

## ACTUALITES EN GENETIQUE FELINE :

### La PKD, la CMH et les tests génétiques disponibles aujourd'hui chez le Chat

Par le Dr Marie Abitbol, MC Génétique Clinique et Médicale, Responsable de la Consultation de Génétique ENVA

## 1. Rappels de génétique

### 1.1. Chromosome, gène, locus, allèle

L'information génétique est portée par les **chromosomes** dans toutes les cellules de l'organisme. L'espèce féline possède 38 chromosomes répartis par paires (1 chromosome d'origine paternelle, et un chromosome d'origine maternelle) :

- 18 paires de chromosomes **autosomes** = tous les chromosomes sauf les chromosomes sexuels (*on parle de maladie autosomique si elle touche un de ces chromosomes*)
- 1 paire de chromosomes **sexuels X ou Y** (XX chez les femelles, XY chez les mâles)

Chaque chromosome porte des **gènes** (séquence d'ADN qui va permettre la synthèse d'une protéine) dont l'emplacement exact et invariable sur le chromosome est appelé **locus**.

Un même gène peut posséder plusieurs variants ou **allèles**. Ces variations sont à la base des différences qu'il existe entre les individus.

Les chromosomes paires portent les mêmes gènes mais un individu peut donc posséder 2 allèles différents du même gène : on qualifie d'**homozygote** un individu possédant le même allèle sur le chromosome d'origine paternelle et sur le chromosome d'origine maternelle, et d'**hétérozygote** un individu possédant 2 allèles différents.

On appelle **génotype** la combinaison des allèles de tous les gènes d'un individu.

Lorsqu'un individu possède 2 allèles différents, seul l'allèle **dominant** s'exprime (l'autre allèle est appelé **récessif** par rapport au premier).

*Par exemple : chez le chat le locus C indique l'emplacement où se trouve le gène colourpoint. Ce gène comporte 2 allèles : C<sup>+</sup> (dominant, induisant une répartition uniforme de la couleur), et c<sup>s</sup> (récessif, induisant un contraste important avec des extrémités plus foncées). Ainsi un chat C<sup>+</sup>C<sup>+</sup> (homozygote) ou C<sup>+</sup>c<sup>s</sup> (hétérozygote) sera non colourpoint, tandis qu'un chat c<sup>s</sup>c<sup>s</sup> (homozygote) sera colourpoint.*

### 1.2. Du génotype au phénotype

L'action du génotype n'est pas directe sur le **phénotype**, c'est-à-dire sur l'aspect réel de l'individu. L'**action du « milieu »** peut modifier l'expression d'un gène.

*Par exemple : un chat homozygote c<sup>s</sup>c<sup>s</sup> (donc de génotype colourpoint) aura un contraste différent selon la température corporelle (extrémités froides foncées), la température extérieure (un chat vivant à l'extérieur sera plus foncé) et l'âge de l'animal (plus foncé en vieillissant).*

### 1.3. Les polygènes modificateurs

Les **polygènes modificateurs** sont un ensemble de gènes dont on ne connaît pas précisément le nombre et la position exacte mais qui modifient l'expression d'un gène. Leur effet est souvent additif.

*Par exemple : chez le chat, le locus S qui porte le gène responsable de la panachure blanche. Ce gène comporte 2 allèles : S (dominant, induisant une panachure), et s<sup>+</sup>*

(récessif, induisant l'absence de panachure). Cependant, il existe plus de 2 phénotypes à partir de ces 2 allèles en fonction du nombre de polygènes modificateurs :

- Un individu  $s^+s^+$  n'aura pas de panachure ou sera ganté s'il possède des polygènes augmentant la surface de la panachure
- Un individu  $Ss^+$  sera panaché bicolore ou arlequin selon la quantité de polygènes augmentant la surface de la panachure
- Un individu  $SS$  sera panaché arlequin ou van selon la quantité de polygènes augmentant la surface de la panachure

#### **1.4. Modes de transmission des maladies et caractères génétiques chez le chat**

Remarque : Nous ne détaillerons ici que les caractères à déterminisme monogénique (c'est-à-dire définis par un seul gène).

##### **1.4.1. Autosomique dominant**

Ces sont des maladies ou des caractères dont le gène est porté par les chromosomes autosomes et dont l'allèle responsable de la maladie ou du caractère est dominant. Ces maladies n'ont donc besoin que de la présence d'un seul allèle pour s'exprimer.

- L'un des parents de l'individu est généralement affecté
- Affecte les 2 sexes
- Transmis par les 2 sexes
- Un individu né de l'union entre un individu affecté et un individu non affecté risque de 50% d'être affecté

Néanmoins, la plupart de ces maladies sont dites à **pénétrance incomplète** : tous les individus qui portent le gène malade ne sont pas obligatoirement atteints → il y a donc généralement un peu moins de 50% de la portée qui est effectivement atteinte.

De nombreuses causes ont été avancées pour expliquer ce phénomène mais toutes n'ont pas été élucidées.

##### **1.4.2. Autosomique récessif**

Ces sont des maladies ou des caractères dont le gène est porté par les chromosomes autosomes et dont l'allèle responsable de la maladie ou du caractère est récessif. Ces maladies ont donc besoin que de la présence de deux copies de l'allèle malade pour s'exprimer. C'est le mode de transmission le plus fréquent chez le chat.

- Un individu affecté est généralement issu de parents non affectés
- Les parents des individus affectés sont généralement porteurs asymptomatiques
- On observe une fréquence plus élevée de la maladie dans le cas de mariages consanguins
- Affecte les 2 sexes
- Après la naissance d'un individu atteint, chaque nouveau-né supplémentaire a un risque de 25% d'être atteint

La difficulté avec ces maladies réside dans le fait que les parents des individus concernés sont souvent asymptomatiques. On ne peut donc prévoir leur apparition que si on connaît le génotype des 2 parents.

Ces maladies sont presque toutes à pénétrance complète (tous les individus qui possèdent 2 allèles malades sont atteints).

### 1.4.3. Récessif lié à l'X

Ces sont des maladies ou des caractères dont le gène est porté par le chromosome X et dont l'allèle responsable de la maladie ou du caractère est récessif. Ces maladies ont donc besoin de la présence de 2 copies de l'allèle malade pour s'exprimer chez les femelles (XX), et d'une seule chez les mâles (XY).

- Affecte à peu près exclusivement des individus mâles
- Les mâles atteints naissent généralement de parents non atteints ; la mère est normalement un individu porteur asymptomatique
- Il n'y a pas de transmission d'un individu mâle à un individu mâle dans le pedigree (mais le croisement d'un mâle atteint et d'une femelle porteuse peut donner l'apparence d'une transmission d'un individu mâle à un individu mâle)

## 2. Actualités concernant la PKD

### 2.1. La maladie

La PKD est une maladie polykystique du rein (et du foie) à l'origine d'une insuffisance rénale incurable.

Elle concerne les chats de race Persan et apparentés. Semblent également concernés le Maine Coon, l'Exotic Shorthair et le British Shorthair.

*Remarque : La plupart des maladies génétiques félines ne concernent qu'une race donnée. En effet, chez tous les individus ont lieu des mutations génétiques spontanées qui peuvent occasionnellement provoquer une maladie. Lorsque cet individu est utilisé à grande échelle pour la reproduction (cas des mâles champions), cette mutation peut être transmise à ses descendants. C'est ce que l'on appelle l'**effet fondateur**.*

*Une maladie génétique peut se retrouver chez une autre race à l'occasion d'un croisement entre une race atteinte et une autre. Lorsqu'une maladie à première vue identique à celle existant dans une autre race apparaît, il faut néanmoins se demander s'il s'agit effectivement de la même affection, ou d'une autre mutation qui engendrerait des symptômes très similaires.*

### 2.2. Mode de transmission

La maladie est due à l'allèle PKD1 muté.

Il s'agit d'une transmission **autosomique dominante**.

La maladie est dite à **pénétrance complète** mais à **expressivité variable** : le rein peut en effet porter des kystes sans que l'animal ne souffre d'insuffisance rénale.

### 2.3. Dépistage

Le diagnostic se fait essentiellement par **échographie** : cette méthode possède une sensibilité de 91% (91% des individus atteints sont dépistés si on leur fait subir une échographie) et une spécificité de 100% à 36 semaines (100% des individus de plus de 36 semaines dont l'échographie a mis en évidence la présence de kystes rénaux sont effectivement atteints).

Depuis 2004, un **test génétique** est également disponible, néanmoins le dépistage par échographie demeure extrêmement fiable.

*Remarque : Il a été signalé au cours de la conférence que certains laboratoires refuseraient de tester des chats de race non Persans. Comme il a été signalé ci-dessus, il se peut que ce refus tienne au fait que l'origine génétique de la PKD n'a pas encore été clairement élucidée chez les autres races (mutation *pkd1* ou autre ?). Un résultat négatif chez un chat de race non Persan*

atteint de kystes rénaux prouvera donc l'absence de la mutation *pkd1* mais n'exclura pas l'existence d'une autre mutation potentiellement transmissible aux descendants).

## **2.4. Données épidémiologiques actuelles**

Les premières études réalisées entre 1999 et 2001 ont révélé que la maladie touchait alors entre 40 et 50% des Persans. Ces chiffres tendent à baisser ces dernières années, malgré des disparités entre les pays concernés.

En France, les dernières études ont montré une prévalence de 26% chez les Persans en 2006 (contre 41,8% en 2003).

## **2.5. Accouplements raisonnés**

- L'accouplement de 2 individus sains (2 allèles *d*) ne pose aucun problème : 100% des individus obtenus sont sains
- L'accouplement de 2 individus porteurs (*Dd*) reste très risqué : 67% de la descendance sera atteinte (25% des chatons seront *dd* donc sains, 50% seront *Dd* donc atteinte, 25% seront *DD* mais non viables et dont le développement embryonnaire sera interrompu)
- L'accouplement d'un individu porteur (*Dd*) avec un individu sain (*dd*) reste envisageable pour les individus porteurs de grande valeur génétique, d'autant plus que la maladie concerne un grand nombre d'individus. On peut alors préconiser de réaliser ces accouplements sur quelques générations, jusqu'à l'obtention d'un nombre suffisant d'individus sains (*dd*). Il ne faut néanmoins pas négliger que ces accouplements produisent 50% de descendants atteints à ne pas conserver pour l'élevage (d'où l'intérêt des tests génétiques)

*Attention :* Le fait qu'un individu soit indemne de PKD ne signifie pas pour autant qu'il n'y a aucun risque qu'il possède des kystes rénaux. En effet, il existe certains cas polyskystose dont le test génétique démontre l'absence de l'allèle en cause.

A ce jour, plusieurs hypothèses ont été avancées, dont notamment l'existence d'une polykystose d'origine idiopathique (d'origine inconnue) (suite à une intoxication de la mère pendant sa gestation par exemple) et d'une autre forme héréditaire de PKD autre que la PKD1 connue actuellement. Cette deuxième hypothèse n'est pour l'instant pas documentée.

## **3. Actualités concernant la CMH**

### **3.1. La maladie**

La myocardiopathie hypertrophique est à l'origine de l'épaississement d'une/des parois du cœur pouvant induire une insuffisance cardiaque congestive voire la mort subite de l'individu touché.

Il existe des formes héréditaires et des formes idiopathiques (d'origine inconnue) de cette maladie.

Elle concerne le chat de gouttière, l'American Shorthair, le Maine Coon, le Persan, le British Shorthair, le Sphynx, le Ragdoll, le Birman, le Siamois, le Tonkinois, et bien d'autres races à des degrés variables. Les formes décrites sont souvent spécifiques de chaque race (nombre et localisation des parois touchées...).

### **3.2. Mode de transmission et mises à jour**

Chez le chat de gouttière, le Maine Coon et le Sphynx il s'agit d'une transmission **autosomique dominante**.

Chez le Ragdoll et l'American Shorthair il s'agit d'une transmission **héréditaire** dont le mécanisme est encore mal défini.

Pour les autres races, le mode de transmission n'est **pas encore déterminé** à ce jour. Il pourrait s'agir de CMH d'origine idiopathique.

De récentes études tendent à préciser les différents modes de transmission :

- Chez le **Maine Coon**, il est actuellement admis que la CMH héréditaire est **autosomique dominante à pénétrance incomplète et expressivité variable** qui seraient dues à une hétérogénéité génétique (d'autres gènes ou mutations seraient impliqués), la présence de polygènes modificateurs et une variation due à des facteurs environnementaux. La relation génotype-phénotype n'est donc pas simple. De plus, contrairement à ce qui était admis précédemment, les homozygotes mutés semblent viables. Enfin, il existerait au moins une autre forme de CMH chez le Maine Coon dont le caractère héréditaire ou idiopathique n'a pas encore été déterminé.
- Chez le **Ragdoll**, il s'agirait d'une mutation **semi-dominante**, c'est-à-dire qu'un individu qu'un individu possédant 2 allèles mutés serait plus gravement atteint qu'un individu ne possédant qu'un allèle muté (les individus ne possédant aucun allèle mutés étant sains).
- Chez le **Sphynx**, le mode de transmission serait, comme pour le Maine Coon, à **autosomique dominant à pénétrance incomplète et expressivité variable** mais les études sont encore en cours.

*Remarque :* Comme chez le Ragdoll, de très récentes études semblent démontrer que chez le Maine Coon un individu possédant 2 allèles mutés serait plus gravement atteint qu'un individu ne possédant qu'un allèle muté.

### **3.3. Dépistage aujourd'hui**

Le dépistage comprend des **tests génétiques** (disponibles pour le Maine Coon et le Ragdoll) ainsi que l'**échocardiographie**. Cette dernière technique s'est beaucoup développée ces dernières années avec l'apparition du Doppler et du Doppler intra-tissulaire : le dépistage de la CMH est beaucoup plus précoce puisqu'il permet d'observer une diminution de la contraction musculaire cardiaque bien avant qu'un épaississement des parois du cœur ne puisse être détecté. L'échocardiographie simple demeure néanmoins un moyen très fiable de dépistage si elle est effectuée dès l'âge d'un an.

Tests ADN et échocardiographie doivent être perçus comme **complémentaires**. En effet, un résultat génétique négatif n'exclue pas un suivi échocardiographique régulier puisque plusieurs formes de CMH ont été rapportées, même si on peut alors envisager d'espacer les contrôles échocardiographiques.

Il est donc recommandé aux éleveurs et aux particuliers de réaliser un tests ADN mais de ne pas négliger les suivis échocardiographiques dont la fréquence pourra varier selon le résultat obtenu.

### **3.4. Accouplements raisonnés (chez le Maine Coon)**

- L'accouplement de 2 individus sains (2 allèles d) ne pose aucun problème : 100% des individus obtenus sont sains (ce qui n'exclue pas que l'individu puisse développer une forme de CMH, qu'elle soit héréditaire ou génétique)
- L'accouplement de 2 individus porteurs (Dd) reste très risqué : 75% de la descendance sera atteinte (dont 25% d'homozygotes mutés avec un risque très important de développer la maladie précocément)

- L'accouplement d'un individu porteur (Dd) avec un individu sain (dd) reste envisageable pour les individus porteurs de grande valeur génétique. Il ne faut néanmoins pas négliger que ces accouplements produisent 50% de descendants atteints à ne pas conserver pour l'élevage (d'où l'intérêt des tests génétiques) et pour lesquels un suivi échographique très régulier sera conseillé

#### **4. Les tests génétiques chez le Chat**

##### **4.1. Les maladies génétiques du Chat**

L'ensemble des maladies et caractères d'intérêt (couleurs, groupes sanguins...) sont recensés sur le site OMIA : <http://www.omia.angis.org.au/>

##### **4.2. Les maladies génétiques monogéniques.**

Dans l'espèce félines, 41 maladies monogéniques ont été identifiées et le mode de transmission a été décrit pour 37 d'entre elles (28 autosomiques récessives, 6 autosomiques dominantes et 3 récessives liées à l'X).

##### **4.3. Les gènes identifiés**

<b>Maladies</b>	<b>Gène</b>	<b>Protéine</b>
Myocardiopathie hypertrophique	<i>MyBPC3</i>	Protéine liant la myosine
Polykystose rénale	<i>PKD1</i>	Polycystine 1
Gangliosidose GM1	<i>GLB1</i>	B-galactosidase
Gangliosidose GM2	<i>HEXB</i>	B-hexosaminidase
Gangliosidose GM2A	<i>GM2A</i>	Protéine d'activation
Mucopolysaccharidose type I	<i>IUDA</i>	A-iduronidase
Mucopolysaccharidose type VI	<i>ARSB</i>	Arylsulfatase B
Mucopolysaccharidose type VII	<i>GUSB</i>	B-glucuronidase
A-mannosidose	<i>MAN2B1</i>	A-mannosidase
Glycogénose type IV	<i>GBE</i>	Enzyme branchante du glycogène
Leucodystrophie à cellules globoïdes	<i>GALC</i>	B-galactocérébrosidase
Maladie de Nieman-Pick type C	<i>NPC1</i>	Protéine de transport liant le cholestérol
Mucopolysaccharidose type II	<i>NPTA</i>	N-acétylglucosaminyl-1-phosphotransférase
Hyperlipoprotéïnémie	<i>LPL</i>	Lipoprotéine lipase
Déficit en pyruvate kinase	<i>PK</i>	Pyruvate kinase
Atrophie musculaire spinale	<i>LIX1</i>	Rôle inconnu à ce jour
Dystrophie musculaire	<i>DMD</i>	Dystrophine
Atrophie progressive de la rétine rdAc	<i>CEP290</i>	Protéine centrosomique
Hémophilie B	<i>FIX</i>	Facteur IX de la coagulation

##### **4.4. Les tests génétiques**

Sur les 19 gènes identifiés ci-dessus, des tests génétiques sont actuellement disponibles pour 11 maladies :

Maladies	Races
Myocardiopathie hypertrophique	Maine Coon ( <i>mutation HCM1 ou HCM<sup>^</sup></i> ) Ragdoll
Polykystose rénale (PKD)	Persan, Exotic Shorthair, British Sorthair, Maine Coon
Gangliosidose GM1	Korat, Siamois
Gangliosidose GM2	Korat
Mucopolysaccharidose type VII (MPS VII)	Domestic Shorthair
A-mannosidose	Domestic Shorthair, Domestic Longhair, Persan
Glycogénose type IV (GSD IV)	Norvégien
Atrophie musculaire spinale (SMA)	Maine Coon
Atrophie progressive de la rétine rdAc	Abyssin, Somali

Les informations relatives à ces tests sont disponibles sur le site internet des laboratoires concernés :

Antagène (France) : <http://www.antagene.com>

Genindexe (France) : <http://www.genindexe.com>

Laboklin (Allemagne) : <http://www.laboklin.com>

Université de Pennsylvanie (USA) : <http://resaerch.vet.upenn.edu/pennngen/>

#### 4.5. Les tests génétiques pour les caractères d'intérêt

6 gènes relatifs à des caractères d'intérêt ont déjà été identifiés mais il n'existe de tests que pour 5 d'entre eux :

Caractère	Test
Groupe sanguin AB	Laboklin
Couleur : colourpoint, sepia, mink	Laboklin
Couleur : noir, chocolat, cannelle	Genindexe
Couleur : agouti	Laboklin
Couleur : dilution	Laboklin
Longueur du poil	? (plusieurs gènes ?)

### Conclusion

Chez le chat comme dans les autres espèces, l'origine de nombreuses maladies probablement héréditaires n'a pas encore été clairement élucidée.

Lorsqu'une cause héréditaire est suspectée au sein d'un élevage, on peut préconiser la démarche suivante :

- Déterminer le caractère dominant ou récessif de la maladie : dans le cas des maladies génétiques à transmission autosomique dominante, l'un des parents est le plus souvent lui-même atteint
- Si une mutation dominante est suspectée, il faut éviter d'utiliser les individus atteints pour la reproduction
- Si une mutation récessive est suspectée, on peut envisager un protocole de testage : afin de déterminer si le reproducteur choisi est porteur sain, on l'accouple avec un individu malade (si une partie des descendants est atteinte le reproducteur est probablement porteur)
- Dans tous les cas, il ne faut pas hésiter à discuter de ses doutes avec le club de race concerné afin de réaliser des études à grande échelle de concert avec les vétérinaires et les laboratoires

Des consultations de génétique ont lieu à l'ENVA sur rendez-vous. N'oubliez pas de vous munir du pedigree et de l'arbre généalogique du ou des animaux concernés.