a. Extraction de l'ADN à partir d'un échantillon sanguin***

Le sang a été prélevé dans un tube avec anticoagulant EDTA (Éthylène Diamine Tétracétique) et l'extraction de l'ADN a été réalisée à l'aide de l'automate Maxwell16 de Promega (Madison, Wisconsin, USA) en se conformant aux recommandations du fabricant. L'ADN en solution ont ensuite été conservé au réfrigérateur à +4°C.

#### ***b. Extraction de l'ADN à partir des brossettes buccales***

L'ADN a été extrait à l'aide de l'automate Maxwell16 de Promega (Madison, Wisconsin, USA) en suivant les recommandations du fabricant. Les ADN en solutions ont ensuite été conservés au réfrigérateur à +4°C.

#### ***c. Concentration des ADN***

La concentration des ADN a été mesurée à l'aide d'un spectrophotomètre (Nanodrop 2000).

### **4. Génotypage sur puce**

Les chats ont été génotypés à l'aide de la puce féline à marqueurs SNP Illumina 63k ([www.illumina.com](http://www.illumina.com)).

Après extraction et mesure de la concentration des ADN, ces derniers ont été envoyés au laboratoire Neogen pour le génotypage ([www.neogen.com](http://www.neogen.com)), effectué sur une plateforme Illumina ([www.illumina.com](http://www.illumina.com)) selon les recommandations du fabricant.

La réassignation de certains SNP, initialement positionnés sur le génome de référence *Felis\_catus* 6.2 publié en 2013, au génome de référence *Felis\_catus* 9.0 publié en 2018 ([www.ensembl.org](http://www.ensembl.org)) a été effectuée à l'aide de l'utilitaire BLAST, en comparant les 200 paires de bases entourant chaque SNP (fournies par le laboratoire Neogen) avec le génome félin *Felis\_catus* 9.0 (<https://blast.ncbi.nlm.nih.gov/Blast.cgi>).

## 5. Séquençage de génome entier

Un séquençage complet du génome d'un chat bengal atteint de cataracte a été réalisé.

Ce séquençage complet a été effectué par le laboratoire GATC (Eurofins Genomics, Constanz, Allemagne). Le séquençage a été réalisé sur une plateforme Illumina HiSeq3000 ([www.illumina.com](http://www.illumina.com)), avec la technologie paired-end (fragments de 150 pb) et une profondeur de 30X. Les alignements sur le génome de référence du chat (*Felis\_catus* 6.2, [www.ensembl.org](http://www.ensembl.org)) et l'extraction des variants génomiques de type SNP et Indel a été réalisée par GATC-Eurofins. La ré-assignation des variants sur la version 9.0 du génome félin a été réalisée par Marie Abitbol.

## 6. Filtrage des variants issus du séquençage

Différents filtres ont été utilisés pour trier les variants de type SNP et Indel issus du séquençage :

- variants prédits avec un impact fonctionnel fort ou "HIGH" par l'outil SnpEff ([https://pcingola.github.io/SnpEff/se\\_introduction/](https://pcingola.github.io/SnpEff/se_introduction/)) ;
- variants "HIGH" et présents dans les gènes issus d'une liste de gènes candidats de cataracte humaine (Shiels, 2024) ;
- variants "HIGH" et présents dans les gènes issus d'une liste de gènes candidats de cataracte non syndromique (Shiels, 2024) ;
- variants "HIGH" et présents dans les gènes issus d'une liste de gènes candidats de cataracte humaine non associée à des phénotypes délétères triés en fonction de leur fréquence chez un panel de 340 chats de différentes races dont le génome a été séquencé dans le cadre du projet *99 Lives* (Buckley et al., 2020).

## 7. Analyses statistiques des génotypes

Les fréquences alléliques ont été comparées à l'aide d'un test du Chi2 et une correction de Bonferroni pour les tests multiples a été appliquée. Le logiciel PLINK a été utilisé (<http://pngu.mgh.harvard.edu/~purcell/plink/>). Pour la cartographie d'homozygotie, le logiciel PLINK a été utilisé avec comme paramètres la recherche de régions homozygotes de plus de 1000 kb (kilobases), en tolérant neuf génotypes manquants et trois marqueurs hétérozygotes.

## II. Résultats

### 1. Résultats de l'approche gène candidat, suite au séquençage entier d'un génome de chat Bengal atteint de cataracte

Notre première approche a consisté à exploiter les données de séquençage du génome d'un chat Bengal atteint de cataracte. Ce séquençage avait été effectué en 2018 par la société GATC-Eurofins (<https://eurofinsgenomics.eu>) et à l'époque le génome de référence était *Felis\_catus\_6.2*. Nous avons donc comme matériel de départ une liste de variants de type SNP et indels (petites insertions et délétions) qui distinguaient notre chat Bengal atteint de cataracte, de la séquence de référence (dans sa version 6.2) issue d'un chat Abyssin. Les variants étaient regroupés dans un tableur avec pour chacun sa position et la prédiction *in-silico* de son effet sur la protéine codée lorsqu'il s'agissait d'un variant codant ou concernant un site d'épissage. Le fichier initial contenait 13 301 044 variants.

Le tri initial a consisté à ne retenir que les variants homozygotes chez le chat Bengal atteint de cataracte. La liste ainsi réduite contenait 4 481 650 variants.

Puis nous avons exclu tous les variants non-codants, hormis les variants concernant les sites d'épissage. La liste obtenue contenait 44 994 variants. Ces variants ont été ré-assignés sur la dernière version du génome de référence du chat : *felis\_catus 9.0* et leur impact fonctionnel a été prédit à l'aide de SnpEff.

Ensuite, nous avons extrait de cette liste les variants prédits comme ayant un impact fonctionnel fort. Nous avons obtenu une liste de 5 477 variants à fort impact, correspondant à mutations non-sens, des décalages du cadre de lecture ou des modifications au niveau des sites d'épissage.

Puis nous avons extrait les variants situés dans des gènes candidats de cataracte. La liste des 450 gènes candidats de cataracte était issue d'une méta-analyse publiée récemment (voir Matériel et Méthodes : Shiels, 2024). Le croisement des données de cette méta-analyse et de la liste de 5 477 variants à fort impact a permis de retenir 88 variants félins, situés dans 60 gènes différents ayant été impliqués dans au moins une cataracte rapportée en médecine humaine ou chez la souris.

Puis nous avons effectué une sélection parmi ces 60 gènes de cataracte, en extrayant uniquement les gènes impliqués dans des cataractes non-syndromiques. La liste comportait 44 variants candidats de cataracte non-syndromique, homozygotes chez le Bengal séquencé et ayant un fort impact. Ces variants étaient situés dans 33 gènes différents.

La dernière étape de sélection des variants a consisté à rechercher ces 44 variants dans la base de données de variants du projet *99 Lives* (voir Matériel et Méthodes : Buckley et al., 2020) qui regroupe les variants génomiques identifiés dans les génomes de 340 chats de différentes races ayant été séquencés. Nous avons extrait de cette base les fréquences alléliques chez les 340 chats, pour chacun de nos variants candidats. Nous avons finalement exclu les variants dont la fréquence allélique était supérieure à 20 % chez les 340 chats. Nous avons ainsi obtenu une liste de 13 variants candidats, situés dans neuf gènes différents (Tableau I).

**Tableau I : Variants candidats à fort impact obtenus après filtrages successifs des données de séquençage du génome d'un Bengal atteint de cataracte**

| Chromosome | Position  | Séquence de référence | Séquence chez le chat atteint de cataracte | Fréquence allélique dans le panel de 340 chats | Nom du gène | Identifiant du gène | Identifiant du transcrit | Code du variant            |
|------------|-----------|-----------------------|--------------------------------------------|------------------------------------------------|-------------|---------------------|--------------------------|----------------------------|
| A2         | 5505680   | G                     | GCATCTTA                                   | 0,092647059                                    | ADAMTS10    | ENSFCAG00000015222  | ENSFCAT00000084493.1     | c.3049_3050insCATCTTA      |
| A2         | 157708715 | G                     | GTT                                        | 0                                              | AGK         | ENSFCAG00000005448  | ENSFCAT00000061973.2     | c.184_185insTT             |
| B2         | 144037621 | C                     | CGGTGGAGGAGGA,CGGGGAGGAGGA                 | 0                                              | ARID1B      | ENSFCAG00000006278  | ENSFCAT00000036778.3     | c.959_959+1insGGGAGGAGGAGG |
| B2         | 144037624 | C                     | A                                          | 0                                              | ARID1B      | ENSFCAG00000006278  | ENSFCAT00000036778.3     | c.959+1C>A                 |
| B2         | 144037667 | GGAGGAGGAGGA          | G                                          | 0                                              | ARID1B      | ENSFCAG00000006278  | ENSFCAT00000036778.3     | c.994+1_1003delAGGAGGAGGAG |
| B3         | 44034744  | C                     | CAGAG                                      | 0,079411765                                    | TPM1        | ENSFCAG00000037855  | ENSFCAT00000068655.1     | c.106_109dupCTCT           |
| B4         | 4659831   | GA                    | G                                          | 0,079411765                                    | AKR1E2      | ENSFCAG00000019025  | ENSFCAT00000076146.1     | c.864delA                  |
| B4         | 4659833   | CTCCAAATGTGGGGT       | C                                          | 0,079411765                                    | AKR1E2      | ENSFCAG00000019025  | ENSFCAT00000076146.1     | c.866_879delTCCAAATGTGGGGT |
| B4         | 4694706   | T                     | TCGAGACA                                   | 0                                              | AKR1E2      | ENSFCAG00000019025  | ENSFCAT00000081858.1     | c.916_917insGAGACAC        |
| C1         | 155354385 | C                     | CG                                         | 0,001470588                                    | FIGN        | ENSFCAG00000002763  | ENSFCAT00000032858.3     | c.671dupC                  |
| D1         | 88021342  | GC                    | G                                          | 0                                              | PAX6        | ENSFCAG00000038150  | ENSFCAT00000007097.6     | c.109delG                  |
| E2         | 47301984  | C                     | CG                                         | 0                                              | WWP2        | ENSFCAG00000002959  | ENSFCAT00000002959.6     | c.2493dupG                 |
| E3         | 37470830  | G                     | C                                          | 0,072058824                                    | TMEM114     | ENSFCAG00000042899  | ENSFCAT00000062748.2     | c.510+1G>C                 |

Légende : nous avons obtenu 13 variants codants ou appartenant à des sites d'épissage, ayant un impact prévu comme fort, connus comme impliqués dans des cataractes isolées chez l'homme ou dans des études *in vivo* chez la souris, dont la fréquence allélique était inférieure à 20 % dans un panel de 340 chats. Les positions sont indiquées en paires de bases. Signification des noms des gènes :

*ADAMTS10* : ADAM Metallopeptidase With Thrombospondin Type 1 Motif 10

*AGK* : Acylglycerol Kinase

*ARID1B* : AT-Rich Interaction Domain 1B

*TPM1* : Tropomyosin 1

*AKR1E2* : Aldo-Keto Reductase Family 1 Member E2

*FIGN* : Fidgetin, Microtubule Severing Factor

*PAX6* : Paired Box 6

*WWP2* : WW Domain Containing E3 Ubiquitin Protein Ligase 2

*TMEM114* : Transmembrane Protein 114

Nous avons ainsi pu obtenir une liste de gènes d'intérêt potentiel dans notre étude. L'analyse du séquençage de génome entier a donc été poursuivie par une étude d'association pangénomique.

## 2. Résultat de l'étude d'association pangénomique

Pour l'étude d'association, nous disposions des génotypes de 18 chats Bengal dont neuf individus atteints de cataracte et neuf individus indemnes contrôles. Ces 18 chats avaient été génotypés à l'aide de la puce Illumina féline 63k. Nous avons analysé les génotypes à l'aide du logiciel PLINK, en effectuant une étude d'association. Après exclusion des SNP ayant une fréquence allélique minoritaire inférieure à 0,01 % et exclusion des SNP et des individus ayant un pourcentage de génotypage inférieur à 95 %, les 18 individus et 62 548 SNP ont été retenus. Quarante-trois SNP ont été exclus pour cause d'absence de données de génotypage (aucun résultat) et 306 pour cause de fréquence allélique minoritaire. Le pourcentage moyen de génotypage des 18 individus était de 99,5 %.

Les génotypes des neuf chats atteints de cataracte ont été comparés aux génotypes des neuf chats contrôles, sans appliquer de modèle particulier et sans correction pour les tests multiples. Les résultats sont présentés dans la figure 43.



**Figure 43 : Manhattan-plot de l'étude d'association pangénomique réalisée sans modèle**

Diagramme de Manhattan de l'étude d'association pangénomique. Les graphiques représentent les valeurs de p-value corrigées de chaque SNP inclus dans l'étude d'association incluant neuf chats atteints et neuf témoins. Une association suggestive avec le chromosome C1 a été détectée.

L'étude d'association pangénomique de type allélique (sans modèle de transmission) a montré une possible association avec le chromosome C1.

Nous avons ensuite réalisé la même analyse, mais en appliquant un modèle de transmission autosomique récessive. Dans ce modèle, ce ne sont plus les fréquences alléliques qui sont comparées mais les répartitions des génotypes pour les deux allèles de chaque SNP : homozygotes pour l'allèle minoritaire versus hétérozygotes + homozygotes pour l'allèle majoritaire. Les résultats sont présentés dans le tableau II.

**Tableau II : Trente premiers SNP les plus associés avec application d'un modèle récessif**

| Chromosome | Localisation du SNP       | A1 | A2 | Individus affectés :<br>homozygotes pour l'allèle<br>minoritaire/hétérozygotes +<br>homozygotes pour l'allèle<br>majoritaire | Individus non affectés :<br>homozygotes pour l'allèle<br>minoritaire/hétérozygotes +<br>homozygotes pour l'allèle<br>majoritaire | KHI2  | p-value  |
|------------|---------------------------|----|----|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|----------|
| A3         | chrA3.173079279!115735546 | G  | A  | 0/9                                                                                                                          | 6/3                                                                                                                              | 9     | 0,0027   |
| D4         | chrD4.33354704!42022213   | T  | C  | 6/3                                                                                                                          | 0/9                                                                                                                              | 9     | 0,0027   |
| D4         | chrD4.57503433!61537310   | A  | C  | 6/3                                                                                                                          | 0/9                                                                                                                              | 9     | 0,0027   |
| D3         | chrD3.115738541!11984     | G  | A  | 1/8                                                                                                                          | 7/2                                                                                                                              | 8.1   | 0,004427 |
| B3         | chrA3.103531072!9573120   | C  | T  | 5/3                                                                                                                          | 0/8                                                                                                                              | 7.273 | 0,007001 |
| D1         | chrD1.23282699!244        | A  | G  | 0/9                                                                                                                          | 5/4                                                                                                                              | 6.923 | 0,008509 |
| C2         | chrC2.74351206!62208475   | A  | C  | 0/9                                                                                                                          | 5/4                                                                                                                              | 6.923 | 0,008509 |
| C2         | chrC2.74745816!62524694   | A  | C  | 0/9                                                                                                                          | 5/4                                                                                                                              | 6.923 | 0,008509 |
| C2         | chrC2.74831458!62597408   | C  | T  | 0/9                                                                                                                          | 5/4                                                                                                                              | 6.923 | 0,008509 |
| C2         | chrC2.75511604!63155624   | G  | A  | 0/9                                                                                                                          | 5/4                                                                                                                              | 6.923 | 0,008509 |
| C2         | chrC2.75692809!63314263   | C  | A  | 0/9                                                                                                                          | 5/4                                                                                                                              | 6.923 | 0,008509 |
| C2         | chrC2.75894317!63489382   | A  | G  | 0/9                                                                                                                          | 5/4                                                                                                                              | 6.923 | 0,008509 |
| C2         | chrC2.76007197!63587436   | C  | A  | 0/9                                                                                                                          | 5/4                                                                                                                              | 6.923 | 0,008509 |
| C2         | chrC2.77074499!64470440   | C  | T  | 0/9                                                                                                                          | 5/4                                                                                                                              | 6.923 | 0,008509 |
| C2         | chrC2.77111721!64498845   | C  | T  | 0/9                                                                                                                          | 5/4                                                                                                                              | 6.923 | 0,008509 |
| C2         | chrC2.77283083!64647122   | T  | C  | 0/9                                                                                                                          | 5/4                                                                                                                              | 6.923 | 0,008509 |
| C2         | chrC2.77512166!64835670   | T  | C  | 0/9                                                                                                                          | 5/4                                                                                                                              | 6.923 | 0,008509 |
| C2         | chrC2.77514940!64838445   | G  | A  | 0/9                                                                                                                          | 5/4                                                                                                                              | 6.923 | 0,008509 |
| A1         | chrA1.124152866!106883506 | G  | T  | 5/4                                                                                                                          | 0/9                                                                                                                              | 6.923 | 0,008509 |
| C1         | chrUn2.4131734!8626893    | C  | T  | 5/4                                                                                                                          | 0/9                                                                                                                              | 6.923 | 0,008509 |
| C1         | chrC1.115468994!102472437 | C  | T  | 0/9                                                                                                                          | 5/4                                                                                                                              | 6.923 | 0,008509 |
| C1         | chrC1.120919565!106670154 | T  | C  | 5/4                                                                                                                          | 0/9                                                                                                                              | 6.923 | 0,008509 |
| D2         | chrD2.30927882!33190601   | T  | C  | 0/9                                                                                                                          | 5/4                                                                                                                              | 6.923 | 0,008509 |
| D2         | chrD2.69401538!55466819   | T  | C  | 5/4                                                                                                                          | 0/9                                                                                                                              | 6.923 | 0,008509 |
| D2         | chrD2.76022211!56386242   | T  | C  | 5/4                                                                                                                          | 0/9                                                                                                                              | 6.923 | 0,008509 |
| D2         | chrD2.76076464!56425911   | T  | C  | 5/4                                                                                                                          | 0/9                                                                                                                              | 6.923 | 0,008509 |
| D2         | chrD2.76593660!56847523   | C  | T  | 5/4                                                                                                                          | 0/9                                                                                                                              | 6.923 | 0,008509 |
| D3         | chrD3.58750841!41604895   | G  | A  | 5/4                                                                                                                          | 0/9                                                                                                                              | 6.923 | 0,008509 |
| B1         | chrB1.156770865!129795775 | T  | C  | 5/4                                                                                                                          | 0/9                                                                                                                              | 6.923 | 0,008509 |
| B3         | chrB3.1945003!1712394     | T  | C  | 5/4                                                                                                                          | 0/9                                                                                                                              | 6.923 | 0,008509 |

Légende : A1 : allèle 1. A2 : allèle 2. Les localisations des SNP sont codées comme suivant : la partie précédant le « ! » correspond à la localisation du SNP sur la version 6.2 du génome, la seconde partie correspond à la position réactualisée sur la version 9.0, en paires de bases. « Un » correspond à un chromosome non identifié. Nous avons obtenu de nombreux SNP candidats pour lesquels le test de Khi2 d'association aboutissait à une p-value < 0.05 ; incluant les associations contraires à notre modèle pour la cataracte (marqueurs pour lesquels les chats atteints de cataracte étaient homozygotes pour l'allèle majoritaire, et les chats contrôles étaient hétérozygotes ou homozygotes pour l'allèle minoritaire).

Nous avons mis en évidence de nombreux SNP statistiquement associés au locus recherché. Le SNP le plus associé, situés sur le chromosome A3, présentait la répartition suivante des génotypes :

- parmi les chats atteints de cataracte, aucun n'était homozygote pour l'allèle minoritaire et tous étaient soit hétérozygotes soit homozygotes pour l'allèle majoritaire ;
- parmi les chats indemnes, six étaient homozygote pour l'allèle minoritaire et trois étaient soit hétérozygotes soit homozygotes pour l'allèle majoritaire.

Le deuxième SNP le plus associé, situés sur le chromosome D4, présentait la répartition suivante des génotypes :

- parmi les chats atteints de cataracte, six étaient homozygote pour l'allèle minoritaire et trois étaient soit hétérozygotes soit homozygotes pour l'allèle majoritaire ;
- parmi les chats indemnes, aucun n'était homozygote pour l'allèle minoritaire et tous étaient soit hétérozygotes soit homozygotes pour l'allèle majoritaire.

L'analyse a été poursuivie de manière à extraire les SNP, dont la répartition des génotypes était compatible avec notre modèle. Nous avons ainsi extrait de l'étude précédente les marqueurs pour lesquels les génotypes étaient compatibles avec notre modèle de transmission autosomique récessive de la cataracte, c'est à dire les marqueurs pour lesquels les chats atteints de cataracte étaient attendus homozygotes pour l'allèle minoritaire et les chats indemnes contrôles étaient attendus hétérozygotes ou homozygotes pour l'allèle majoritaire. Les résultats sont présentés dans le tableau III.

**Tableau III : Marqueurs SNP les plus associés et compatibles avec une transmission autosomique récessive de la cataracte**

| Chromosome | Localisation du SNP       | A1 | A2 | Individus affectés :<br>homozygotes pour l'allèle<br>minoritaire/hétérozygotes +<br>homozygotes pour l'allèle<br>majoritaire | Individus non affectés :<br>homozygotes pour l'allèle<br>minoritaire/hétérozygotes +<br>homozygotes pour l'allèle<br>majoritaire | KH12  | p-value  |
|------------|---------------------------|----|----|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|----------|
| D4         | chrD4.33354704!42022213   | T  | C  | 6/3                                                                                                                          | 0/9                                                                                                                              | 9     | 0,0027   |
| D4         | chrD4.57503433!61537310   | A  | C  | 6/3                                                                                                                          | 0/9                                                                                                                              | 9     | 0,0027   |
| B3         | chrA3.103531072!9573120   | C  | T  | 5/3                                                                                                                          | 0/8                                                                                                                              | 7.273 | 0,007001 |
| A1         | chrA1.124152866!106883506 | G  | T  | 5/4                                                                                                                          | 0/9                                                                                                                              | 6.923 | 0,008509 |
| C1         | chrUn2.4131734!8626893    | C  | T  | 5/4                                                                                                                          | 0/9                                                                                                                              | 6.923 | 0,008509 |
| C1         | chrC1.120919565!106670154 | T  | C  | 5/4                                                                                                                          | 0/9                                                                                                                              | 6.923 | 0,008509 |
| D2         | chrD2.69401538!55466819   | T  | C  | 5/4                                                                                                                          | 0/9                                                                                                                              | 6.923 | 0,008509 |
| D2         | chrD2.76022211!56386242   | T  | C  | 5/4                                                                                                                          | 0/9                                                                                                                              | 6.923 | 0,008509 |
| D2         | chrD2.76076464!56425911   | T  | C  | 5/4                                                                                                                          | 0/9                                                                                                                              | 6.923 | 0,008509 |
| D2         | chrD2.76593660!56847523   | C  | T  | 5/4                                                                                                                          | 0/9                                                                                                                              | 6.923 | 0,008509 |
| D3         | chrD3.58750841!41604895   | G  | A  | 5/4                                                                                                                          | 0/9                                                                                                                              | 6.923 | 0,008509 |
| B1         | chrB1.156770865!129795775 | T  | C  | 5/4                                                                                                                          | 0/9                                                                                                                              | 6.923 | 0,008509 |
| B3         | chrB3.1945003!1712394     | T  | C  | 5/4                                                                                                                          | 0/9                                                                                                                              | 6.923 | 0,008509 |
| E3         | chrE3.12993249!10961635   | A  | G  | 5/4                                                                                                                          | 0/9                                                                                                                              | 6.923 | 0,008509 |
| A2         | chrA2.24908748!19555794   | C  | T  | 5/4                                                                                                                          | 0/9                                                                                                                              | 6.923 | 0,008509 |
| A2         | chrA2.24946359!19602940   | G  | T  | 5/4                                                                                                                          | 0/9                                                                                                                              | 6.923 | 0,008509 |
| A2         | chrA2.25012961!19678079   | A  | G  | 5/4                                                                                                                          | 0/9                                                                                                                              | 6.923 | 0,008509 |
| A2         | chrUn.48268432!19747192   | C  | T  | 5/4                                                                                                                          | 0/9                                                                                                                              | 6.923 | 0,008509 |
| A2         | chrA2.25965081!20523155   | A  | C  | 5/4                                                                                                                          | 0/9                                                                                                                              | 6.923 | 0,008509 |
| A2         | chrA2.26301385!20806800   | G  | A  | 5/4                                                                                                                          | 0/9                                                                                                                              | 6.923 | 0,008509 |
| A2         | chrA2.26550902!21008911   | G  | A  | 5/4                                                                                                                          | 0/9                                                                                                                              | 6.923 | 0,008509 |
| A2         | chrA2.26581071!21039633   | G  | A  | 5/4                                                                                                                          | 0/9                                                                                                                              | 6.923 | 0,008509 |
| A2         | chrA2.26685157!21107916   | C  | T  | 5/4                                                                                                                          | 0/9                                                                                                                              | 6.923 | 0,008509 |
| A2         | chrA2.26811513!21209128   | T  | G  | 5/4                                                                                                                          | 0/9                                                                                                                              | 6.923 | 0,008509 |
| A2         | chrA2.26877228!21260741   | G  | T  | 5/4                                                                                                                          | 0/9                                                                                                                              | 6.923 | 0,008509 |
| A2         | chrA2.26909390!21284434   | C  | T  | 5/4                                                                                                                          | 0/9                                                                                                                              | 6.923 | 0,008509 |
| A2         | chrA2.27502834!21749853   | A  | G  | 5/4                                                                                                                          | 0/9                                                                                                                              | 6.923 | 0,008509 |
| A2         | chrA2.27581563!21818794   | C  | T  | 5/4                                                                                                                          | 0/9                                                                                                                              | 6.923 | 0,008509 |
| A2         | chrA2.28338999!22430462   | T  | C  | 5/4                                                                                                                          | 0/9                                                                                                                              | 6.923 | 0,008509 |
| A2         | chrA2.28400595!22475642   | A  | G  | 5/4                                                                                                                          | 0/9                                                                                                                              | 6.923 | 0,008509 |
| A2         | chrA2.22251385!1148303341 | C  | T  | 5/4                                                                                                                          | 0/9                                                                                                                              | 6.923 | 0,008509 |
| D2         | chrD2.10725006!15309165   | A  | G  | 5/3                                                                                                                          | 0/7                                                                                                                              | 6.562 | 0,01041  |
| A2         | chrA2.28569715!22600383   | T  | C  | 4/3                                                                                                                          | 0/8                                                                                                                              | 6.234 | 0,01253  |
| X          | chrX.42025605!34488991    | G  | A  | 4/3                                                                                                                          | 0/5                                                                                                                              | 4.286 | 0,03843  |
| X          | chrX.42422060!34818421    | T  | C  | 4/3                                                                                                                          | 0/5                                                                                                                              | 4.286 | 0,03843  |
| D1         | chrD1.27851283!22833213   | T  | G  | 4/4                                                                                                                          | 0/6                                                                                                                              | 4.2   | 0,04042  |

Légende : A1 : allèle 1. A2 : allèle 2. Les localisations des SNP sont codées comme suivant : la partie précédant le « ! » correspond à la localisation du SNP sur la version 6.2 du génome, la seconde partie correspond à la position réactualisée sur la version 9.0, en paires de bases. « Un » correspond à un chromosome non identifié. Nous avons ici sélectionné les marqueurs pour lesquels les individus affectés étaient majoritairement homozygotes pour l'allèle minoritaire, et les individus non affectés étaient majoritairement homozygotes pour l'allèle majoritaire.

L'étude d'association pangénomique réalisée à l'aide des 18 chats et un modèle de transmission autosomique récessif pour la cataracte, a révélé **deux régions chromosomiques associées de manière statistiquement significative au locus de la cataracte**. La meilleure association a été détectée pour deux marqueurs situés sur le chromosome D4 (Tableau III) pour lesquels six des neuf chats atteints étaient homozygotes pour l'allèle minoritaire et trois chats étaient hétérozygotes ou homozygotes pour l'allèle majoritaire, alors qu'aucun chat indemne n'était homozygote pour l'allèle minoritaire.

Ces deux marqueurs étaient situés à 42 Mb (mégabases) et 61 Mb sur le chromosome D4, soit éloignés de près de 20 Mb. Les marqueurs les plus associés suivants étaient situés sur des chromosomes différents (Tableau III) :

- un marqueur isolé sur le chromosome B3 ;
- un marqueur isolé sur le chromosome A1 ;
- deux marqueurs très éloignés situés sur le chromosome C1 ;
- **un locus de quatre SNP situé aux alentours de 55-56 Mb sur le chromosome D2 ;**
- des marqueurs isolés situés sur les chromosomes D3, B1, B3 et E3 ;
- **un locus de 16 SNP situés aux alentours de 19-22 Mb sur le chromosome A2.**

**Aucun des deux locus des chromosomes D2 et A2 ne contenait de gène candidat obtenu à la suite du séquençage de génome entier** (Tableau I). Les deux gènes *ADAMTS10* et *AGK* situés sur le chromosome A2 étaient positionnés à grande distance du locus associé situés à 19-22 Mb (respectivement 5 Mb et 157 Mb environ).

Nous avons poursuivi l'étude en réalisant une cartographie d'homozygotie.

### **3. Résultat de la cartographie d'homozygotie**

Nous avons complété l'étude d'association précédente par une cartographie d'homozygotie. Les génotypes des dix-huit individus Bengal, dont neuf indemnes et neuf atteints de cataracte, ont été utilisés. Les portions homozygotes de leurs génomes ont été extraites à l'aide du logiciel PLINK en appliquant les paramètres suivants : régions homozygotes de plus de 1000 kb, avec une tolérance de maximum neuf SNP non génotypés et trois SNP hétérozygotes. Les régions homozygotes pour chaque chromosome ont été inspectés manuellement afin de repérer des régions homozygotes partagées entre les individus atteints et non partagées par les individus indemnes.

**Nous n'avons mis en évidence aucune région homozygote partagée par les neufs chats atteints de cataracte et non partagée par les neuf chats indemnes.**

Un exemple de résultats de cette analyse, pour un chromosome, est présenté dans le Tableau IV.

**Tableau IV : Extrait des résultats de l'étude d'homozygotie présentant le résultat du chromosome C2**

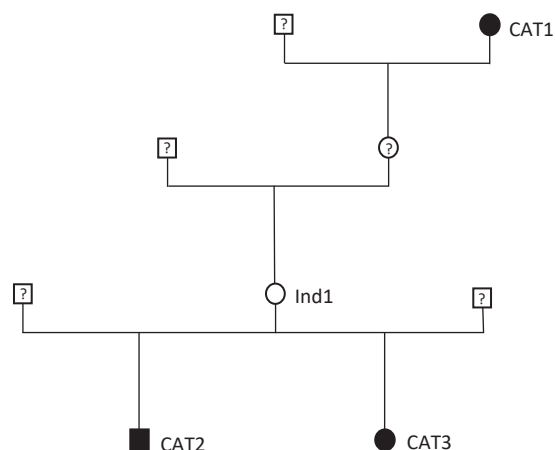
| Chat | Phenotype | CHR | POS1 : début | POS2 : fin | Taille du fragment (en Kb) | Nombre de SNP |
|------|-----------|-----|--------------|------------|----------------------------|---------------|
| Ind2 | Contrôle  | C2  | 68381493     | 74688350   | 6306.858                   | 143           |
| CAT7 | Cataracte | C2  | 69314575     | 75218324   | 5903.750                   | 133           |
| CAT3 | Cataracte | C2  | 70236456     | 75218324   | 4981.869                   | 113           |
| CAT3 | Cataracte | C2  | 77269449     | 82377682   | 5108.234                   | 112           |
| CAT9 | Cataracte | C2  | 77269449     | 82917998   | 5648.550                   | 130           |
| Ind4 | Contrôle  | C2  | 77269449     | 83286703   | 6017.255                   | 140           |
| Ind3 | Contrôle  | C2  | 77269449     | 125460356  | 48190.908                  | 1255          |
| CAT7 | Cataracte | C2  | 77269449     | 125933519  | 48664.071                  | 1271          |
| Ind5 | Contrôle  | C2  | 77269449     | 137723187  | 60453.739                  | 1587          |
| Ind7 | Contrôle  | C2  | 86854164     | 95811784   | 8957.621                   | 227           |
| CAT6 | Cataracte | C2  | 87670116     | 96421282   | 8751.167                   | 225           |
| CAT1 | Cataracte | C2  | 97586873     | 104000190  | 6413.318                   | 166           |
| Ind7 | Contrôle  | C2  | 97810917     | 109823719  | 12012.803                  | 307           |
| Ind4 | Contrôle  | C2  | 98813093     | 112395197  | 13582.105                  | 347           |

Légende : Ind : chat indemne, CAT : chat atteint de cataracte, CHR : chromosome, POS1 : position du premier SNP homozygote, POS2 : position du dernier SNP homozygote. Extrait du tableau de l'étude d'homozygotie des 18 chats Bengal dont neuf atteints de cataracte et neuf indemnes. Aucune région commune aux neuf atteints et non commune aux indemnes n'a pu être mise en évidence. Ici, pour une partie du chromosome C2, une région homozygote commune aux chats atteints 3 et 7 a été mise en évidence entre les positions 70236456 et 75218324 mais cette région n'était pas partagée par les autres chats atteints et elle était en partie partagée par le chat indemne 2 : elle ne constituait pas une région d'intérêt pour la mutation recherchée. De la même manière, la région homozygote située entre les positions 77269449 et 82377682 était commune aux chats atteints 3, 9 et 7 mais également présente chez les chats indemnes 4, 3 et 5.

Aucune région d'intérêt n'a été mise en évidence par l'étude d'homozygotie sur l'ensemble des chats de l'effectif. Certaines régions chromosomiques homozygotes étaient communes à cinq chats atteints au maximum, mais aucune n'était commune aux neuf chats atteints. Les régions communes aux chats atteints étaient de plus toujours partagées par au moins un chat indemne contrôle.

#### 4. Raffinement de la cartographie d'homozygotie

Dans notre panel de dix-huit chats incluant neuf chats atteints de cataracte qui avaient été génotypés, nous avons étudié les liens de parenté entre les différents individus atteints afin de rechercher s'ils appartenaient à une seule grande famille ou à des sous-familles contenant plusieurs chats atteints. Nous n'avons pas identifié de famille unique mais des sous-familles et nous avons notamment recensé trois chats atteints appartenant à la même famille, dont le pedigree est présenté en Figure 44.



**Figure 44 : Pedigree de quatre chats Bengal génotypés ayant des relations de parenté**

Les cercles représentent les femelles, et les carrés représentent les mâles. La couleur noire signifie que l'individu est atteint de cataracte, la couleur blanche signifie que l'individu est indemne de cataracte. Un point d'interrogation indique un individu dont le statut est inconnu pour la cataracte. Trois des individus atteints de cataracte font partie de la même famille, ainsi qu'un individu indemne contrôle.

Notons que, dans cette famille reliant trois chats atteints, avait également été génotypé un chat indemne (Figure 44). Nous avons décidé de réaliser une étude d'homozygotie dans cette petite famille, sur les trois individus atteints apparentés, et en prenant en compte l'ensemble des neuf individus indemnes contrôle, soit 12 chats au total.

**Nous n'avons mis en évidence aucune région homozygote partagée par les trois chats atteints apparentés et non partagée par les neuf chats indemnes.**

Un exemple de résultats de cette analyse, pour un chromosome, est présenté dans le tableau V.

**Tableau V : Extrait de l'étude d'homozygotie réalisée chez trois chats Bengal atteints apparentés et neuf chats indemnes, pour le chromosome F2**

| Chat | Phenotype | CHR | POS1 : début | POS2 : fin | Taille du fragment (en Kb) | Nombre de SNP |
|------|-----------|-----|--------------|------------|----------------------------|---------------|
| Ind2 | Control   | F2  | 17018077     | 23477609   | 6459.533                   | 187           |
| Ind3 | Control   | F2  | 26172391     | 30384261   | 4211.871                   | 101           |
| Ind4 | Control   | F2  | 30148604     | 50755304   | 20606.701                  | 560           |
| Ind7 | Control   | F2  | 31565257     | 40989074   | 9423.818                   | 263           |
| Ind8 | Control   | F2  | 44983462     | 49317386   | 4333.925                   | 110           |
| Ind1 | Control   | F2  | 44983462     | 49317386   | 4333.925                   | 110           |
| CAT1 | Affected  | F2  | 48385112     | 56573128   | 8188.017                   | 235           |
| CAT2 | Affected  | F2  | 48385112     | 69474912   | 21089.801                  | 560           |
| CAT3 | Affected  | F2  | 48385112     | 56573128   | 8188.017                   | 235           |
| Ind7 | Control   | F2  | 49878896     | 56573128   | 6694.233                   | 192           |
| Ind9 | Control   | F2  | 58049536     | 70207789   | 12158.254                  | 301           |
| Ind3 | Control   | F2  | 66382246     | 72588645   | 6206.400                   | 161           |
| Ind6 | Control   | F2  | 66434163     | 77996863   | 11562.701                  | 305           |
| Ind2 | Control   | F2  | 71617612     | 75284787   | 3667.176                   | 101           |

Légende : Ind : chat indemne, CAT : chat atteint de cataracte, *Control* : indemne de cataracte, *Affected* : atteint de cataracte CHR : chromosome, POS1 : position du premier SNP homozygote, POS2 : position du dernier SNP homozygote. Extrait du tableau de l'étude d'homozygotie des trois chats atteints apparentés et neuf chats indemnes contrôles. Une région de 235 SNP commune aux trois chats atteints a été mise en évidence, mais elle était en grande partie partagée par l'individu contrôle numéro 7 ce qui n'en faisait pas un locus d'intérêt pour la cataracte.

Tout comme la première étude d'homozygotie, la seconde étude réalisée chez des individus atteints et apparentés, ne nous a pas permis de mettre en évidence une région homozygote partagée par les individus atteints de cataracte et non partagée par les individus indemnes contrôles.

Nous n'avons pas réalisé d'étude d'homozygotie intra-familiale, la seule famille contenant à la fois des individus indemnes et atteints génotypés étant la famille présentée en Figure 44, qui ne contenait qu'un seul individu indemne contrôle.

### III. Discussion

L'objectif de cette étude était d'identifier des variants génétiques candidats à l'origine de la cataracte héréditaire dans une lignée de chats Bengal, ou une/des région(s) chromosomique candidates associées à cette cataracte.

#### 1. Séquençage du génome entier d'un chat atteint de cataracte

Le séquençage de génome entier d'un chat atteint de cataracte a permis de mettre en évidence des variants génomiques à l'impact prévu comme « fort » dans neuf gènes différents ayant été répertoriés dans une méta-analyse recensant 450 gènes à l'origine de cataracte chez l'homme, la souris ou le rat. Cependant, l'interprétation des données obtenues à l'issue du séquençage de génome entier a reposé sur l'utilisation successive de filtres, par impossibilité d'étudier manuellement chaque variant, 44 994 variants codants ou de sites d'épissage et homozygotes chez notre chat atteint, ayant été identifiés par séquençage et comparaison avec le génome de référence. Notons que le premier filtre utilisé a été l'homozygotie du chat séquencé pour le variant recherché. Nous avons donc fait l'hypothèse que la cataracte était autosomique récessive, ce qui n'a pas été formellement prouvé par les études antérieures (Briatta, 2016 ; Bourguet et al., 2018).

Le deuxième filtre reposait sur l'impact fonctionnel prédit par l'outil SnpEff : nous n'avons conservé pour l'analyse que les variants avec un impact prévu « High », soit fortement délétère, sur la protéine codée. Les variants d'impact prévu comme « Moderate » n'ont pas été étudiés, aussi l'analyse des résultats du séquençage réalisée au cours de ce travail est-elle partielle. Afin de compléter notre travail, il convient d'analyser la liste des variants à impact fonctionnel prédit comme modéré, qui contient 39577 variants. Cette liste contient notamment les variants qui engendrent un changement d'acide-aminé et dont l'impact fonctionnel peut être classé comme modéré par l'outil SnpEff, mais qui *in vivo* peuvent se révéler délétères. La classification de l'impact des variants génomique ne peut pas être effectuée sur la seule base d'une prédiction bio-informatique et de nombreux paramètres et données doivent être pris en compte. Récemment, une étude a montré que l'utilisation de plusieurs outils de prédiction bio-informatiques, combinés à des données de populations, d'évaluation fonctionnelle *in vivo* ou *in vitro* et de la pathologie comparée, était nécessaire pour aboutir à la classification des variants génomiques animaux (Boeykens et al., 2024).

Nous avons également réduit le nombre de variants candidats à impact fort à étudier en nous restreignant aux variants situés dans des gènes candidats de cataracte identifiés chez l'homme, la souris ou le rat syndromique (Shiels, 2024). Cette approche excluait donc toute possibilité de découvrir un nouveau gène de cataracte. De plus, nous avons également restreint notre étude aux variants situés dans des gènes à l'origine de cataractes non-syndromiques : nous avons exclu les variants associées à des effets délétères autres que dans l'œil pour le patient. En effet, nous avons jugé les variants situés dans des gènes de cataractes syndromiques comme peu probablement portés par les chats étudiés qui étaient tous cliniquement sains en dehors de leur atteinte cristallinienne. Toutefois, nous ne pouvons exclure l'hypothèse dans laquelle une mutation d'un gène à l'origine de cataracte syndromique chez l'humain, la souris ou le rat pourrait être à l'origine de cataracte isolée dans une autre espèce comme le chat.

Le dernier filtre a consisté à trier les variants retenus en fonction de leur fréquence dans un panel de 340 chats de différentes races dont les génomes ont été séquencés dans le cadre du projet *99 Lives* (Buckley et al., 2020). Nous avons exclu les variants dont la fréquence était supérieure à 20 % chez ce panel de 340 chats comprenant 16 chats Bengal. Cette fréquence délibérément élevée a été utilisée pour tenir compte du fait que la cataracte étant asymptomatique, il était possible que parmi les 16 chats Bengal du projet *99 Lives*, certains soient hétérozygotes, voire homozygotes, pour les variants de cataracte que nous recherchions.

Ainsi, notre analyse du séquençage du génome d'un chat Bengal atteint de cataracte nécessiterait, pour être exhaustive :

- d'être complétée par l'analyse des variants à impact modéré ;
- puis d'être élargie aux variants situés en dehors des gènes candidats de cataracte ;
- puis d'être élargie aux non-codants et aux variants structuraux ;
- et enfin d'être élargie aux variants hétérozygotes chez notre chat séquencé.

Le nombre beaucoup trop élevé de variants à analyser chez notre chat atteint de cataracte, dû aux faits :

- qu'il s'agissait d'un chat Bengal issu d'hybridation et donc avec un polymorphisme très élevé comparé aux chats domestiques purs (Kaelin et al., 2024) ;
- que le génome de référence félin est issu d'un chat de race Abyssin (Pontius et al., 2007) ;
- que nous ne disposions pas de génomes de chats d'autres races pour filtrer les variants (Kaczmarek et al., 2025) ;

a rendu cette analyse exhaustive impossible, voire contre-productive. C'est pourquoi nous nous sommes orientés vers une recherche de région(s) candidate(s), à l'aide d'une approche par clonage positionnel, afin de réduire le nombre de variants à analyser et tirer le meilleur profit de nos données de séquençage (Mériot et al., 2020).

## **2. Analyse pangénomique à l'aide de marqueurs SNP**

Afin de réduire la taille de la région génomique à étudier et donc le nombre de gènes candidats potentiels pour la cataracte, nous avons opté pour un génotypage de chats atteints et contrôles indemnes à l'aide de la puce à marqueurs SNP Illumina, seul outil de génotypage à l'échelle du génome disponible actuellement pour le chat (Gandolfi et al., 2018). Nous avons à notre disposition les génotypes de neuf chats atteints et neuf chats contrôles, ce qui est peu pour une étude d'association, mais peut s'avérer suffisant pour une cartographie d'homozygotie (Abitbol, 2021 ; Mériot et al., 2020 ; Abitbol et al., 2015).

Notre étude d'association sans utilisation de modèle a permis de mettre en évidence une potentielle association avec une portion du chromosome C1. Dans notre liste de gènes candidats obtenus précédemment, un gène était présent sur une portion du chromosome C1 : le gène *FIGN*, présentant un variant en position 155 354 385 pb. Il a été montré que la fidgetine est une protéine de la famille des ATPases, spécialisée dans la dépolymérisation des microtubules, jouant un rôle clé dans la régulation de l'architecture du fuseau mitotique et la dynamique des microtubules. Des études ont suggéré l'association de la fidgetine à la progression du carcinome hépatocellulaire chez l'Homme (Zhou et al., 2020). Aucune association du gène *FIGN* avec des cataractes humaines n'a été publiée à ce jour, cependant une étude chez la souris a mis en évidence qu'une mutation spontanée de *FIGN* entraînait chez les individus atteints des anomalies lors du développement embryonnaire, comme une microphthalmie et des anomalies de genèse de l'épithélium rétinien. Le marquage de l'expression de la fidgetine dans les embryons de souris a montré une présence majeure au niveau des vésicules cristalliniennes, des cupules optiques, de la partie antérieure du cristallin et de l'épithélium pigmentaire rétinien. Certaines des souris mutantes étaient atteintes de cataractes (Cox et al., 2000). De ce fait, le gène *FIGN* restait un gène candidat d'intérêt.

L'étude d'association avec utilisation d'un modèle de transmission autosomique récessive a permis de mettre en évidence trois autres régions d'intérêt potentiel. Une région du chromosome D4 contenait deux marqueurs SNP associés, mais éloignés de 20 Mb. Un deuxième segment, appartenant au chromosome D2, contenait quatre SNP associés, tous situés

à un même locus. Le troisième segment d'intérêt, situé sur le chromosome A2, contenait 16 SNP associés à la cataracte. Ces portions de génome ne contenaient cependant aucun des gènes candidats identifiés précédemment par l'analyse du séquençage de génome. La région la plus prometteuse, du fait du nombre de SNP associés, était la région du chromosome A2 située à 19-22 Mb. Compte tenu du petit nombre de chats génotypés, il n'a pas été surprenant que l'étude d'association ne donne pas de résultat concluant.

L'étude d'homozygotie n'a pas permis de mettre en évidence de portion homozygote commune aux neuf chats atteints et non partagée par les chats indemnes. De même, l'étude d'homozygotie intra-familiale réalisée sur trois chats atteints apparentés et l'ensemble des chats témoins indemnes n'a pas permis de mettre en évidence de région homozygote exclusivement portée par les chats atteints. Dans le cadre de nos recherches, l'hypothèse d'une transmission autosomique récessive de la cataracte a été émise après l'analyse des pedigrees des animaux atteints (Bourguet et al, 2018). Toutefois, une transmission autosomique dominante à pénétrance incomplète ou multifactorielle (polygénique) n'a pas pu être totalement exclue. Le fait que nous n'ayons pas réussi à mettre en évidence de région homozygote partagée par les trois chats atteints d'une même famille et absente chez les chats contrôle peut s'expliquer par :

- la cataracte n'est pas autosomique récessive ;
- il existe différentes cataractes d'étiologie moléculaire différente ségrégeant chez le Bengal, même au sein d'une même famille ;
- l'haplotype contenant la mutation causale de cataracte est un haplotype commun chez le Bengal. Cette situation se rencontre dans les races récentes, créées à partir d'un petit nombre d'individus fondateurs, et dans le cas d'une mutation récente. La mutation apparaît spontanément chez un individu portant un haplotype commun et dans la population ségrégeant ainsi deux versions de cet haplotype commun : l'un portant la mutation et l'autre en étant dépourvu. Cette situation rend difficile l'identification de la mutation par cartographie d'homozygotie, dont le but est justement d'identifier un haplotype homozygote chez les individus atteints, et non partagé à l'état homozygote par les individus indemnes ;
- une combinaison de ces différentes situations.

### 3. Contexte de la génomique féline et perspectives pour l'étude de la cataracte du Bengal

#### *Progrès de la génomique féline*

Si l'analyse génétique féline a connu des progrès importants durant ces dix dernières années (Abitbol, 2021), la connaissance du génome félin reste toutefois en retard par rapport à celui d'autres espèces comme les souris ou les poissons-zèbre. Le premier séquençage de génome félin entier a été publié en 2007 (Pontius et al, 2017) et comportait de nombreuses lacunes. La dernière version du génome publiée présentait une profondeur de séquençage beaucoup plus importante que les premières versions, passant de 3X à 72X, et comportait de moins en moins de lacunes et d'erreurs d'assignation ([www.ensembl.org](http://www.ensembl.org)). Une nouvelle version du génome félin a été publiée récemment (F.catus\_Fca126\_mat1.0 ; issue d'un chat de maison sans race ; <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/datasets/genome/?taxon=9685>), mais elle n'est pas disponible pour tous les outils bio-informatiques disponibles en ligne et facilement utilisables sans l'aide d'un bio-informaticien (Bredemeyer et al., 2021). En particulier elle n'est pas disponible pour l'outil de prédiction et annotation des variants SnpEff que nous avons utilisé ou *Variant Effect Predictor* qui est largement utilisé ([www.ensembl.org/Tools/VEP](http://www.ensembl.org/Tools/VEP)). Les défis restent importants en génomique féline : les effectifs disponibles de relativement petite taille peuvent restreindre la puissance statistique des analyses. Si les effectifs de petite taille peuvent poser des soucis dans certaines méthodes d'analyse génétique comme les études d'association, certaines études d'homozygoties peuvent aboutir à des résultats concluants à partir d'un nombre d'animaux très restreints (Abitbol et al., 2015). Cette approche n'a cependant pas été concluante dans le cas de la cataracte du Bengal que nous avons étudiée. De plus, l'outil de génotypage pangénomique actuellement disponible chez le chat est la puce Illumina 63K, qui est une puce à SNP à basse densité, permettant d'identifier des loci mendéliens mais manquant de densité pour étudier des caractères héréditaires complexes (Gandolfi et al., 2018). Si la cataracte du Bengal était hétérogène génétiquement (plusieurs variants dans des gènes différents donnant un même phénotype) ou polygénique, la puce 63K n'est probablement l'outil idéal pour la caractériser du point de vue génomique. Une nouvelle version de puce féline à haute densité a vu le jour récemment et devrait être disponible prochainement, mais aujourd'hui elle est toujours non diffusée (Hernandez et al., 2022).

## *Perspectives*

A l'issue de notre étude, nous avons pu mettre en évidence le caractère plus complexe qu'initialement supposé de la cataracte du Bengal. Il est peut-être même possible de parler "des cataractes héréditaires du Bengal", l'hypothèse d'une étiologie unique n'étant pas acquise. Plusieurs approches sont utilisables pour compléter notre étude et espérer aboutir à la caractérisation moléculaire de l'affection.

Une des perspectives serait un recrutement plus vaste de chats Bengal apparentés aux chats atteints que nous avons génotypés. Une étude d'association, ou plus judicieusement une analyse de liaison familiale, réalisée avec un nombre plus important de sujets apparentés pourrait permettre d'identifier une ou plusieurs régions candidates. De plus, la récolte de données de généalogie de différentes familles de Bengal où ségrège une cataracte pourrait aider à identifier le mode de transmission, étape préalable à une analyse de liaison. Si l'affection s'avère non mendélienne, seul le recours à une étude d'association réalisée avec un grand nombre de chats (de l'ordre de la centaine au minimum) et une puce à marqueurs SNP à haute densité permettrait d'identifier des loci candidats.

Une autre possibilité serait de séquencer les génomes entiers de plusieurs autres chats Bengal atteints de cataracte et de comparer les génomes de ces chats avec ceux d'une large base de données de chats séquencés de différentes races, indemnes de cataracte, afin de filtrer le polymorphisme inter-racial et inter-individuel. Cette approche est largement utilisée, avec succès chez le chien (Abitbol et al., 2023 ; Abitbol et al., 2022) mais elle nécessite de disposer d'une base de données de génomes contrôles et des capacités matérielles et des compétences pour l'analyse bio-informatique de ces génomes.

A ce jour, les analyses complémentaires réalisables dans la cadre du projet portant sur la cataracte du Bengal sont le génotypage, à l'aide de la puce Illumina 63K, de quelques chats supplémentaires atteints et indemnes, dont l'ADN est disponible (Briatta, 2016) et l'analyse des variants à impact modéré issus du séquençage de génome entier.



# CONCLUSION

Notre travail avait pour but de rechercher la ou les mutations responsables de la cataracte héréditaire observée dans une lignée de chats Bengal ou les régions candidates associées à cette cataracte. Grâce à un séquençage de génome entier d'un individu atteint et à l'utilisation conjointe d'une étude d'association pangénomique et d'une cartographie d'homozygotie, nous avons pu explorer différentes approches pour tenter de caractériser la cataracte d'un point de vue moléculaire. Bien que plusieurs régions génomiques aient été identifiées comme potentiellement impliquées, aucune mutation candidate unique n'a pu être formellement retenue. Cependant, les résultats obtenus ont apporté des informations sur la probable complexité du support génétique de cette affection. Il est possible que la cataracte étudiée soit due à des mécanismes génétiques plus complexes qu'une transmission autosomique récessive, comme une transmission dominante à pénétrance incomplète, une transmission polygénique ou une hétérogénéité génétique. Des facteurs environnementaux ou épigénétiques pourraient également être impliqués.

Ce travail a mis en évidence les écueils actuels rencontrés lors de l'interprétation des données de séquençage de génome entier dans l'espèce féline. Il a également souligné l'importance de disposer de cohortes suffisantes de chats atteints et indemnes contrôles lorsque l'on souhaite exploiter des données de génotypage à l'échelle du génome et que l'affection étudiée n'est pas autosomique récessive à pénétrance complète.

En dépit de l'absence de découverte concrète, notre travail constitue une première étape dans la caractérisation génétique de la/des cataracte(s) héréditaire(s) du Bengal. Il ouvre la voie à de futures investigations pour mieux comprendre les mécanismes sous-jacents à cette affection, dans le but de pouvoir dépister cette affection et à terme pouvoir proposer un test génétique pour les reproducteurs.



# BIBLIOGRAPHIE

- Abitbol, M. et al. (2023). A CDH23 missense variant in Beauceron dogs with non-syndromic deafness. *Animal Genetics*, 54(1), pp. 73-77. <https://doi.org/10.1111/age.13273>.
- Abitbol, M. et al. (2022). A PNPLA8 frameshift variant in Australian shepherd dogs with hereditary ataxia. *Animal Genetics*, 53(5), pp. 709-712. <https://doi.org/10.1111/age.13245>.
- Abitbol, M. (2021). Génomique féline, progrès récents et intérêts en recherche et en médecine vétérinaire. *Bulletin de l'Académie vétérinaire de France*, 174, pp. 191-198. <https://doi.org/10.3406/bavf.2021.70944>
- Abitbol, M. et al. (2015). A COLQ Missense Mutation in Sphynx and Devon Rex Cats with Congenital Myasthenic Syndrome ; *PLoS ONE*, 10(9). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0137019>
- Benz, P. et al. (2011). Detection of Encephalitozoon cuniculi in the feline cataractous lens. *Veterinary Ophthalmology*, 14(s1), pp. 37-47. <https://doi.org/10.1111/j.1463-5224.2011.00873.x>
- Boeykens, F. et al. (2024). Development and validation of animal variant classification guidelines to objectively evaluate genetic variant pathogenicity in domestic animals. *Frontiers in Veterinary Science*, 11. <https://doi.org/10.3389/fvets.2024.1497817>
- Bourguet, A. et al (2018). Cataracts in a population of Bengal cats in France. *Veterinary Ophthalmology*, 21(1), pp. 10-18. <https://doi.org/10.1111/vop.12470>
- Bredemeyer, K.R. et al (2021). Ultracontinuous Single Haplotype Genome Assemblies for the Domestic Cat (Felis catus) and Asian Leopard Cat (Prionailurus bengalensis). *The Journal of Heredity*, 112(2), pp.165-173. <https://doi.org/10.1093/jhered/esaa057>
- Buckley, R.M et al (2020). Werewolf, There Wolf : Variants in Hairless Associated with Hypotrichia and Roaning in the Lykoi Cat Breed. *Genes*, 11(6), pp.682. <https://doi.org/10.3390/genes11060682>
- Briatta, A. (2016). *Etude ophtalmologique et génétique des anomalies oculaires dans une cohorte de chats Bengal*. [Thèse d'exercice]. Ecole Nationale Vétérinaire de Maisons-Alfort. 145 p.
- Chaudieu, G., Bouhanna, L. (2018) Le cristallin. In : *Atlas et manuel d'ophtalmologie féline*. Paris : Editions Med'Com. ISBN : 978-2-35403-255-5, pp. 199-215.
- Chaudieu, G. et al. (2009) Affections de l'œil et de ses annexes. In : Chaudieu, G., Cassagnes, C. (dir). *Les maladies héréditaires ou à prédisposition raciale chez le chat*. Paris : Le Point Vétérinaire, ISBN : 978-2-86326-263-4, pp. 317-345
- Chaudieu, G. (2006). Cataracte bilatérale primaire juvénile familiale chez neuf chats persans. *Pratique Médicale et Chirurgicale de l'Animal de Compagnie*, 41(2), pp. 63-68.

Clerc, B. (2005) Particularités anatomiques et physiologiques. In : Laforge, H., Roze, M. *Ophthalmologie du chat - pratique médicale et chirurgicale de l'animal de compagnie*. Paris : AFVAC, ISBN : 2-9516682-1-X, pp. 5-7.

Cogné, B. et al (2020). Mutations in the Kinesin-2 Motor KIF3B Cause an Autosomal-Dominant Ciliopathy. *American Journal of Human Genetics*, 106(6), pp.893-904. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2020.04.005>

Cox, G.A. et al (2000). The mouse fidgetin gene defines a new role for AAA family proteins in mammalian development. *Nature Genetics*, 26(2), pp.198-202. <https://doi.org/10.1038/79923>

Eizirik, E. et al (2003). Molecular Genetics and Evolution of Melanism in the Cat Family. *Current Biology*, 13(5), pp. 448-453. [https://doi.org/10.1016/S0960-9822\(03\)00128-3](https://doi.org/10.1016/S0960-9822(03)00128-3)

Gandolfi, B. et al (2018). Applications and efficiencies of the first cat 63K DNA array. *Scientific Reports*, 8(1). <https://doi.org/10.1038/s41598-018-25438-0>

Gelatt, K.N. (2021). Diseases of the lens and cataract formation. In : *Veterinary ophthalmology*. 6th edition. Hoboken : Wiley, ISBN : 978-1-119-44183-0, pp. 1317-1370.

Gelatt, K.N. (2014). Canine lens : cataract, luxation and surgery. Dans : *Essentials of Veterinary Ophthalmology*. Hoboken : Wiley, ISBN : 978-0-68330-077-2, pp. 301-323.

Gershony, L.C et al (2014). Who's behind that mask and cape ? The Asian leopard cat's Agouti (ASIP) allele likely affects coat colour phenotype in the Bengal cat breed. *Animal Genetics*, 45(6), pp. 893-897. <https://doi.org/10.1111/age.12206>

Guyonnet, A., Donzel, E., Bourguet, A. et Chahory, S. (2019). Epidemiology and clinical presentation of feline cataracts in France : A retrospective study of 268 cases. *Veterinary Ophthalmology*, 22 (2), pp. 116-124. <https://doi.org/10.1111/vop.12567>

Hernandez, I. et al. (2022). Complex Feline Disease Mapping Using a Dense Genotyping Array. *Frontiers in Veterinary Science*, 9. <https://doi.org/10.3389/fvets.2022.862414>.

Jaccard, L. Bengal cats coat : colors and patterns [en ligne]. Consulté le 14 octobre 2024, à l'adresse : <https://bengalcats.co/bengal-cat-colors-patterns/>

Kaczmarska, A. et al. (2025). Epileptic encephalopathy in a young Bengal cat caused by CAD deficiency. *Scientific Reports*, 15(1). <https://doi.org/10.1038/s41598-025-98414-0>.

Kaelin, C.B. et al. (2024). Ancestry dynamics and trait selection in a designer cat breed. *Current Biology*, 34(7), pp.1506-1518. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2024.02.075>.

Ketrang, K.L., Glaze, M.(2012). Lens. In : *Atlas of Feline Ophthalmology*. Hoboken : Wiley, ISBN : 978-04709-5874-2, pp. 106-115.

Kucharczyk, N., Cislo-Pakuluk, A., Stefanowicz, P., Bedford, P.(2020). Hereditary cataract in the Bengal cat in Poland. *BMC Veterinary Research*, 6, pp. 293. <https://doi.org/10.1186/s12917-020-02517-x>

LOOF. Caractéristiques de la race Bengal [en ligne]. Consulté le 15 mai 2024, à l'adresse : <https://loof.asso.fr/les-races-de-chat/bengal>

- Lyons, L.A., Imes D.L., Rah, H.C. et Grahn, R.A. (2005). Tyrosinase mutations associated with Siamese and Burmese patterns in the domestic cat (*Felis catus*). *Animal Genetics*, 36(2), pp. 119-126. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2052.2005.01253.x>
- Lyons, L.A. et al (2004). Feline Polycystic Kidney Disease Mutation Identified in PKD1. *Journal of the American Society of Nephrology*, 15(10), pp. 2548-2555. <https://doi.org/10.1097/01.ASN.0000141776.38527.BB>
- Maggs, D.J., Miller, P.E., Ofri, R. (2017). *Slatter's fundamentals of veterinary ophthalmology*. 6th edition. Amsterdam : Elsevier, ISBN : 978-03234-4337-1, 565p.
- McGeady et al.(2017). Eye and ear. Dans : *Veterinary embryology*. Hoboken : Wiley, ISBN : 978-11189-4061-7, pp. 298-313.
- Mellersh, C.S., Pettitt, L., Forman, O.P., Vaudin, M. et Barnett, K.C. (2006). Identification of mutations in HSF4 in dogs of three different breeds with hereditary cataracts. *Veterinary Ophthalmology*, 9(5), pp. 369-378. <https://doi.org/10.1111/j.1463-5224.2006.00496.x>
- Menotti-Raymond, M. et al. (2010). Widespread retinal degenerative disease mutation (rdAc) discovered among a large number of popular cat breeds. *The Veterinary Journal*, 186(1), pp. 32-38. <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2009.08.010>
- Menotti-Raymond, M. et al. (2009). Mapping of the Domestic Cat “SILVER” Coat Color Locus Identifies a Unique Genomic Location for Silver in Mammals. *Journal of Heredity*, 100(s1), pp. S8-S13. <https://doi.org/10.1093/jhered/esp018>
- Mériot, M. et al. (2020). Donskoy cats as a new model of oculocutaneous albinism with the identification of a splice-site variant in Hermansky-Pudlak Syndrome 5 gene. *Pigment Cell and Melanoma Research*, 33(6), pp. 814-825. <https://doi.org/10.1111/pcmr.12906>
- Mitchell, N. (2015). The lens. In : *Feline ophthalmology - The Manual*. Zaragoza : Servet. ISBN : 978-84163-1511-6, pp. 159-171.
- Narfström, K. et al.(2009). Retinal degeneration in the Abyssinian and Somali cat (rdAc): correlation between genotype and phenotype and rdAc allele frequency in two continents. *Veterinary Ophthalmology*, 12(5), pp. 285-291. <https://doi.org/10.1111/j.1463-5224.2009.00710.x>
- Nygren, K., Jalomäki, S., Karlstam, L., Narfström, K.(2018). Hereditary cataracts in Russian Blue cats. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 20(12), pp. 1105-1109. <https://doi.org/10.1177/1098612X17752197>
- Ofri, R. et al (2015). Characterization of an Early-Onset, Autosomal Recessive, Progressive Retinal Degeneration in Bengal Cats. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*, 56 (9), pp. 5299-5308. <https://doi.org/10.1167/iov.15-16585>
- Pontius, J.U. et al (2007). Initial sequence and comparative analysis of the cat genome. *Genome Research*, 17(11), pp. 1675-1689. <https://doi.org/10.1101/gr.6380007>

Schmidt-Küntzel, A., Eizirik, E., O'Brien, S.J., Menotti-Raymond, M. (2005). Tyrosinase and Tyrosinase Related Protein 1 Alleles Specify Domestic Cat Coat Color Phenotypes of the albino and brown Loci. *Journal of Heredity*, 96(4), pp. 289-301.  
<https://doi.org/10.1093/jhered/esi066>

Shiels, A. (2024). Through the Cat-Map Gateway : A Brief History of Cataract Genetics. *Genes*, 15(6), pp. 785. <https://doi.org/10.3390/genes15060785>

Sicuro, F.L. et Oliveira, L.F.B. (2015). Variations in leopard cat (*Prionailurus bengalensis*) skull morphology and body size : sexual and geographic influences. *PeerJ*, 3.  
<https://doi.org/10.7717/peerj.1309>

Sinowatz, F.(2009). Eye and ear. In : Hyttel, P., Sinowatz, F., Vejlted, M. *Essentials of domestic animal embryology*. Amsterdam : Elsevier, ISBN : 978-0-70202-899-1, pp.163-181.

Weber, T. (2021). Nouvelles méthodes d'évaluation des variations génétiques via une approche bioinformatique : application aux maladies humaines. [Thèse de doctorat en sciences de la vie et de la santé - spécialité bioinformatique et biologie des systèmes]. Université de Strasbourg. 164p.

Zhou, B. et al (2020). Fidgetin as a potential prognostic biomarker for hepatocellular carcinoma. *International Journal of Medical Sciences*, 17(17), pp.2888-2894.  
<https://doi.org/10.7150/ijms.49913>.

# ANNEXES

## Annexe 1 : Standard LOOF de la race Bengal



### BENGAL

#### TETE = 35 points

Forme = 6  
Oreilles = 6  
Yeux = 6  
Profil = 6  
Nez = 3  
Museau = 4  
Menton = 4

#### CORPS = 30 points

Encolure = 3  
Torse = 5  
Ossature = 5  
Musculature = 5  
Pattes = 4  
Pieds = 3  
Queue = 5

#### ROBE = 35 points

Texture = 10  
Couleur = 10  
Motif = 15

#### Robes reconnues

Catégories : toutes  
Divisions : solide, tabby (motif spotted/rosettes, marble), silver/smoke (motif spotted/rosettes, marble), charcoal (motif spotted/rosettes, marble)  
Couleurs : noir, bleu

#### Mariage autorisé

Bengal x Bengal

*Seuls les sujets de 5e génération minimum (F5) accèdent au championnat. Les chats sauvages et les hybrides F1 à 4 inclus sont interdits dans les expositions et les présentations LOOF.*

*Les Bengals solides (non-agoutis) sont considérés comme auxiliaires*

*d'élevage et n'ont pas accès au championnat.*

#### Introduction

Le programme d'élevage du Bengal, initié dans les années 1960 par l'éleveuse californienne Jane Mills, a pour but d'obtenir un chat possédant les traits caractéristiques du *Prionailurus bengalensis*, petit chat sauvage arboricole, tout en ayant la sociabilité et le tempérament du chat domestique. Les juges doivent toujours garder à l'esprit cet objectif et privilégier les chats qui ne ressemblent pas aux autres chats domestiques.

Sa robe et sa petite tête de chat sauvage sont ses principaux attraits et caractéristiques.

Le tempérament du Bengal ne doit être ni provocateur ni agressif. Le chat peut être apeuré, chercher à fuir ou miauler mais il ne doit jamais être menaçant.

**Tête :** La tête aux contours arrondis forme un triangle plus long que large. Elle est assez petite par rapport au corps mais sans exagération. L'expression de la tête du Bengal doit s'éloigner le plus possible de celle d'un chat domestique. La courbe du front, légèrement arrondie, rejoint doucement l'arête du nez, sans cassure. Puis le nez dessine une ligne très légèrement concave voire droite jusqu'à son extrémité. Les pommettes sont hautes et prononcées. Le nez est large avec un cuir renflé caractéristique. Des bajoues sont autorisées chez les mâles.



**Museau :** Le museau est formé par des pâtons très développés qui engendrent un léger pinch. De profil, le menton fort est aligné sur le bout du nez.

**Yeux :** Grands, bien espacés, les yeux sont ovales, presque ronds mais jamais globuleux. La couleur des yeux est le vert, l'or, le bleu ou l'aigue-marine, selon la couleur de la robe. La tonalité la plus profonde et la plus brillante est la plus appréciée.

**Oreilles :** De taille moyenne à petite, les oreilles sont relativement courtes, avec une base large et l'extrémité arrondie. Elles sont espacées de la largeur d'une oreille. Vu de profil, elles sont pointées vers l'avant. Les « lynx tips » (plumets) sont indésirables.

**Encolure :** L'encolure est longue, musclée et bien attachée.

**Corps :** Le corps, de format long, a une musculature puissante, bien apparente, et une ossature robuste. Cela donne au Bengal une apparence de chat à la fois puissant mais gracieux.

**Pattes :** De longueur moyenne et bien musclées, les pattes, bien droites, ont une ossature robuste.

**Pieds :** Grands et ronds, les pieds des Bengals ont des doigts proéminents.

**Queue :** De longueur moyenne à courte, la queue est épaisse à la base, s'affinant à peine pour finir sur une extrémité arrondie.

**Robe et texture :** Courte, épaisse, bien couchée sur le corps et exceptionnellement douce et soyeuse

au toucher. La fourrure peut être comme saupoudrée d'or, effet que l'on appelle « glitter », sans que cette tonalité soit avantagée par rapport à un chat sans « glitter ».

#### **Motifs**

**Spotted (tacheté) et rosettes :** Deux types de taches sont admis, les rosettes et les spots, qui sont disposés au hasard ou alignés horizontalement. Les rosettes sont composées d'au moins deux couleurs différentes et peuvent avoir soit la forme d'une empreinte de patte, soit d'une pointe de flèche ou soit d'un anneau. Elles sont préférées aux simples spots mais ne peuvent pas être exigées. Qu'il s'agisse de spots ou de rosettes, le contraste avec la couleur de fond doit être extrême, avec des formes distinctes et des bords francs. Les épaules sont recouvertes de marbrures tandis que les pattes et la queue sont tachetées ou annelées. Le ventre est impérativement tacheté. Sur la tête, le maquillage typique des chats tabby est fortement marqué. Les pâtons, la gorge, le fond de robe du ventre et de l'intérieur des pattes sont blanc cassé, le plus clair possible. Les motifs spotted et rosettes concourent tous les deux dans la même classe.

**Marble (marbré) :** Le motif marble est différent du motif blotched tabby. Ici, les marques classiques (coquille d'huître, aile de papillon) sont allongées horizontalement au point de ressembler aux veines du marbre ou aux marques de la panthère longibande. Les bandes de couleur de base doivent être aussi larges que les marbrures, elles-mêmes plus rapprochées au centre. La préférence doit être donnée aux robes



présentant au moins trois tons : la couleur de base, la couleur des marques et la couleur intense soulignant ces marques. Le contraste doit être extrême. Le ventre doit impérativement présenter des dessins. Sur la tête, le maquillage typique des chats tabby est fortement marqué. Les pâtons, la gorge, le fond de robe du ventre et de l'intérieur des pattes sont blanc cassé, le plus clair possible.

#### **Tolérances**

La robe des chatons peut être un peu plus longue que celle de l'adulte. Les coussinets et le cuir du nez peuvent être de la couleur de base de la robe ou partiellement ou totalement roses.

#### **Pénalités**

Yeux trop petits ou en amande.  
Profil fortement concave.  
Bandes verticales (mackerel).  
Répartition des taches non conforme à la description de la robe.

#### **Refus de tout titre**

Ventre sans dessins.  
Manque de maquillage sur le nez.  
Présence d'un stop.  
Médallions blancs et taches blanches en général.

#### **Disqualification**

Fautes et défauts généraux éliminatoires en exposition.

#### **⇒ Illustration du standard**



# RECHERCHE D'UNE MUTATION A L'ORIGINE DE CATARACTE HEREDITAIRE CHEZ LE CHAT BENGAL

---

Auteur

---

GROSPERRIN Clélia

Résumé

---

Cette thèse a porté sur la recherche de variants génomiques candidats pour une cataracte héréditaire chez le chat Bengal. Afin d'identifier la ou les variants associés à la cataracte, un séquençage de génome entier a été réalisé sur un individu atteint. L'analyse a également intégré une étude d'association ainsi qu'une étude d'homozygotie partagée sur un effectif de neuf Bengal atteints ainsi que neuf indemnes génotypés à l'aide d'une puce à marqueurs SNP (*single nucleotide polymorphism*). Bien que des zones génomiques d'intérêt aient été mises en évidence, aucun variant candidat n'a pu être formellement identifiée. Ce travail souligne la complexité génétique des cataractes héréditaires félines et la nécessité d'élargir les cohortes d'animaux étudiés et les approches génétiques, pour mieux comprendre l'étiologie moléculaire des cataractes. Il s'inscrit dans une perspective plus large d'étude des affections félines suspectées héréditaires ou à prédisposition raciale.

Mots-clés

---

Génétique, chat, mutation, ophtalmologie

Jury

---

|                    |   |           |                          |
|--------------------|---|-----------|--------------------------|
| Président du jury  | : | <b>Pr</b> | <b>CADORE Jean-Luc</b>   |
| Directeur de thèse | : | <b>Pr</b> | <b>ABITBOL Marie</b>     |
| 2ème assesseur     | : | <b>Dr</b> | <b>LAMBERT Véronique</b> |