

# La glycogénose de type IV du Norvégien : situation actuelle et enjeux

Marc PETERSCHMITT, vétérinaire

Réactualisation au 6 novembre 2007

## Historique

Cette tare héréditaire spécifique du NFO, décrite pour la première fois en 92 était responsable du décès de Norvégiens dans des conditions pour le moins particulières. A l'époque, la maladie a été identifiée suite à la consanguinité nécessaire pour produire des lignées américaines à partir d'un pool génétique très réduit.

La mutation fut identifiée et un test de dépistage génétique mis au point en 1996.

Mais si des porteurs ont été exportés aux Etats-Unis, de nombreux chats apparentés à ces derniers sont restés sur le territoire européen et ont disséminé la mutation dans la population du Skogkatt. En effet deux chattes allemandes décédées récemment ont été dépistées atteintes, en 2005 et 2007. Toutefois il serait hasardeux de conclure que cette maladie reste sporadique en Europe car comme nous le verrons ultérieurement la maladie évolue insidieusement et très peu d'éleveurs (et de vétérinaires) n'en avaient connaissance jusqu'au début de cette année.

Le dépistage des reproducteurs en France a permis de recueillir des cas de chats adolescents décédés d'une affection alors non identifiée mais qu'aujourd'hui les vétérinaires traitant assimileraient à la GDS IV.

## Rappel de génétique

Comme tout Mammifère, les chats possèdent un nombre pair de chromosomes, support de leur information génétique. Ces chromosomes sont fragmentés en plusieurs gènes, chaque gène dans une population donnée peut exister sous différentes versions, on parle d'allèle.

Chaque individu hérite un chromosome de son père et de sa mère donc possède pour chaque gène un allèle maternel et un paternel.

On parle d'allèle récessif quand celui-ci ne s'exprime phénotypiquement que si il est en double version. Dans le cas du GDS de type IV, l'allèle muté est récessif.

Trois possibilités sont envisageables :

- (1) Si les deux parents sont sains, la descendance sera saine.
- (2) Si un des deux parents est porteur hétérozygote (c'est-à-dire possède l'allèle muté, « m » et l'allèle sain, « N »), on s'attend statistiquement à obtenir 50% de porteurs et 50% de sains. Cette situation est la pire envisageable comme pour toute maladie récessive : en effet si un chat porteur n'est marié qu'à des chats sains au cours de sa carrière, il disséminera la mutation sans laisser le moindre indice permettant de déceler cette anomalie.
- (3) Si les deux parents sont porteurs hétérozygotes, on aura les proportions suivantes dans la descendance

Allèles hérités	<b>M</b>	<b>N</b>
<b>M</b>	<b>Mm (=malade)</b>	<b>Nm (=porteur)</b>
<b>N</b>	<b>Nm (=porteur)</b>	<b>NN (=sain)</b>

En rose, les allèles potentiellement transmis par la mère, en bleu ceux du père.

On obtient dans la portée les proportions suivantes : 25% de malade, 50% de porteurs inapparents et 25% de sains.

## Mes chats sont-ils concernés ?

Deux lignées au moins semblent être concernées. Qui dit deux ne permet malheureusement pas d'exclure une troisième voire une quatrième lignée ...

En effet le recul sur cette maladie est trop faible pour pouvoir aujourd'hui affirmer que seuls ces deux novices étaient porteurs.

Considérant la rareté des mutations nous orientons les recherches actuelles vers un lien de parenté entre ces deux lignées, notamment géographique ou professionnel mais nous heurtons aussi à la problématique perpétuelle du novice.

## Quels sont les symptômes chez un chaton malade ?

Le mécanisme pathogénique de la glycogénose du NFO correspond à un défaut de stockage du glycogène, forme moléculaire de stockage du glucose dans le foie et dans les muscles.

- Dans la grande majorité des cas, le chaton malade meurt dans les premières heures (voire jours).
- Une forme dite « juvénile » ou de l'adolescent existe, bien plus rare mais bien plus caractéristique : certains chatons homozygotes pour la mutation se développent correctement jusqu'à 5-7 mois. Mais subitement on note un arrêt de croissance et un affaiblissement progressif avec :
  - une hyperthermie élevée insensible autant à la corticothérapie qu'à l'antibiothérapie
  - des tremblements musculaires se généralisant
  - une atrophie musculaire progressive et responsable de difficultés pour se déplacer, manger ... impliquant un nursing important.
  - des contractures articulaires
  - une paralysie terminale des 4 membres.
  - Cette maladie est inéluctablement mortelle entre 8 et 12 mois, soit suite à un arrêt cardiaque brutal ou alors en passant préalablement par un stade comateux. Mais le chaton est habituellement euthanasié bien avant vu l'absence de traitement et le dépérissement progressif.

## Comment diagnostique-t-on la maladie ?

Parmi les examens complémentaires informatifs, on note une élévation marquée des créatinines kinases (éventuellement aussi du marqueur de cytolyse hépatique, les ALAT).

La glycémie n'est pas systématiquement diminuée, elle l'est surtout en fin d'évolution.

Le diagnostic de certitude ne peut être apporté que par le dépistage génétique sensible et spécifique développé par le professeur Fyfe qui a séquencé la mutation en cause. Ce test est aujourd'hui disponible en France (Antagène, Génindexe) et en Suisse (Lakoblin).

NB : au départ le diagnostic était histopathologique avec de nombreuses techniques décrites.

## Que faut-il faire ?

L'intérêt de ce test génétique c'est qu'il ne détecte pas que les malades mais aussi les porteurs sains qui, vous l'aurez compris représentent le VRAI danger pour la population du NFO ! PERSONNE ne peut aujourd'hui affirmer que ses lignées sont saines sans avoir au préalable fait tester ses reproducteurs. En effet la forme clinique « mortalité néonatale » est très peu spécifique alors que la forme musculaire plus spécifique était encore inconnue de la plupart des vétérinaires en début d'année!

En négligeant cette tare, la fréquence de porteurs dans la population augmentera dès lors que la mutation croisera la route d'une lignée massivement utilisée. C'est une certitude aujourd'hui, des élevages nordiques reconnus ont déjà produit des chatons porteurs exportés, entre autre vers la France et l'Allemagne.

Combien de Norvégiens magnifiques, titrés et parents d'une multiple descendance sont (ont été) porteurs ? J'aimerais pouvoir vous répondre aucun ... mais les études généalogiques m'ont montré que même un Skogkatt of the Year avait engendré des chatons porteurs dans des portées différentes.

Toutefois la GDS IV est sublétales et par conséquent, aucun Norvégien malade n'a la possibilité de se reproduire et de transmettre la mutation à tous ses descendants contrairement à la PKD et la CMH. La prévalence de la maladie a donc moins de risque d'exploser : les données fournies par Antagène (France et pays limitrophes) font état sur la période mai / octobre 2007 d'une fréquence de porteurs sains égale à 11,8 % (sans le biais lié à la parenté, selon Antagène), soit une prévalence de la maladie de 4 pour 1000 (dont la majorité des cas souffrent de la forme néonatale)

Certains se posent alors la question de l'intérêt d'un dépistage si la prévalence reste « faible ». Imaginez alors l'épreuve traumatisante et culpabilisante traversée par les propriétaires de chatons atteints se dégradant progressivement pour finalement mourir. Aujourd'hui que nous savons de quoi souffraient ces chatons et que nous avons les moyens de lutter contre, faisons-le et ne laissons pas cette maladie salir la bonne réputation du Norvégien.

Je rajouterai aussi que tout éleveur a une responsabilité vis-à-vis de la race mais aussi vis-à-vis des autres éleveurs à qui il vend des reproducteurs potentiellement porteurs. Ceci est d'autant plus vrai avec un chaton porteur exporté à l'étranger dans un pays où le pool génétique du NFO est réduit. L'histoire est un éternel recommencement et en ce sens la situation rencontrée aux Etats-Unis fin 80 pourrait très bien se reproduire ailleurs sur le globe, comme elle s'est reproduite en Europe.

Bien sûr toute mortalité néonatale n'est pas à mettre sur le compte de la GDS IV ... cet article n'a pas pour objectif de semer la crainte, la GDS IV ne concerne en effet qu'une tranche de la population.

Mais elle est malgré tout présente et la situation n'est pas négligeable contrairement à ce que de nombreux (moi y compris) pensait en début d'année. Prenons le temps de nous poser les bonnes questions avant d'affirmer que cette triste affaire ne nous concerne pas ! Et j'irai plus loin, le dépistage d'un reproducteur aujourd'hui c'est de nombreux descendants à ne pas tester plus tard.

Notre action entamée avec l'Association Internationale de Défense du Skogkatt ne vise donc pas au tapage médiatique mais s'inscrit dans une démarche collective. Si nous insistons autant c'est que le jeu en vaut la chandelle, que le coût de plusieurs tests permettra d'éradiquer définitivement la GDS IV du territoire français et de peut-être encourager d'autres pays à prendre le même chemin.

### **Que dois-je faire si un de mes chats est dépisté porteur ?**

- Le chat concerné peut être stérilisé et tous ses descendants conservés pour l'élevage testés.
- Si le chat en question est un pilier de votre programme de sélection, il conviendra de le marier uniquement avec des congénères sains. Tous les chatons issus de ces mariages devront être dépistés et les porteurs réservés en compagnie ... Assurez-vous que ces chatons ont bien été stérilisés ET identifiés. Le recours à la stérilisation précoce demeure la méthode la plus sûre.
- Si vos chats sont indemnes de GDS IV, il est vivement conseillé de faire tester tous nouveaux arrivants si leur statut est inconnu. De même si vous procédez à des saillies

extérieures. Espérons que cette dynamique amène d'autres pays à éclaircir leur propre situation.

### **Ambre et GDS IV ?**

Les deux chattes dépistées positives étaient ambre et grâce à elle, nous avons pu mettre au jour un problème plus ou moins inconnu en Europe.

#### **Toutefois ne faisons pas l'amalgame ambre – GDS IV, la réalité est tout autre !**

Le recul que nous avons aujourd'hui montre que les couleurs classiques sont autant concernées. Les premiers cas ont été décrits aux Etats-Unis, or l'ambre n'est jamais apparu spontanément sur ce continent ce qu'il n'aurait pas manqué de faire suite à la consanguinité pratiquée outre Atlantique, si les porteurs de GDS IV avaient été porteurs d'ambre également.

Ces observations concernant l'ambre sont faciles à interpréter, la consanguinité nécessaire pour fixer l'ambre récessif a simplement sélectionné parallèlement et secrètement la mutation récessive du GDS IV. C'est le cercle vicieux stéréotypé de toute maladie récessive.

Aujourd'hui une campagne de dépistage des lignées ambre allemandes a été réalisée : si les premiers résultats semblaient alarmants la situation n'est finalement de loin pas catastrophique. Une sélection stricte permettra de faire de la GDS IV un mauvais souvenir d'ici quelques années.

Cette sélection passera aussi par un dépistage GDS IV systématique de tous les Norvégiens extérieurs pour éviter de réintroduire l'allèle dans les lignées ambre saines.

### **Pour en savoir plus ...**

#### Articles

FYFE et al. (2007)

A complex rearrangement in GBE1 causes both perinatal hypoglycaemic collapse and late-juvenile-onset neuromuscular degeneration in glycogen storage disease type IV of Norwegian forest cats, *Mol Genet Metab.* 90, 4, 383-92.

FYFE et al. (1992)

Glycogen storage disease type IV: inherited deficiency of branching enzyme activity in cats., *Pediatr Res.* 32, 6, 719-25.

FYFE (1995)

Glycogen storage disease in cats, *J Am Vet Med Assoc.* 206, 3, 286.

GASCHEN et al.

In Congenital feline myopathies, Glycogen Storage disease type IV, 360-361

#### Webographie

[http://ourworld.compuserve.com/homepages/L\\_P\\_SWEPSTON/GSD.htm](http://ourworld.compuserve.com/homepages/L_P_SWEPSTON/GSD.htm)

[http://www.antagene.com/index.php?page\\_id=214&rubrique\\_id=126&coderub1=3&coderub2=0&coderub3=7&langue=L1&menu=](http://www.antagene.com/index.php?page_id=214&rubrique_id=126&coderub1=3&coderub2=0&coderub3=7&langue=L1&menu=) (pour le dépistage)

<http://www.winterfyre.com/testing/>

<http://w3.vet.upenn.edu/research/centers/penngen/services/deublerlab/gsd4.html>

<http://gsd4.de.vu/> (en allemand)