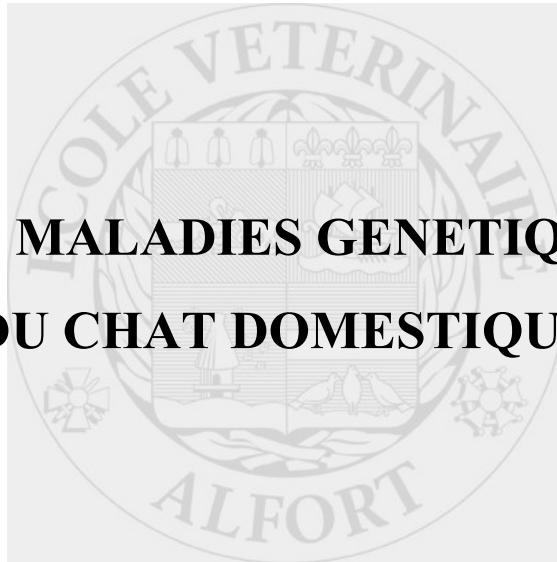


Année 2008



**LES MALADIES GENÉTIQUES
DU CHAT DOMESTIQUE**

THESE

Pour le

DOCTORAT VÉTÉRINAIRE

Présentée et soutenue publiquement devant
LA FACULTÉ DE MEDECINE DE CRETEIL

le.....

par

Marion CUESTA

Née le 6 juillet 1982 à Paris 11^{ème} (Seine)

JURY

**Président : M.
Professeur à la Faculté de Médecine de CRETEIL**

Membres

**Directeur : Mlle ABITBOL Marie.
Maître de Conférences à l'ENVA
Assesseur : M. BOSSE Philippe.
Professeur à l'ENVA**

LISTE DES MEMBRES DU CORPS ENSEIGNANT

Directeur : M. le Professeur MIALOT Jean-Paul

Directeurs honoraires : MM. les Professeurs MORAILLON Robert, PARODI André-Laurent, PILET Charles, TOMA Bernard
Professeurs honoraires: MM. BUSSIERAS Jean, CERF Olivier, LE BARS Henri, MILHAUD Guy, ROZIER Jacques, CLERC Bernard

DEPARTEMENT DES SCIENCES BIOLOGIQUES ET PHARMACEUTIQUES (DSBP)

Chef du département : Mme COMBRISSON Hélène, Professeur - Adjoint : Mme LE PODER Sophie, Maître de conférences

<p>-UNITE D'ANATOMIE DES ANIMAUX DOMESTIQUES Mme CREVIER-DENOIX Nathalie, Professeur M. DEGUEURCE Christophe, Professeur* Mme ROBERT Céline, Maître de conférences M. CHATEAU Henri, Maître de conférences</p> <p>-UNITE DE PATHOLOGIE GENERALE , MICROBIOLOGIE, IMMUNOLOGIE Mme QUINTIN-COLONNA Françoise, Professeur* M. BOULOUIS Henri-Jean, Professeur</p> <p>-UNITE DE PHYSIOLOGIE ET THERAPEUTIQUE M. BRUGERE Henri, Professeur Mme COMBRISSON Hélène, Professeur* M. TIRET Laurent, Maître de conférences</p> <p>-UNITE DE PHARMACIE ET TOXICOLOGIE Mme ENRIQUEZ Brigitte, Professeur * M. TISSIER Renaud, Maître de conférences M. PERROT Sébastien, Maître de conférences</p> <p>-UNITE : BIOCHIMIE M. MICHAUX Jean-Michel, Maître de conférences M. BELLIER Sylvain, Maître de conférences</p>	<p>- UNITE D'HISTOLOGIE , ANATOMIE PATHOLOGIQUE M. CRESPEAU François, Professeur M. FONTAINE Jean-Jacques, Professeur * Mme BERNEX Florence, Maître de conférences Mme CORDONNIER-LEFORT Nathalie, Maître de conférences</p> <p>- UNITE DE VIROLOGIE M. ELOIT Marc, Professeur * Mme LE PODER Sophie, Maître de conférences</p> <p>-DISCIPLINE : PHYSIQUE ET CHIMIE BIOLOGIQUES ET MEDICALES M. MOUTHON Gilbert, Professeur</p> <p>-UNITE DE GENETIQUE MEDICALE ET MOLECULAIRE M. PANTHIER Jean-Jacques, Professeur Mlle ABITBOL Marie, Maître de conférences</p> <p>-DISCIPLINE : ETHOLOGIE M. DEPUTTE Bertrand, Professeur</p> <p>-DISCIPLINE : ANGLAIS Mme CONAN Muriel, Ingénieur Professeur agrégé certifié</p>
---	--

DEPARTEMENT D'ELEVAGE ET DE PATHOLOGIE DES EQUIDES ET DES CARNIVORES (DEPEC)

Chef du département : M. POLACK Bruno, Maître de conférences - Adjoint : M. BLOT Stéphane, Maître de conférences

<p>- UNITE DE MEDECINE M. POUCHELON Jean-Louis, Professeur* Mme CHETBOUL Valérie, Professeur M. BLOT Stéphane, Maître de conférences M. ROSENBERG Charles, Maître de conférences Mme MAUREY Christelle, Maître de conférences</p> <p>- UNITE DE CLINIQUE EQUINE M. DENOIX Jean-Marie, Professeur M. AUDIGIE Fabrice, Maître de conférences* Mme MESPOULHES-RIVIERE Céline, Maître de conférences contractuel Melle PRADIER Sophie, Maître de conférences contractuel</p> <p>-UNITE DE REPRODUCTION ANIMALE Mme CHASTANT-MAILLARD Sylvie, Maître de conférences* (rattachée au DPASP) M. NUDELMANN Nicolas, Maître de conférences M. FONTBONNE Alain, Maître de conférences M. REMY Dominique, Maître de conférences (rattaché au DPASP) M. DESBOIS Christophe, Maître de conférences Mlle CONSTANT Fabienne, Maître de conférences (rattachée au DPASP) Melle DEGUILLAUME Laure, Maître de conférences contractuel (rattachée au DPASP)</p>	<p>- UNITE DE PATHOLOGIE CHIRURGICALE M. FAYOLLE Pascal, Professeur * M. MAILHAC Jean-Marie, Maître de conférences M. MOISSONNIER Pierre, Professeur Mme VIAU-DUVAL Véronique, Maître de conférences Mme RAVARY Béangère, Maître de conférences (rattachée au DPASP) M. ZILBERSTEIN Luca, Maître de conférences contractuel M. HIDALGO Antoine, Maître de conférences contractuel</p> <p>- UNITE DE RADIOLOGIE Mme BEGON Dominique, Professeur* Mme STAMBOULI Fouzia, Maître de conférences contractuel</p> <p>- DISCIPLINE : OPHTALMOLOGIE Mlle CHAHORY Sabine, Maître de conférences contractuel</p> <p>- UNITE DE PARASITOLOGIE ET MALADIES PARASITAIRES M. CHERMETTE René, Professeur M. POLACK Bruno, Maître de conférences* M. GUILLOT Jacques, Professeur Mme MARIGNAC Geneviève, Maître de conférences contractuel Mlle HALOS Lénaïg, Maître de conférences</p> <p>-UNITE DE NUTRITION-ALIMENTATION M. PARAGON Bernard, Professeur * M. GRANDJEAN Dominique, Professeur</p>
--	--

DEPARTEMENT DES PRODUCTIONS ANIMALES ET DE LA SANTE PUBLIQUE (DPASP)

Chef du département : M. MAILLARD Renaud, Maître de conférences - Adjoint : Mme DUFOUR Barbara, Maître de conférences

<p>-UNITE DES MALADIES CONTAGIEUSES M. BENET Jean-Jacques, Professeur* Mme HADDAD/ HOANG-XUAN Nadia, Maître de conférences Mme DUFOUR Barbara, Maître de conférences</p> <p>-UNITE D'HYGIENE ET INDUSTRIE DES ALIMENTS D'ORIGINE ANIMALE M. BOLNOT François, Maître de conférences * M. CARLIER Vincent, Professeur Mme COLMIN Catherine, Maître de conférences M. AUGUSTIN Jean-Christophe, Maître de conférences</p> <p>- DISCIPLINE : BIOSTATISTIQUES M. SANAA Moez, Maître de conférences</p>	<p>- UNITE DE ZOOTECHNIE, ECONOMIE RURALE M. COURREAU Jean-François, Professeur M. BOSSE Philippe, Professeur Mme GRIMARD-BALLIF Bénédicte, Professeur Mme LEROY Isabelle, Maître de conférences M. ARNE Pascal, Maître de conférences M. PONTER Andrew, Maître de conférences*</p> <p>- UNITE DE PATHOLOGIE MEDICALE DU BETAILE ET DES ANIMAUX DE BASSE-COUR M. MILLEMAN Yves, Maître de conférences* Mme BRUGERE-PICOUX Jeanne, Professeur (rattachée au DSBP) M. MAILLARD Renaud, Maître de conférences M. ADJOU Karim, Maître de conférences</p>
--	--

REMERCIEMENTS

A Monsieur le Professeur
Professeur à la Faculté de Médecine de Créteil,
qui nous fait l'honneur d'accepter la présidence de notre jury de thèse.
Hommage respectueux.

A Mademoiselle Abitbol Marie
Maître de conférences à l'Ecole Nationale Vétérinaire d'Alfort,
qui a accepté de diriger cette thèse.
Qu'elle trouve ici le témoignage de notre reconnaissance.
Merci pour son aide et le temps passé sur cette thèse, sincèrement.

A Monsieur Bossé Philippe
Professeur à l'Ecole Nationale Vétérinaire d'Alfort,
pour l'attention qu'il a portée à notre travail.
Qu'il soit assuré de notre gratitude.

A mes parents,
Pour leur amour, leur soutien et tout ce qu'ils font pour moi.

A toute ma famille : mon frère Robin, ma sœur Camille, mes grands-parents Coco et Lucien, mes oncles, mon unique tante et tous mes cousins et cousines. Tout mon amour.

A Marik,
Pour son soutien depuis le début, merci de m'avoir supportée. Il reste tant de choses à faire.

Pour tous mes amis vétérinaires : Damien, le meilleur ami qui soit, Manual, Pierrot, Aymeric, Laurence, Anne-Claire Laloutre, David Monfils, Pascaline, Flavie, Clémentine et tous les autres (Babeth mon nouveau soutien). Ma deuxième famille.

Pour ma perle.

Pour mes grands-parents défunts. Vous me manquez.

TABLE DES MATIÈRES

<u>Table des matières</u>	1
Introduction.....	10
<u>I. Méthodes et outils de l'analyse</u>	12
<u>A. ADN et structure du génome</u>	12
<u>1. Bases de génétique moléculaire</u>	12
<u>a) L'acide désoxyribonucléique (ADN) et l'information génétique</u>	12
<u>b) Le génome mitochondrial</u>	15
<u>c) Chromosomes et caryotype</u>	15
<u>2. Gène, locus et allèle</u>	17
<u>B. Généralités sur les affections génétiques chez le Chat</u>	18
<u>1. Introduction</u>	18
<u>a) Définition d'une maladie génétique</u>	18
<u>b) Nombre de maladies génétiques</u>	18
<u>2. Mise en évidence de l'origine génétique de la maladie</u>	19
<u>3. Les différents modes de transmission des maladies génétiques</u>	19
<u>a) Hérédité mendéienne et hérédité multifactorielle</u>	19
<u>b) Transmission autosomique récessive</u>	19
<u>c) Transmission autosomique dominante</u>	20
<u>d) Transmission liée au sexe</u>	21
<u>e) Le mode de transmission maternel</u>	23
<u>f) Les modes de transmissions rencontrés dans l'espèce féline</u>	23
<u>g) Etude des pedigrees</u>	23
<u>4. Les différents types de mutations</u>	24
<u>C. Les outils disponibles pour l'identification des gènes impliqués dans les maladies génétiques félines</u>	25
<u>1. Les méthodes d'identification des gènes</u>	25
<u>2. Les différentes cartes du génome félin</u>	26
<u>a) Les marqueurs génétiques</u>	26
<u>(1) Propriétés des marqueurs</u>	26
<u>(2) Les différents marqueurs</u>	27
<u>(a) Les RLFP (Restriction Fragment Length Polymorphism)</u>	27
<u>(b) Les minisatellites</u>	27
<u>(c) Les microsatellites</u>	27

<u>(d) Les autres marqueurs</u>	27
<u>(3) La PCR</u>	28
<u>b) Chronologie de développement et description des cartes félines disponibles</u>	30
<u>(1) Point de départ dans l'étude du génome félin</u>	30
<u>(2) Les cartes génétiques ou cartes de liaison</u>	30
<u>(3) Les cartes d'hybrides d'irradiation</u>	33
<u>(4) Les cartes intégrées</u>	33
<u>c) Les cartes comparatives entre génomes de différentes espèces</u>	33
<u>3. Le séquençage du génome du Chat</u>	35
<u>a) Approche générale du séquençage</u>	35
<u>b) Etat actuel du séquençage du génome félin</u>	36
<u>4. Identification du gène morbide</u>	38
<u>a) Le clonage positionnel</u>	38
<u>b) L'approche gène candidat</u>	39
<u>D. Généralités sur les tests génétiques</u>	40
<u>1. Les différents types de tests génétiques</u>	40
<u>a) Les tests directs</u>	40
<u>b) Les tests indirects</u>	41
<u>2. Rôles des tests</u>	42
<u>E. Généralités sur le conseil génétique</u>	43
<u>1. Animal isolé et maladie génétique connue</u>	43
<u>a) Examen clinique et choix du test</u>	43
<u>b) Résultat et conseil génétique</u>	43
<u>(1) Test positif et animal atteint</u>	43
<u>(2) Animal porteur sain</u>	44
<u>(3) Animal négatif</u>	44
<u>2. Elevage et maladie génétique connue</u>	44
<u>a) Examen clinique et choix du test génétique</u>	44
<u>b) Résultat et conseil génétique</u>	44
<u>(1) Maladie autosomique récessive</u>	45
<u>(2) Maladie autosomique dominante</u>	45
<u>(3) Maladie récessive liée à l'X</u>	46
<u>3. Elevage et maladie génétique non décrite</u>	46
<u>a) Collecte des informations</u>	46

b) Déterminer l'origine environnementale ou génétique de la maladie.....	47
c) Déterminer le mode de transmission.....	47
d) Proposer un plan de lutte.....	47
4. Gérer l'impact psychologique.....	49
II. Les maladies monogéniques caractérisées moléculairement.....	51
A. La myocardiopathie hypertrophique (MCH).....	51
1. Etude clinique.....	51
a) Physiopathologie.....	51
b) Signes cliniques.....	52
2. Etude génétique.....	52
3. Diagnostic.....	54
a) Par l'imagerie.....	54
b) Moléculaire.....	55
4. Traitement.....	55
5. Conseil génétique.....	56
B. La polykystose rénale (Polycystic Kidney Disease ou PKD).....	57
1. Etude clinique.....	57
2. Etude génétique et physiopathologique.....	58
3. Diagnostic et traitement.....	58
a) Clinique.....	58
b) Etude moléculaire.....	59
c) Traitement.....	59
4. Conseil génétique.....	59
C. Les maladies de stockage lysosomiales	60
1. Généralités (pour revue : Skelly and Franklin 2002, Futerman and van Meer 2004).....	60
2. Les gangliosidoses.....	62
a) Les gangliosidoses GM2 et GM2A.....	63
b) La gangliosidose GM1.....	65
2. Les mucopolysaccharidoses (MPS).....	67
a) La MPS I.....	68
b) La MPS VI.....	70
c) La MPS VII.....	73
3. L'α-mannosidose.....	74
4. La mucolipidose de type II.....	76
5. La maladie de Niemann-Pick type C.....	78

D. Les maladies neuromusculaires.....	80
1. Généralités sur les maladies neuromusculaires (pour revue : Gaschen et al. 2004, Thibaud et al. 2007).....	80
2. La glycogénose de type IV (GSD IV).....	81
3. La dystrophie musculaire de type Duchenne et Becker féline (HFMD).....	85
4. L'atrophie musculaire spinale (SMA).....	88
E. Le déficit en pyruvate kinase (PKdef).....	90
F. L'hyperlipoprotéinémie.....	91
G. L'hémophilie B.....	93
H. L'atrophie rétinienne	98
1. Généralités sur les maladies oculaires (pour revue : Clerc 1997).....	98
2. L'atrophie progressive de la rétine (PRA).....	99
III. Les maladies monogéniques non caractérisées moléculairement.....	103
A. Les désordres lysosomiaux.....	103
1. La glycogénose de type II.....	103
2. La maladie de Krabbe.....	103
3. Le syndrome Chediak-Higashi.....	105
4. Les céroïde-lipofuscinoses (NCL).....	106
5. La maladie de Niemann-Pick type A.....	108
B. Troubles sanguins.....	109
1. L'hémophilie A.....	109
2. Le déficit en facteur XII	110
3. Le déficit en facteurs de coagulation dépendants de la vitamine K.....	110
4. Les porphyries.....	111
C. Les affections neuromusculaires et neurologiques.....	114
1. La myopathie du Rex Devon (spasticité).....	114
2. La myotonie congénitale.....	115
3. La polyneuropathie du Birman.....	116
4. La dégénérescence cérébelleuse.....	116
5. Le méningoencéphalocoele du Burmese.....	117
D. Les maladies cutanées.....	118
1. Le syndrome d'Elhers-Danlos.....	118
2. L'epitheliogenesis imperfecta.....	120
3. La séborrhée faciale du Persan.....	120
E. Autres maladies.....	120
1. La dysplasie des cônes et des bâtonnets.....	120
2. La PRA du Persan.....	122

<u>3. L'ostéochondrodysplasie</u>	122
<u>4. La féminisation des testicules.....</u>	124
<u>5. L'hyperoxalurie primaire.....</u>	125
<u>6. Le syndrome Manx.....</u>	126
<u>7. L'amyloïdose.....</u>	128
<u>Discussion.....</u>	130
<u>Conclusion.....</u>	140
<u>Annexes.....</u>	142
<u>Bibliographie.....</u>	148

LISTE DES FIGURES

Figure 1: L'ADN : A : Les nucléotides composant d'ADN.....	13
Figure 2: Transcription et maturation des ARN messagers chez les Eucaryotes (schéma simplifié d'après Kaplan et al 1996).....	14
Figure 3: Traduction chez les Eucaryotes (schéma simplifié).....	15
Figure 4: Caryotypes de chats mâle et femelle (d'après Cho et al 1997).....	16
Figure 5: Représentation schématique d'un chromosome métacentrique et de ses bandes (d'après Kaplan et al. 1996).....	16
Figure 6: Locus et allèles.....	17
Figure 7: Le mode de transmission autosomique récessif (Kaplan et al 1996).	20
Figure 8: Le mode de transmission autosomique dominant. (Kaplan et al 1996).....	21
Figure 9: Le mode de transmission récessif lié à l'X. (Kaplan et al 1996).....	21
Figure 10: Le mode de transmission dominant lié à l'X. (Kaplan et al 1996).....	22
Figure 11: Le mode de transmission lié à l'Y. (Kaplan et al 1996).....	22
Figure 12: Schématisation de la méthode PCR (Kaplan et al. 1996).....	28
Figure 13: Le principe de la liaison génétique. (D'après Rossignol et al. 2004).....	32
Figure 14: Cartes intégrée du chromosome B3 félin (carte de liaison « linkage » et carte d'hybrides d'irradiation « radiation hybrid ») et carte comparative avec les chromosomes humains (HSA) (O'brien et al. 2002).....	34
Figure 15: Schématisation du principe du Whole Genome Shotgun.....	36
Figure 16: Recherche de la mutation PKD1 par la méthode RFLP (d'après Lyons et al. 2004).	

41

Figure 17: Cœur de chat atteint de MCH. (Kittleson et al. 1999).....	51
Figure 18: Pedigree de chats Maine Coon atteints d'une forme familiale de MCH. (Kittleson et al. 1999).....	53
Figure 19: Rein polykystique. (Eaton et al. 1997)	58
Figure 20: Leucocyte avec vacuoles cytoplasmiques. (Schulteiss et al. 2000).....	61
Figure 21: Anomalies vertébrales lors de MPS VI chez un chat. (Vinayak et al. 2005)	72
Figure 22: Chaton atteint de mucolipidose II (Mazrier et al. 2003).....	77
Figure 23: Pedigree d'une famille de chats Domestic Shorthair atteints de mucolipidose II (Mazrier et al. 2003).....	77
Figure 24: Chat atteint par la GSD IV. (Gaschen et al. 2004).....	83
Figure 25: Chat atteint d'HFMD. (Gaschen et al. 2004).....	86

Figure 26: Coupe histologique de muscle d'un chat de 6 mois atteint d'HFMD (Gaschen et al. 2004).....	87
Figure 27: Arbre généalogique de la famille de chats atteints de SMA utilisé pour l'identification du gène en cause (Fyfe et al. 2006).....	88
Figure 28: Lipemia retinalis (présence de lipides dans les vaisseaux rétiniens) chez un chat atteint d'hyperlipoprotéinémie (Ginzinger et al 1996).	92
Figure 29: Schéma général de la coagulation.....	95
Figure 30: Coupe transversale schématique de rétine (d'après Clerc 1997).....	98
Figure 31: Atrophie progressive de la rétine chez un Abyssin (Narfström 1999).....	99
Figure 32: Cellules globoïdes (Salvadori et al. 2005).....	104
Figure 33: Schéma simplifié du métabolisme hépatique de la vitamine K.....	111
Figure 34: Enzymes de la voie de biosynthèse de l'hème et porphyries humaines. D'après Sassa 2006.....	112
Figure 35: Chaton Rex Devon atteint de myopathie. (Gaschen et al. 2004).....	114
Figure 36: Femelle Sphynx de 4 mois atteinte de myopathie congénitale. Photo copyright S. Blot ®.....	115
Figure 37: Chat atteint de myotonie congénitale (Gaschen et al. 2004).....	116
Figure 38: Chaton Burmese atteint de méningo-encéphalocoele associé à des anomalies crânio-faciales (Zook et al. 1983).....	117
Figure 39 : Peau provenant de la région de la tubérosité iliaque d'un chat atteint d'asthénie cutanée. (Sequeira et al. 1999).....	119
Figure 40: Scottish fold femelle (Malik et al. 1999).....	122
Figure 41: Radiographie du métacarpe et des phalanges d'un chat hétérozygote Fd/fd (Malik et al. 1999).....	123
Figure 42: Queue d'un chat Scottish Fold hétérozygote Fd/fd (Malik et al. 1999).....	123
Figure 43: Sédiment urinaire d'un chat atteint d'hyperoxalurie primaire. (De Lorenzi et al. 2005).....	126
Figure 44: Chaton femelle Manx rumpy. (De forest et al. 1979).....	127
Figure 45: Généalogie des premiers Sphynx, indiquant le risque d'être porteur du gène responsable de la myopathie. D'après Carville 1995.....	137
Figure 1: L'ADN : A : Les nucléotides composant d'ADN.....	13
Figure 2: Transcription et maturation des ARN messagers chez les Eucaryotes (schéma simplifié d'après Kaplan et al 1996).....	14

Figure 3: Traduction chez les Eucaryotes (schéma simplifié).....	15
Figure 4: Caryotypes de chats mâle et femelle (d'après Cho et al 1997).....	16
Figure 5: Représentation schématique d'un chromosome métacentrique et de ses bandes (d'après Kaplan et al. 1996).....	16
Figure 6: Locus et allèles.....	17
Figure 7: Le mode de transmission autosomique récessif (Kaplan et al 1996).	20
Figure 8: Le mode de transmission autosomique dominant. (Kaplan et al 1996).....	21
Figure 9: Le mode de transmission récessif lié à l'X. (Kaplan et al 1996).....	21
Figure 10: Le mode de transmission dominant lié à l'X. (Kaplan et al 1996).....	22
Figure 11: Le mode de transmission lié à l'Y. (Kaplan et al 1996).....	22
Figure 12: Schématisation de la méthode PCR (Kaplan et al. 1996).....	28
Figure 13: Le principe de la liaison génétique. (D'après Rossignol et al. 2004).....	32
Figure 14: Cartes intégrée du chromosome B3 félin (carte de liaison « linkage » et carte d'hybrides d'irradiation « radiation hybrid ») et carte comparative avec les chromosomes humains (HSA) (O'brien et al. 2002).....	34
Figure 15: Schématisation du principe du Whole Genome Shotgun.....	36
Figure 16: Recherche de la mutation PKD1 par la méthode RFLP (d'après Lyons et al. 2004).	

41

Figure 17: Cœur de chat atteint de MCH. (Kittleson et al. 1999).....	51
Figure 18: Pedigree de chats Maine Coon atteints d'une forme familiale de MCH. (Kittleson et al. 1999).....	53
Figure 19: Rein polykystique. (Eaton et al. 1997)	58
Figure 20: Leucocyte avec vacuoles cytoplasmiques. (Schulteiss et al. 2000).....	61
Figure 21: Anomalies vertébrales lors de MPS VI chez un chat. (Vinayak et al. 2005)	72
Figure 22: Chaton atteint de mucolipidose II (Mazrier et al. 2003).....	77
Figure 23: Pedigree d'une famille de chats Domestic Shorthair atteints de mucolipidose II (Mazrier et al. 2003).....	77
Figure 24: Chat atteint par la GSD IV. (Gaschen et al. 2004).....	83
Figure 25: Chat atteint d'HFMD. (Gaschen et al. 2004).....	86
Figure 26: Coupe histologique de muscle d'un chat de 6 mois atteint d'HFMD (Gaschen et al. 2004).....	87
Figure 27: Arbre généalogique de la famille de chats atteints de SMA utilisé pour l'identification du gène en cause (Fyfe et al.2006).....	88

Figure 28: Lipemia retinalis (présence de lipides dans les vaisseaux rétiniens) chez un chat atteint d'hyperlipoprotéinémie (Ginzinger et al 1996).	92
Figure 29: Schéma général de la coagulation.....	95
Figure 30: Coupe transversale schématique de rétine (d'après Clerc 1997).....	98
Figure 31: Atrophie progressive de la rétine chez un Abyssin (Narfström 1999).....	99
Figure 32: Cellules globoïdes (Salvadori et al. 2005).....	104
Figure 33: Schéma simplifié du métabolisme hépatique de la vitamine K.....	111
Figure 34: Enzymes de la voie de biosynthèse de l'hème et porphyries humaines. D'après Sassa 2006.....	112
Figure 35: Chaton Rex Devon atteint de myopathie. (Gaschen et al. 2004).....	114
Figure 36: Femelle Sphynx de 4 mois atteinte de myopathie congénitale. Photo copyright S. Blot ®.....	115
Figure 37: Chat atteint de myotonie congénitale (Gaschen et al. 2004).....	116
Figure 38: Chaton Burmese atteint de méningo-encéphalocoele associé à des anomalies crânio-faciales (Zook et al. 1983).....	117
Figure 39 : Peau provenant de la région de la tubérosité iliaque d'un chat atteint d'asthénie cutanée. (Sequeira et al. 1999).....	119
Figure 40: Scottish fold femelle (Malik et al. 1999).....	122
Figure 41: Radiographie du métacarpe et des phalanges d'un chat hétérozygote Fd/fd (Malik et al. 1999).....	123
Figure 42: Queue d'un chat Scottish Fold hétérozygote Fd/fd (Malik et al. 1999).....	123
Figure 43: Sédiment urinaire d'un chat atteint d'hyperoxalurie primaire. (De Lorenzi et al. 2005).....	126
Figure 44: Chaton femelle Manx rumpy. (De forest et al. 1979).....	127
Figure 45: Généalogie des premiers Sphynx, indiquant le risque d'être porteur du gène responsable de la myopathie. D'après Carville 1995.....	137

INTRODUCTION

Le Chat devient un animal de compagnie de plus en plus présent dans les foyers français avec plus de 9 millions de chats en France. Outre le chat de type « européen », les chats domestiques se répartissent en 63 races. Chaque race correspond à des critères de sélection précis (morphologiques, comportementaux). Cette sélection au sein des élevages a entraîné une certaine diminution de la variabilité génétique et une résurgence de certaines maladies génétiques jusqu'alors « masquées ». D'autre part, les progrès de la médecine vétérinaire associés à un meilleur suivi médical des animaux de compagnie ont fait reculer la part des maladies infectieuses et environnementales en pathologie féline. L'étude des maladies génétiques devient donc une nécessité.

En amont de la mise au point d'outils moléculaires pour le diagnostic génétique ou tests ADN (acide désoxyribonucléique), se trouve tout le travail effectué, en particulier lors de ces dix dernières années, sur le génome félin. Ce travail comporte, entre autres, l'établissement de cartes génétiques et le séquençage du génome félin, tout juste achevé. Tout ceci concourt à une meilleure connaissance des maladies génétiques félines, à la fois pour les généticiens mais aussi pour les vétérinaires praticiens, confrontés aux nombreuses questions de la part des éleveurs et des particuliers.

Par ailleurs, la connaissance des maladies génétiques chez le Chat peut également avoir une utilité en médecine humaine. En effet, les animaux développent de nombreuses maladies génétiques qui existent également chez l'Homme. Ainsi, les animaux peuvent servir de modèles pour étudier les maladies génétiques humaines. Même si moins de maladies génétiques sont répertoriées chez le Chat que chez le Chien, le Chat reste un modèle de choix, tout à fait adapté à l'étude des maladies humaines. Il existe une très grande conservation chromosomique entre le Chat et l'Homme et de nombreuses maladies humaines se retrouvent chez le Chat.

Notre étude des maladies génétiques félines ne s'intéresse qu'aux maladies monogéniques, c'est-à-dire causée par un seul gène.

On distingue les maladies monogéniques des maladies polygéniques ou multifactorielles. Le déterminisme des maladies multifactorielles est complexe et comprend une part génétique et une part environnementale. La part génétique peut être composée de nombreux gènes ayant chacun un effet mineur sur l'expression clinique de la maladie, mais dont les effets peuvent s'additionner. L'étude des maladies multifactorielles est extrêmement complexe et n'est à l'heure actuelle un véritable succès que chez des espèces modèles telles que la Souris de laboratoire.

Dans une première partie nous rappellerons les données essentielles de génétique moléculaire et nous décrirons les différentes méthodes utilisées pour étudier le génome du Chat. La connaissance de ces outils génétiques est indissociable de la connaissance clinique des maladies, de façon à pouvoir établir une vue globale de la génétique féline et apporter des réponses précises aux propriétaires et éleveurs de chats.

La deuxième partie portera sur les maladies génétiques caractérisées moléculairement. Nous y aborderons l'étude clinique et le diagnostic de chaque maladie sans oublier de préciser à chaque fois la mutation en cause et le test ADN utilisable s'il existe. Cette étude devrait permettre d'aider le vétérinaire praticien et l'éleveur à utiliser le test ADN de façon optimale, dans le cadre d'une politique raisonnée de dépistage et de gestion de la maladie.

Dans une dernière partie nous aborderons les maladies monogéniques pour lesquelles le gène en cause n'a pas encore été identifié. Cependant, la connaissance des éléments cliniques et diagnostiques, de la prévalence le cas échéant et du mode de transmission de la maladie permettront tout de même au praticien et à l'éleveur de mettre en place un plan de lutte contre la maladie, dans les élevages.

I. MÉTHODES ET OUTILS DE L'ANALYSE DU GÉNOME FÉLIN

Afin d'étudier les maladies génétiques rencontrées chez le Chat domestique, nous allons présenter, dans cette première partie, les principaux outils utilisés pour les détecter et les étudier. Dans un premier temps, une présentation de notions générales sur la biologie moléculaire, indispensable à la compréhension de la première partie, sera réalisée. Dans un deuxième temps, nous aborderons les généralités concernant les maladies génétiques du Chat domestique, en particulier les modes de transmission. Dans un troisième temps, une description des outils que sont les cartes génétiques et le séquençage du génome sera faite, ces derniers servant à la mise au point de tests génétiques, abordés dans le quatrième volet de cette première partie.

A.ADN et structure du génome

La découverte de la structure de l'ADN par Watson et Crick en 1953 (*Watson et Crick 1953*) a conduit à la découverte d'une multitude d'informations et à la mise au point de nombreuses techniques qui servent chaque jour pour le diagnostic, la prévention et le traitement des maladies génétiques. En utilisant le principe de l'appariement des bases des nucléotides (cf. section suivante), des techniques de diagnostic moléculaire ont été développées, pas uniquement pour le diagnostic des maladies héréditaires, mais aussi pour le diagnostic de maladies infectieuses et néoplasiques (*Alleman 1996*).

Nous allons nous intéresser à la structure même du matériel génétique, son organisation en chromosomes et la définition d'un caryotype. Nous rappellerons également les notions de locus, de gène et d'allèle.

1.Bases de génétique moléculaire

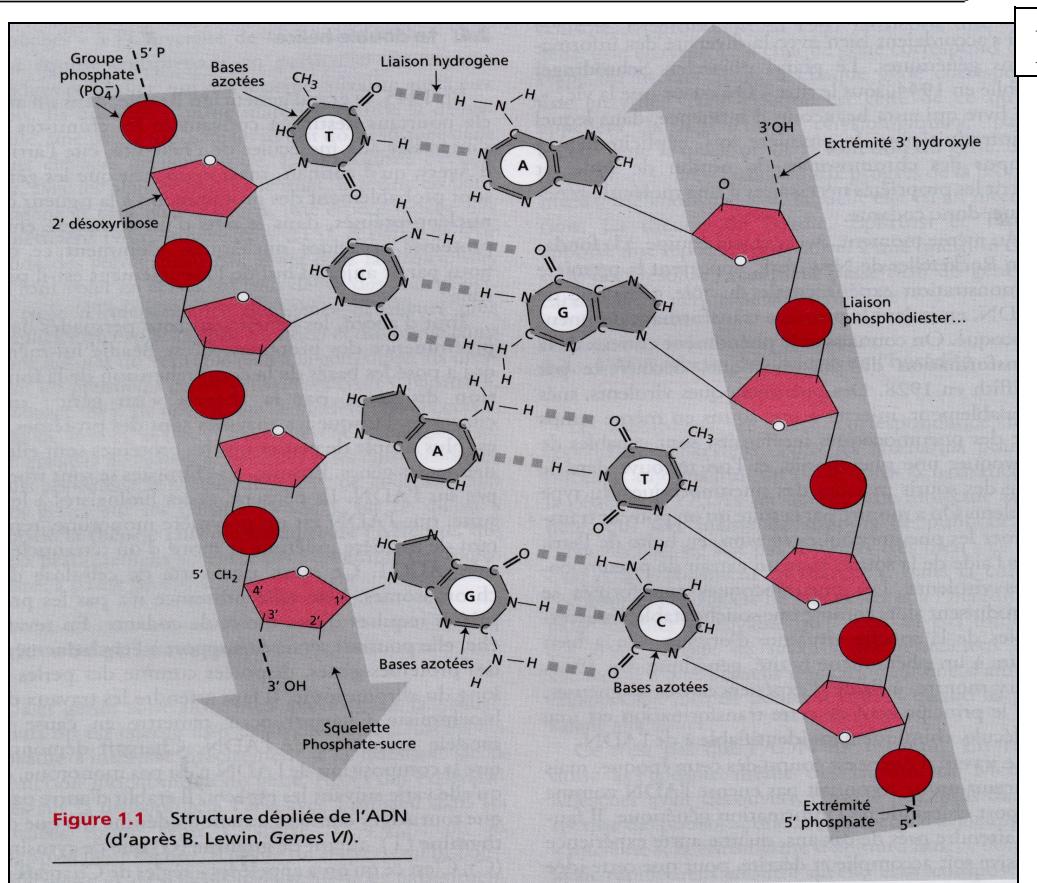
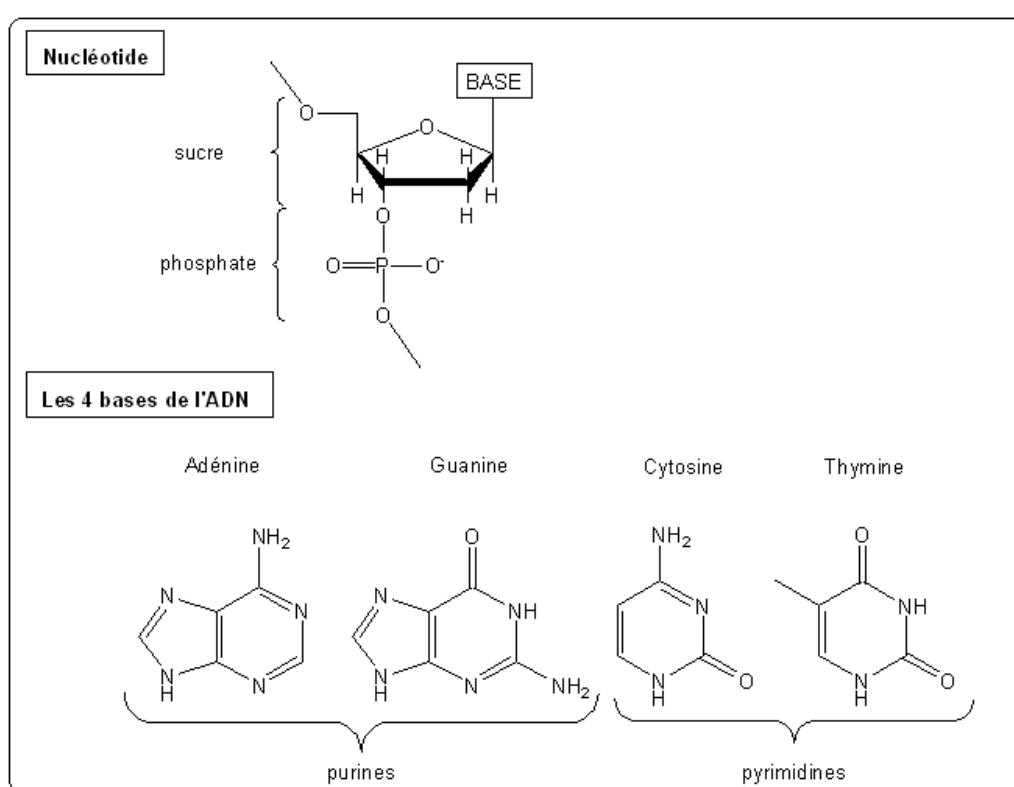
a)L'acide désoxyribonucléique (ADN) et l'information génétique

La majeure partie de l'ADN d'une cellule est située dans son noyau. Il se compose de deux brins qui s'enroulent pour former une double hélice dextre. Chaque brin est formé d'unités élémentaires appelées des nucléotides. Ces nucléotides sont formés d'une base azotée associée à un sucre, le désoxyribose, et à un groupement phosphate. Il existe quatre bases différentes regroupées en deux types : les bases puriques avec l'adénine (A) et la guanine (G), et les bases pyrimidiques avec la cytosine (C) et la thymine (T) (FIGURE 1, A).

La double hélice d'ADN se forme grâce aux liaisons faibles engagées entre les bases. En effet les bases A et G sont complémentaires et engagent deux liaisons hydrogènes entre elles, alors que les bases C et T, elles aussi complémentaires engagent trois liaisons hydrogènes entre elles (*Kaplan et al. 1996*). Les deux chaînes de la double hélice sont dites antiparallèles et numérotées depuis l'extrémité 5' jusqu'à l'extrémité 3' (FIGURE 1, B).

Figure 1: L'ADN : A : Les nucléotides composant d'ADN.

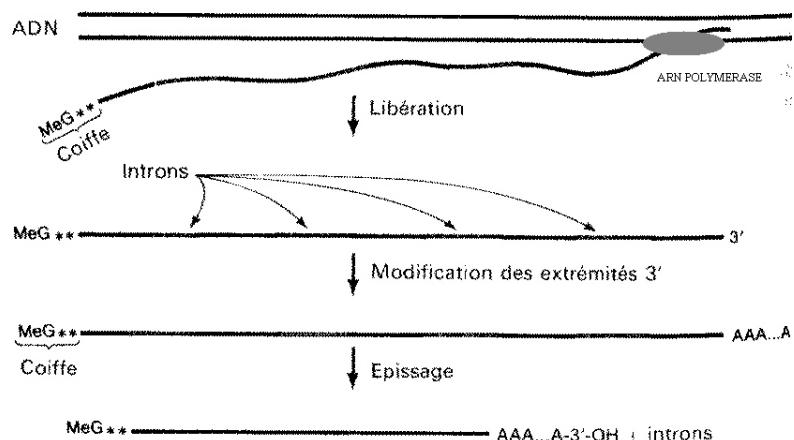
B : Organisation des deux chaînes antiparallèles de l'ADN.



La succession des bases le long du brin de l'ADN est aussi appelée séquence de l'ADN. Cette séquence porte l'information génétique. La plus grande partie du génome nucléaire est dite « non codante ». Une infime partie (environ 10%) est transcrrite en ARN (acide ribonucléique) (FIGURE 2), puis traduite en protéine (FIGURE 3). Il existe vingt acides aminés différents qui peuvent entrer dans la constitution des protéines.

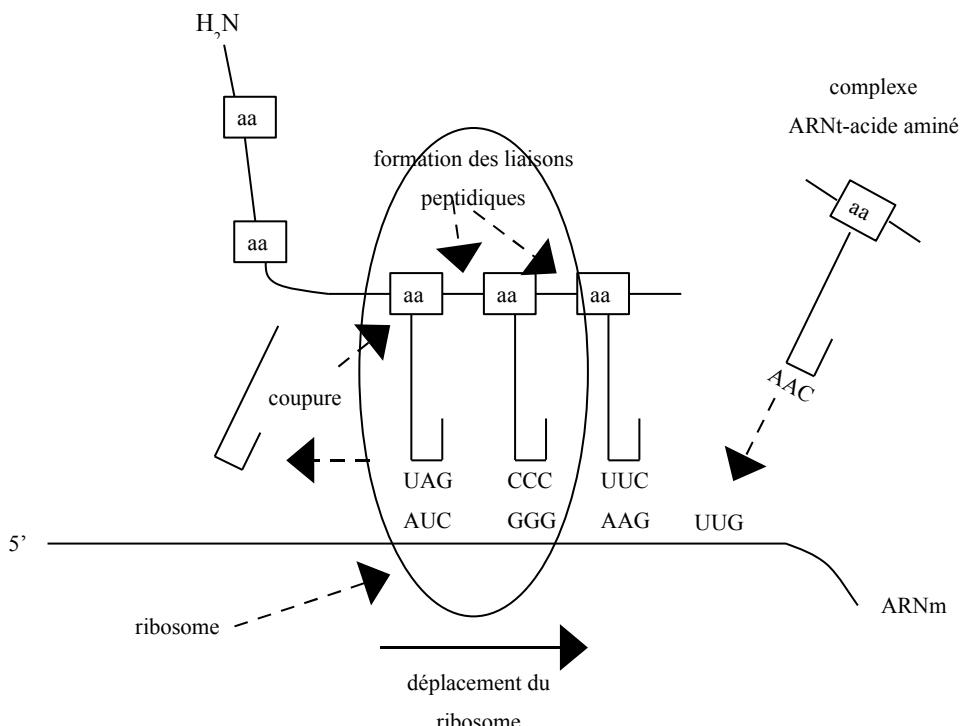
L'enchaînement des acides aminés pour former la protéine est obtenu par la lecture des nucléotides en triplets (codons), c'est-à-dire qu'un ensemble de trois nucléotides code pour un acide aminé déterminé. La relation triplet/acide aminé est appelé code génétique. Une des particularités du code génétique est qu'un acide aminé peut être codé par plusieurs codons : c'est la redondance du code génétique. Ainsi, il existe 64 codons, avec 61 codons représentant 20 acides aminés et trois codons stop (*Kaplan et al. 1996*).

Figure 2: Transcription et maturation des ARN messagers chez les Eucaryotes (schéma simplifié d'après *Kaplan et al 1996*).



Pour les gènes codant pour des polypeptides (gènes de classe II), le transcript primaire synthétisé par l'ARN polymérase est pourvu d'une coiffe en 5' avant d'être libéré. Puis l'extrémité 3' est modifiée. Finalement les introns (parties non codante) sont épissés et l'on obtient un ARN messager (ARNm) mature. MeG : Méthylguanosine formant la coiffe de l'ARN.

Figure 3: Traduction chez les Eucaryotes (schéma simplifié).



La synthèse protéique est réalisée dans le cytoplasme, au niveau de particules appelés ribosomes. Le ribosome se déplace le long du brin d'ARNm de l'extrémité 5' vers l'extrémité 3. La traduction s'effectue grâce aux ARNt contenant un site d'attachement pour l'acide aminé et une région capable de reconnaître un codon de l'ARNm.

b) Le génome mitochondrial

Le génome d'un mammifère est le terme utilisé pour décrire la totalité de l'information génétique des cellules de ce mammifère. Il comprend en réalité deux génomes : le génome nucléaire complexe et le génome mitochondrial plus simple. Le génome nucléaire fournit l'essentiel de la grande masse d'information génétique, dont la plus grande partie est finalement décodée pour déterminer la synthèse de polypeptides, sur les ribosomes cytoplasmiques. Les mitochondries possèdent leur propres ribosomes et les quelques gènes du génome mitochondrial, codant des polypeptides, produisent des ARN qui sont traduits sur les ribosomes mitochondriaux. Cependant, le génome mitochondrial ne détermine qu'une petite partie des fonctions spécifiquement mitochondrielles ; l'essentiel des polypeptides mitochondriaux est codé par des gènes nucléaires et synthétisé sur des ribosomes cytoplasmiques avant d'être importé dans les mitochondries (Kaplan et al. 1996).

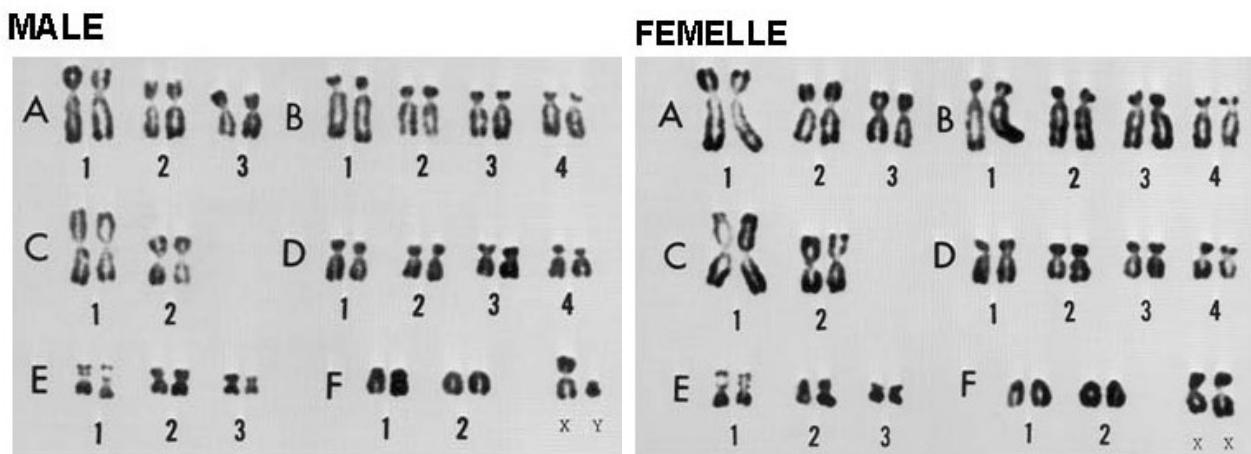
Ainsi, les mutations responsables des maladies génétiques des Mammifères peuvent se trouver dans le génome nucléaire mais également dans le génome mitochondrial. Le mode de transmission des maladies dues à des mutations du génome mitochondrial est très particulier [voir paragraphe 3. e)].

c) Chromosomes et caryotype

Le chromosome est la forme compactée de l'ADN, il est constitué de deux chromatides reliées au centre par le centromère et dont les extrémités sont appelées télomères. Les cellules renferment deux exemplaires identiques de chaque chromosome, exception faite de la paire de chromosomes sexuels chez le mâle des Mammifères qui se compose d'un chromosome X et d'un chromosome Y (la femelle ayant deux chromosomes X). Ces

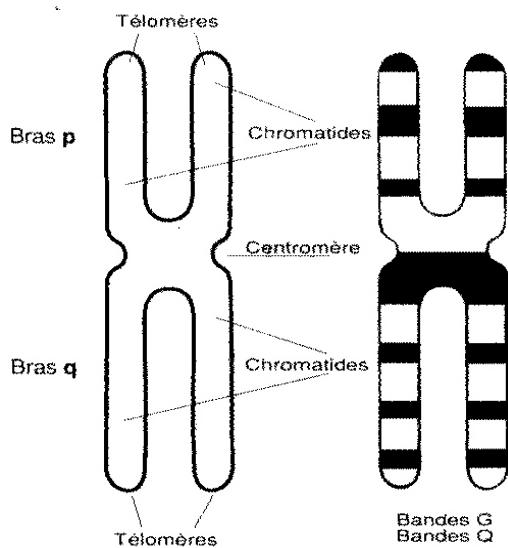
chromosomes sexuels sont appelés gonosomes et les chromosomes non sexuels sont appelés les autosomes. L'ensemble des chromosomes, triés et rangés par paire, forme le caryotype qui est caractéristique de l'espèce concernée. Le chat possède 19 paires d'autosomes plus la paire de chromosomes sexuels (38XX ou 38XY, FIGURE 4) (Giger 2000).

Figure 4: Caryotypes de chats mâle et femelle (d'après Cho et al 1997).



La différenciation des chromosomes entre eux s'effectue par la technique des « bandes » car ces derniers sont très difficiles à distinguer, sur un caryotype, sur de simples critères morphologiques. Cette technique utilise un colorant qui marque les chromosomes de manière spécifique par des bandes transversales (Kaplan et al. 1996) (FIGURE 5).

Figure 5: Représentation schématique d'un chromosome métacentrique et de ses bandes (d'après Kaplan et al. 1996).



Le petit bras est appelé *p*, le grand bras est appelé *q*. Bandes *G* et *Q* désignent les bandes noires mises en évidence par le colorant Giemsa (*G*) ou la quinacrine (*Q*) fluorescente.

Grâce à la réalisation du caryotype, on peut détecter la présence d'anomalies :

anomalies de structure (cassures) ou de nombres (aneuploïdies) des chromosomes (Cribiu 1996).

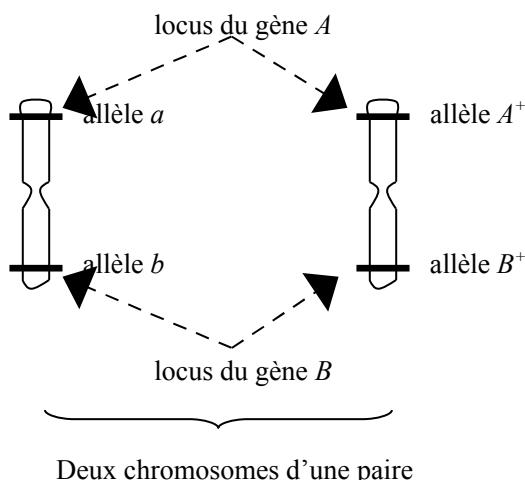
2.Gène, locus et allèle

Les gènes sont situés sur les chromosomes et représentent les unités structurales et fonctionnelles de l'information génétique. De façon simplifiée, un gène est une séquence de nucléotides contenant l'information nécessaire pour la production régulée d'un ARN et dans la plupart des cas de la protéine ou du polypeptide correspondant. La taille d'un gène est très variable et peut aller de 1000 à plus de 2 millions de paires de bases.

La majorité des gènes d'un organisme eucaryote se compose de séquences codantes, les exons, et de séquences non codantes, les introns. Comme la chaîne d'ADN, le gène possède une extrémité 5' et une extrémité 3', l'extrémité 5' contenant généralement un promoteur. Le promoteur est une séquence d'ADN qui définit le site d'initiation de la transcription.

Sur un chromosome, l'emplacement physique d'un gène, c'est-à-dire sa localisation, est appelé le locus du gène (loci au pluriel). Certains loci sont occupés par le gène « sauvage » ou normal, caractéristique de l'espèce. D'autres loci peuvent présenter des variants obtenus par mutation. Les différents variants du même gène sont appelés des allèles. Un locus peut posséder plusieurs allèles différents mais chaque individu reçoit, pour un gène donné, un allèle venant de son père et un venant de sa mère. Il peut donc exister plusieurs allèles pour un même gène mais un individu ne possède au maximum que deux formes alléliques pour un même gène (FIGURE 6). Si un individu possède deux allèles identiques, il est dit homozygote pour ce gène. S'ils sont différents, l'individu est dit hétérozygote pour ce gène. Le plus souvent, l'individu hétérozygote possède l'allèle sauvage et l'allèle muté. Cependant, il peut posséder deux allèles mutés et différents de ce gène.

Figure 6: Locus et allèles.



Au locus du gène A sont présents deux allèles différents A^+ et a . Au locus du gène B sont présents deux allèles B^+ et b .

Nous pouvons donc maintenant définir le génotype qui représente l'ensemble de la composition allélique des différents gènes de l'individu concerné. Le phénotype étant l'expression du génotype. Généralement chez un individu hétérozygote, un seul des deux

allèles s'exprime : c'est l'allèle dit dominant. L'allèle présent sans s'exprimer est l'allèle dit récessif. Nous parlerons donc, par la suite, de mutation dominante ou récessive pour les maladies monogéniques que nous allons étudier.

Par convention, le locus d'un gène est toujours désigné en italique par une lettre (ou un groupe de lettres) qui ne change pas. L'allèle dominant est désigné par cette lettre écrite en majuscule, l'allèle récessif par cette lettre écrite en minuscules. Egalement par convention, l'allèle sauvage d'un locus est désigné par le signe + en exposant, les autres allèles peuvent porter différents caractères en exposant qui désignent leur nom, le chercheur les ayant découverts etc. Par exemple, l'allèle C^+ désigne l'allèle sauvage dominant du locus tyrosinase (tyrosinase est désigné par la lettre C chez de nombreux mammifères), responsable d'une répartition homogène du pigment dans le pelage des chats. L'allèle c^s désigne l'allèle récessif « siamois » du locus tyrosinase, responsable de la répartition particulière du pigment dans le pelage des chats siamois (extrémités foncées, corps clair).

Nous allons maintenant aborder les maladies génétiques du Chat domestique. Nous allons tout d'abord en faire une présentation générale avant de nous intéresser plus particulièrement aux différents modes de transmission de ces maladies.

B.Généralités sur les affections génétiques chez le Chat

1.Introduction

a)Définition d'une maladie génétique

La dichotomie selon laquelle une maladie a une étiologie environnementale (c'est à dire infectieuse, parasitaire ou purement environnementale) ou génétique est révolue. On sait maintenant que toutes les maladies sont déterminées par ces deux origines : « le génotype plus l'environnement produisent le phénotype ». Une maladie génétique est donc une maladie pour laquelle une anomalie du génome joue un rôle majeur dans son déclenchement.

b)Nombre de maladies génétiques

Actuellement on dénombre, chez le Chat domestique, 278 maladies ou caractères d'intérêt (colorations de pelage par exemple) d'origine héréditaire (<http://omia.angis.org.au/>). Ce recensement, de plus en plus important des maladies félines, a plusieurs origines :

- la surveillance et l'intérêt croissants que suscite le Chat dans la profession vétérinaire, chez les éleveurs et les propriétaires.
- Le contrôle, grâce aux avancées de la médecine vétérinaire, de la plupart des maladies infectieuses, parasitaires et des désordres nutritionnels (*First international feline genetic disease conference, 1998*).
- La diminution progressive de la population de chats « croisés » au profit d'une population de plus en plus importante de chats de races (63 races reconnues par le L.O.O.F. en France, <http://loof.asso.fr/loof/racine/>). Au sein des élevages de chats de races, les croisements consanguins utilisés pour fixer certains caractères jugés désirables font apparaître des animaux de plus en plus homozygotes et involontairement révèlent les maladies récessives qui ségréguaient dans la race (*Patterson et al. 1989*).

Ainsi le nombre de maladies génétiques, recensées chez le Chat, a augmenté d'environ une

dizaine par an dans les dernières décennies.

2. Mise en évidence de l'origine génétique de la maladie

Lorsque le praticien rencontre une maladie dont la cause n'a pas été identifiée, certains signes peuvent suggérer une origine génétique (Patterson *et al.* 1989) :

- la maladie apparaît plus fréquemment dans un groupe d'individus apparentés que dans la population générale. Des observations plus approfondies au sein de ce groupe permettent de définir le mode de transmission (voir section suivante).
- La maladie concerne le même site anatomique dans un groupe d'individus apparentés.
- La maladie a un âge d'apparition et une évolution clinique comparable.
- La maladie se fait de plus en plus fréquente avec les croisements consanguins.
- La maladie est constamment associée à une anomalie chromosomique spécifique.
- La maladie peut être reliée à une anomalie touchant une protéine spécifique : la fonction de la plupart des gènes est de produire une protéine spécifique. Ainsi, lorsque la maladie peut être attribuée à une anomalie qualitative ou quantitative d'une protéine, ceci oriente vers une cause génétique sous jacente.

L'étude de l'origine génétique de la maladie pourra être entreprise une fois qu'une origine environnementale aura pu être écartée (maladie infectieuse, intoxication,...). Cette étude commencera par la mise en évidence du mode de transmission de la maladie.

3. Les différents modes de transmission des maladies génétiques

a) Hérédité mendélienne et hérédité multifactorielle

Le modèle héréditaire le plus simple à étudier est la transmission d'une anomalie due à un seul gène : la transmission monogénique ou mendélienne. L'étude du pedigree permet alors, en général, de comprendre la transmission de l'anomalie (voir g) de cette section).

Un défaut dû à un gène unique est donc caractérisé de « mendélien ». Un animal peut être homozygote ou hétérozygote au locus du gène. Le modèle de transmission dépend alors de deux éléments: du fait que la mutation se situe sur un autosome ou sur un gosome (lié au sexe) et du fait que le caractère soit dominant (exprimé lorsque seulement un des chromosomes de la paire porte un allèle défectueux) ou récessif (les deux chromosomes portent un allèle défectueux).

Une autre catégorie de maladies pour lesquelles une origine génétique est reconnue résulte de l'action non pas d'un seul mais de plusieurs gènes (hérité polygénique ou multifactorielle). Au lieu de la mise en cause d'une erreur, dans un gène, ce sont plusieurs variations mineures dans l'information génétique, associées à des facteurs environnementaux, qui entraînent ou prédisposent à la maladie.

Ces maladies, fréquentes dans les populations humaines ou animales, sont très difficiles à étudier du fait du nombre important de gènes impliqués et de leurs interactions avec l'environnement. Dans la suite de notre exposé, nous nous limiterons à l'étude des maladies monogéniques du Chat.

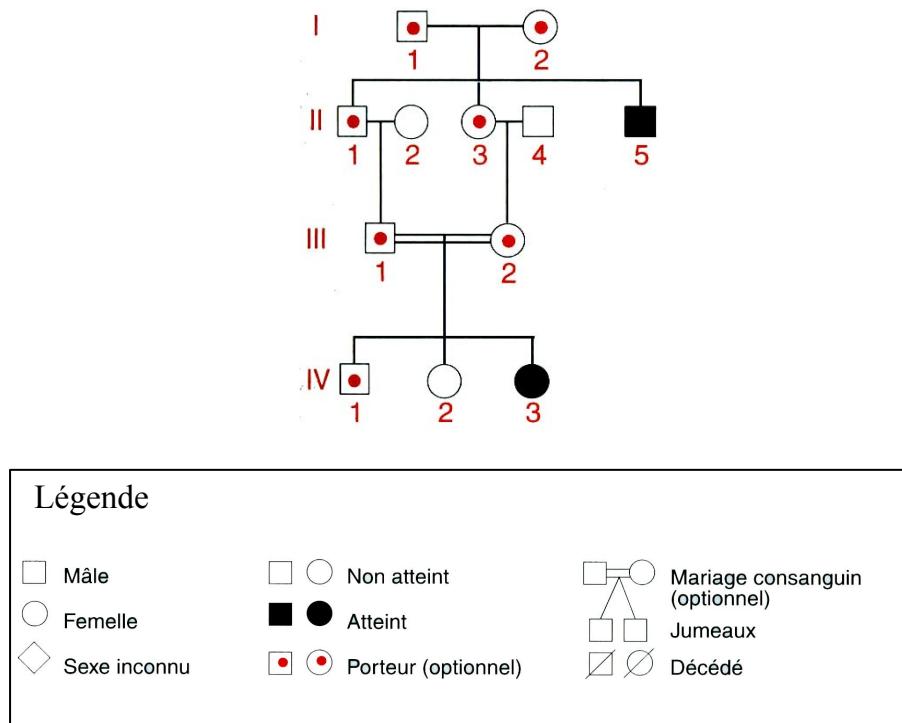
Voyons maintenant quels sont les différents modes de transmission d'une maladie génétique (Giger 2000, Vella *et al.* 1999).

b) Transmission autosomique récessive

Les mâles et les femelles sont atteints dans les mêmes proportions et les parents des

animaux malades, s'ils ne sont pas eux même malades, sont hétérozygotes et sont appelés porteurs sains ou obligatoires. L'accouplement de deux porteurs sains produit en moyenne un quart de mâles et de femelles d'une portée, touchés par la maladie. L'accouplement d'un porteur sain et d'un malade produit en moyenne la moitié de la portée de malades (mâles et femelles confondus). Les individus malades (forcément homozygotes) accouplés entre eux ne donnent que des individus malades. Enfin, dans une population donnée, de nombreux individus peuvent être porteurs sains. L'usage d'accouplements consanguins, dans cette population, entraînera une augmentation de la fréquence de la maladie (FIGURE 7).

Figure 7: Le mode de transmission autosomique récessif (Kaplan et al 1996).



Exemple d'arbre généalogique. La légende est commune aux figures 7, 8, 9, 10 et 11.

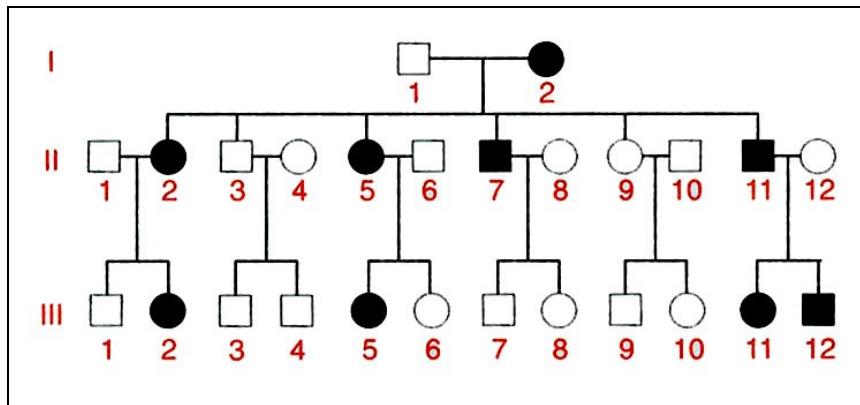
c) Transmission autosomique dominante

Mâles et femelles sont atteints dans les mêmes proportions et la maladie apparaît en général à chaque génération. Un individu atteint a en principe au moins un de ses parents atteint. Les mâles autant que les femelles sont aptes à transmettre la maladie à un chaton mâle ou femelle. Parce que les individus atteints sont généralement hétérozygotes (l'état homozygote dans le cas des maladies dominantes est souvent létal), l'accouplement d'un atteint et d'un sain donne une portée dont la moitié des chatons est atteinte (FIGURE 8).

Généralement, chez un individu hétérozygote, un seul des deux allèles s'exprime : c'est l'allèle dominant, l'allèle récessif ne s'exprime pas, le chat présente les symptômes de la maladie, on dit que la pénétrance est complète. Dans certains cas, la pénétrance est incomplète c'est-à-dire qu'un individu hétérozygote, qui devrait être malade, ne l'est pas. Il n'exprime pas son génotype. En revanche, il transmet à la moitié de sa descendance l'allèle responsable de la maladie. Sa descendance pourra elle exprimer les symptômes de la maladie.

La pénétrance incomplète est un phénomène très fréquemment observé dans le cas des maladies autosomiques dominantes. Il complique beaucoup l'étude des arbres généalogiques de ces maladies.

Figure 8: Le mode de transmission autosomique dominant. (Kaplan et al 1996).



Exemple d'arbre généalogique. La légende est représentée figure 7.

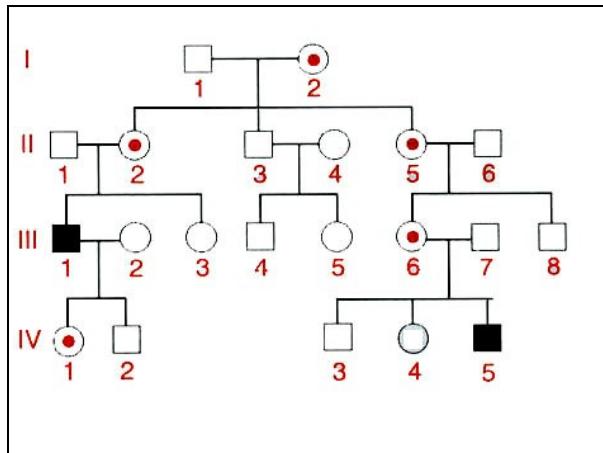
d) Transmission liée au sexe

- Mode de transmission récessif lié à l'X

On observe généralement beaucoup plus de mâles que de femelles malades. Lorsque des femelles hétérozygotes, appelées porteuses saines ou conductrices, sont accouplées avec des mâles sains, la moitié des mâles de la portée sont atteints et la moitié des femelles sont des porteuses saines (phénotypiquement normales), tandis que l'autre moitié des mâles et des femelles seront sains (ne portant pas l'allèle muté). Le gène mutant, porté par le chromosome X, n'est jamais transmis du père aux mâles de la portée (qui reçoivent du père le chromosome Y), mais est transmis à toutes ses filles par un mâle affecté (FIGURE 9).

On obtient des femelles malades (homozygotes pour la mutation) uniquement si l'on croise une femelle porteuse avec un mâle malade. Ce cas de figure étant relativement rare, peu de femelles sont atteintes de maladies récessives liées à l'X.

Figure 9: Le mode de transmission récessif lié à l'X. (Kaplan et al 1996).



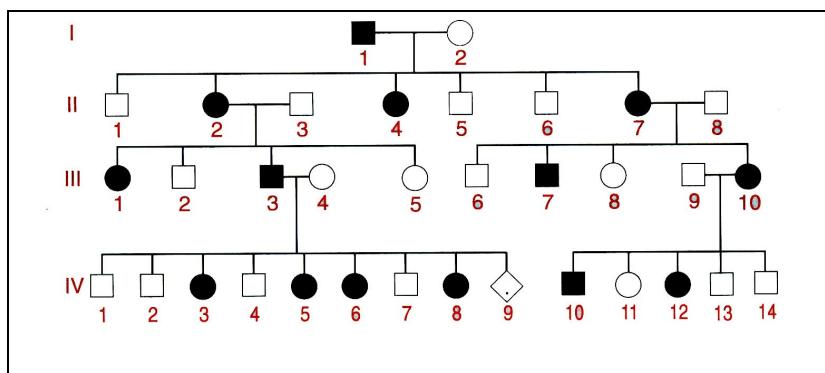
Exemple d'arbre généalogique. La légende est représentée figure 7.

- Mode de transmission dominant lié à l'X

Les deux sexes sont touchés mais les femelles plus souvent que les mâles. Par ailleurs, les troubles sont généralement moins sévères chez les femelles malades que chez les mâles malades.

Un individu né d'une femelle affectée a un risque de 50% d'être affecté, indépendamment de son sexe. Un mâle affecté transmet le phénotype à toutes ses filles, mais à aucun de ses fils (FIGURE 10).

Figure 10: Le mode de transmission dominant lié à l'X. (Kaplan et al 1996).

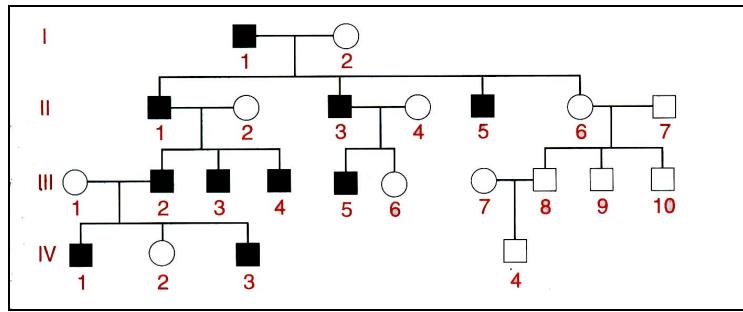


Exemple d'arbre généalogique. La légende est représentée figure 7.

- Mode de transmission lié à l'Y

Seuls les mâles sont atteints. Tous les mâles affectés ont un père affecté et tous les fils d'un mâle affecté sont affectés (FIGURE 11).

Figure 11: Le mode de transmission lié à l'Y. (Kaplan et al 1996).



Exemple d'arbre généalogique. La légende est représentée figure 7.

e) Le mode de transmission maternel

La transmission se fait exclusivement par les mères car la mutation responsable de la maladie se trouve sur l'ADN mitochondrial, or lors de la fécondation, seuls les mitochondries de l'ovocyte sont conservées. Souvent, l'anomalie génétique n'est pas présente dans toutes les mitochondries transmises à la génération suivante mais seulement dans une partie. Alors selon le taux de mitochondries mutées, la proportion de descendants malades varie dans les portées. De même, l'intensité de l'expression des symptômes peut varier d'un individu malade à l'autre. On parle alors d'expressivité variable.

f) Les modes de transmissions rencontrés dans l'espèce féline

Alors que chez l'Homme la plupart des maladies monogéniques sont héritées de façon dominante (Paterson *et al.* 1989), chez le Chat on rencontre plus fréquemment des maladies génétiques transmises sur le mode autosomique récessif (*First international feline genetic disease conference, 1998*). Une des explications à cette constatation est que la consanguinité est bien plus commune chez le Chat et le Chien que chez l'Homme et permet d'observer des phénotypes récessifs. Les caractères dominants indésirables sont facilement repérés par les éleveurs et maintenus à un niveau le plus bas possible dans les élevages.

Si la majorité des maladies génétiques félines sont de transmission autosomique récessive, le mode de transmission autosomique dominant et récessif lié à l'X sont également décrites pour certaines maladies (Giger 2000).

Aucune maladie de transmission dominante liée à l'X n'a été rapportée jusqu'à présent chez le Chat tout comme aucune maladie de transmission liée à l'Y n'est décrite chez les Mammifères.

g) Etude des pedigrees

La caractérisation du mode de transmission d'une maladie héréditaire, chez le Chat, pourra être faite grâce à l'étude du pedigree des animaux touchés et à la réalisation de l'arbre généalogique de la famille des chats malades. L'arbre généalogique devra être le plus complet possible et le nombre d'individus inclus le plus large possible pour tenter d'établir au mieux le mode de transmission.

De façon simplifiée, le principe est de comparer les proportions d'animaux atteints et sains, dans les portées, pour chaque type de croisement, avec les proportions attendues d'après Mendel.

Pour cela, on recueille des informations sur le phénotype. On calcule des pourcentages d'atteints et de sains pour chaque type de croisement (sain*sain, sain*atteint, atteint*atteint).

Puis grâce à des tests statistiques (en général le χ^2), on compare les pourcentages réels aux pourcentages théoriques de Mendel, pour les différents modes de transmission. On en déduit alors, si cela est possible, le mode de transmission le plus probable.

Actuellement, de nombreux logiciels informatiques, développés pour la génétique humaine, permettent de déterminer le mode de transmission le plus probable d'un caractère, en tenant compte de nombreux paramètres tels que la pénétrance incomplète, la létalité supposée de certains génotypes etc. Ces logiciels peuvent parfois être utilisés en génétiques vétérinaire.

Maintenant que nous avons vu de quelles façons pouvaient se transmettre les maladies génétiques, voyons qu'elles peuvent en être les causes moléculaires.

L'ADN subit en permanence des agressions. Certaines sont d'origine physique, d'autres sont d'origine chimique. Il existe naturellement des systèmes de protection des génomes contre les agents susceptibles de provoquer des altérations. Ce sont les enzymes de réparation par exemple. La redondance du code génétique est également une protection. La modification d'un nucléotide dans un triplet peut donner un nouveau triplet qui code toujours pour le même acide aminé. Des réparations de l'ADN sont également effectuées en dehors de la réPLICATION. Ces systèmes de protection de l'ADN ont permis, au cours du temps, d'assurer une relative constance de l'information génétique. Mais celle-ci n'est évidemment pas figée et la variation constitue un moteur d'évolution des espèces. En effet, l'environnement aussi bien extra-qu'intracellulaire ainsi que la réPLICATION sont source de nombreuses mutations qui modifient l'information génétique contenue dans l'ADN. Ces mutations peuvent aussi bien se produire dans les cellules somatiques que germinales. Dans le cas des mutations intervenant dans les cellules germinales, ces dernières peuvent être transmises à la descendance.

4. Les différents types de mutations

Toutes les altérations, qui surviennent principalement entre les mitoses, entraînent quatre types de modifications : des substitutions de bases, des délétions ou des insertions de petites tailles, des macrolésions. Les mutations ponctuelles sont considérées comme les causes les plus fréquentes de maladies génétiques (*Kaplan et al. 1996*).

Les substitutions correspondent habituellement aux remplacements d'une base par une autre : d'une purique (A et G) par une autre ou d'une pyrimidique (C et T) par une autre (transitions), d'une purique par une pyrimidique et inversement (transversions). Ceci peut se produire par dépurination spontanée, transition tautomérique ou encore désamination spontanée (*Kaplan et al. 1996*).

Les délétions ou insertions de petites tailles sont généralement des accidents de réPLICATION se produisant souvent au niveau de séquences courtes répétées. Les molécules d'ADN filles contiennent alors un nombre de répétitions différent de la molécule mère.

Les macrolésions sont représentées par des duplications, des inversions ou de grandes délétions. Elles surviennent principalement à la méiose ou entre les mitoses.

Certaines mutations sont dues à la transposition d'éléments mobiles. Ce sont des éléments répétitifs qui se sont propagés dans le génome en fabriquant des copies d'eux-mêmes. Ces transposons peuvent être issus de rétrovirus. Ils peuvent s'intégrer dans une séquence codante. On obtient alors une protéine aberrante ou tronquée (présence d'un codon stop dans le transposon). Ils peuvent également s'intégrer en amont d'une séquence codante et initier sa transcription. Une fois insérés, ils peuvent aussi être excisé : de façon fidèle et on

retourne à la forme sauvage ou en laissant une partie de la séquence qui leur est propre ou encore en emportant une partie de la séquence de l'hôte.

La transcription et la traduction de l'ADN aboutissent à la formation de protéines. Par conséquent, des mutations survenant au niveau de l'ADN peuvent avoir des conséquences sur les protéines.

On peut trouver des mutations perte de fonction où l'on rencontre une perte d'activité de la protéine codée par l'allèle muté. Mais attention, les mutations responsables de la déficience d'une protéine ne sont pas nécessairement localisées à l'intérieur du gène qui code pour elle. Par exemple dans des maladies dues à un déficit en enzymes lysosomiales (voir sections II et III), la mutation ne se situe pas forcément dans le gène responsable de la synthèse de ces enzymes, mais par exemple dans le gène codant pour l'adressage des enzymes aux lysosomes.

Ces mutations perte de fonction sont souvent des mutations récessives. Par exemple, les maladies métaboliques apparaissent généralement lorsque l'activité d'une enzyme est quasi absente, c'est-à-dire quand les enzymes codées par les deux allèles mutés ne sont pas fonctionnelles ou absentes.

Les mutations gain de fonction génèrent des phénotypes dominants. Cependant, les gains de fonctions réels sont rares. On les observe parfois dans les cancers. En général, il s'agit plutôt d'une expression de l'allèle au mauvais moment du développement, ectopique ou à un niveau inapproprié.

Les maladies génétiques félines décrites jusqu'à présent peuvent donc être dues à une grande variété de mutations, de la simple substitution à la grande délétion. Nous allons maintenant nous intéresser à la méthodologie et aux outils dont disposent les généticiens pour élucider l'origine moléculaire des maladies génétiques félines.

C.Les outils disponibles pour l'identification des gènes impliqués dans les maladies génétiques félines

De nouveaux outils de diagnostic des maladies génétiques sont maintenant disponibles pour plusieurs maladies génétiques félines: ce sont des outils de génétique moléculaire appelés tests ADN. Ces tests ont été mis au point grâce aux avancées récentes accomplies dans l'étude du génome du Chat. Nous présenterons tout d'abord les différentes méthodologies permettant l'identification de gènes. Puis nous détaillerons les outils de base, qui servent ces différentes méthodologies, que sont les marqueurs et les différentes cartes génétiques au sens large. Enfin nous aborderons le séquençage du génome du Chat

1.Les méthodes d'identification des gènes

Il existe différentes méthodes permettant l'identification d'un gène particulier. La méthode la plus ancienne est la technique de clonage classique. Elle a pour point de départ la protéine connue et remonte jusqu'au gène (*Alleman 1996*). Cette méthode suppose que l'on ait connaissance de la protéine défective dans la maladie et que l'on ait accès à cette protéine, ce qui est très rarement le cas. Même si elle fut utilisée avec succès, chez l'Homme, pour l'identification du gène de la β -globine, qui lorsqu'il est muté peut être responsable de

l'apparition de maladies appelés β -thalassémie (Kan 1991), elle n'est plus beaucoup utilisée aujourd'hui.

Une deuxième méthode est la appelée « approche gène candidat ». Elle consiste à émettre l'hypothèse que tel ou tel gène donné est défectueux et responsable de la maladie, et à vérifier cette hypothèse. Elle s'appuie sur la connaissance que l'on a de la maladie et des gènes impliqués, dans différentes espèces animales.

La troisième méthode est appelée « clonage positionnel ». Elle consiste à partir du gène pour aboutir à la protéine, soit le cheminement inverse du clonage classique. Le gène est identifié uniquement à partie de sa localisation sur les chromosomes, sans qu'aucune hypothèse sur sa fonction ne soit émise.

Les méthodes « approche gène candidat » et « clonage positionnel » seront vues plus en détails.

2.Les différentes cartes du génome félin

Nous allons, dans un premier temps, présenter la notion de marqueur. Les marqueurs sont utilisés pour établir les cartes des génomes des Mammifères. Ces cartes servent à localiser les gènes les uns par rapport aux autres et par rapport aux marqueurs dispersés sur toute la longueur du génome.

a)Les marqueurs génétiques

Un marqueur est une séquence nucléotidique unique dont on connaît la localisation sur le génome, de manière absolue ou par rapport à d'autres loci. Cette séquence sert de balise : on l'ordonne par rapport à d'autres marqueurs ou par rapport à des gènes et l'ensemble donne une carte, utile pour se situer dans le génome.

(1)Propriétés des marqueurs

Il existe plusieurs catégories de marqueurs. Les premiers à être utilisés ont été les marqueurs morphologiques (couleur du pelage par exemple). Puis ont été utilisés les marqueurs biochimiques, révélés par une électrophorèse des protéines. Maintenant nous savons qu'ils correspondent à des variations nucléotidiques intervenant dans la phase codantes des gènes. Puis sont apparus les marqueurs moléculaires, actuellement utilisés. Parmi ces marqueurs moléculaires on distingue les marqueurs pouvant être utilisés en cartographie de liaison ou cartographie génétique et qui possèdent la propriété essentielle d'être polymorphes et les marqueurs non polymorphes qui ne peuvent pas être placés sur les cartes génétiques (par exemple les EST ou *Expressed Sequence Tag* utilisés en cartographie physique, voir (2)).

Ainsi, la caractéristique fondamentale d'un marqueur pour qu'il puisse être utile à la cartographie de liaison, est d'être polymorphe. Cela signifie que pour un emplacement chromosomique c'est-à-dire un locus donné, un marqueur peut présenter différentes formes ou allèles. Ce polymorphisme se traduit par l'existence d'une variabilité interindividuelle. Il est ainsi possible, grâce à un marqueur, d'identifier l'origine maternelle ou paternelle d'un chromosome. On dit du marqueur qu'il est informatif. La quantité d'information que le marqueur apporte est variable : un marqueur multiallélique sera plus informatif qu'un

marqueur diallélique.

(2)Les différents marqueurs

(a)Les RLFP (*Restriction Fragment Length Polymorphism*)

Un RLFP est défini à partir d'un couple sonde/enzyme de restriction et correspond à un locus unique. Une enzyme de restriction est une endonucléase qui coupe l'ADN en un site précis d'où l'obtention de fragments d'ADN de différentes tailles. Cette catégorie de marqueurs polymorphes a été d'abord utilisée pour la réalisation de cartes de restriction puis ensuite pour la réalisation de cartes de liaisons et de cartes physiques (*Hauge et al. 1997*).

(b)Les minisatellites

Ils appartiennent au groupe des VNTR (*Variable Number of Tandem Repeat*) avec les microsatellites. Ces séquences sont constituées de la répétition en tandem d'un motif unitaire de taille variable. Selon la taille du motif et le nombre de répétitions on distingue les minisatellites et les microsatellites. Les minisatellites sont des loci où l'on trouve une répétition, un grand nombre de fois, d'un motif de quelques dizaines de paires de bases. Ils sont moins polymorphes que les microsatellites et ont progressivement été supplantés par ces derniers (*Hauge et al. 1997*).

(c)Les microsatellites

Ces microsatellites sont des séquences répétées en tandem d'un motif comportant deux à six paires de bases. La fonction des microsatellites *in vivo* demeure inconnue. Les régions en amont et en aval d'un microsatellite sont spécifiques du site où est localisé ce dernier et permettent donc son amplification par PCR (*Polymerase Chain Reaction*). L'analyse des produits de cette réaction permet l'identification de chaque allèle du microsatellite en fonction de la taille (nombre de répétitions) (*Kaplan et al. 1996*). Le polymorphisme des mini et microsatellites s'explique notamment par des erreurs de réplication ou une exposition de l'ADN à des mutagènes.

Les microsatellites sont souvent très informatifs, ils sont très nombreux et régulièrement répartis sur le génome. Cela rend très intéressante leur utilisation pour l'établissement des cartes génétiques.

La méthode PCR qui permet de les détecter est relativement simple d'emploi et automatisable.

Le haut degré de polymorphisme des microsatellites en fait des marqueurs de choix pour la cartographie de liaison. On les retrouve également sur les cartes physiques et les cartes intégrées.

(d)Les autres marqueurs

Il existe d'autres types de marqueurs de petite taille : les EST (*Expressed Sequence Tag*) ou marqueurs obtenus par séquençage aléatoire de clones d'ADN complémentaire et les SNP (*Single Nucleotide Polymorphism*) ou mutations ponctuelles isolées.

Avec ces derniers, on s'intéresse au polymorphisme d'un seul nucléotide. Les SNP correspondent à des variations stables de la séquence d'ADN génomique, portant sur une seule base, toutes les 100 à 300 bases environ. Beaucoup de SNP n'ont pas d'implications fonctionnelles mais ils définissent un locus unique dans le génome et sont polymorphes. Les SNP se trouvant dans les régions codantes (SNPc) et dans les régions régulatrices des gènes seront particulièrement intéressants pour réaliser la cartographie des maladies multifactorielles (étude d'association de gènes candidats impliqués dans ces maladies). Ces

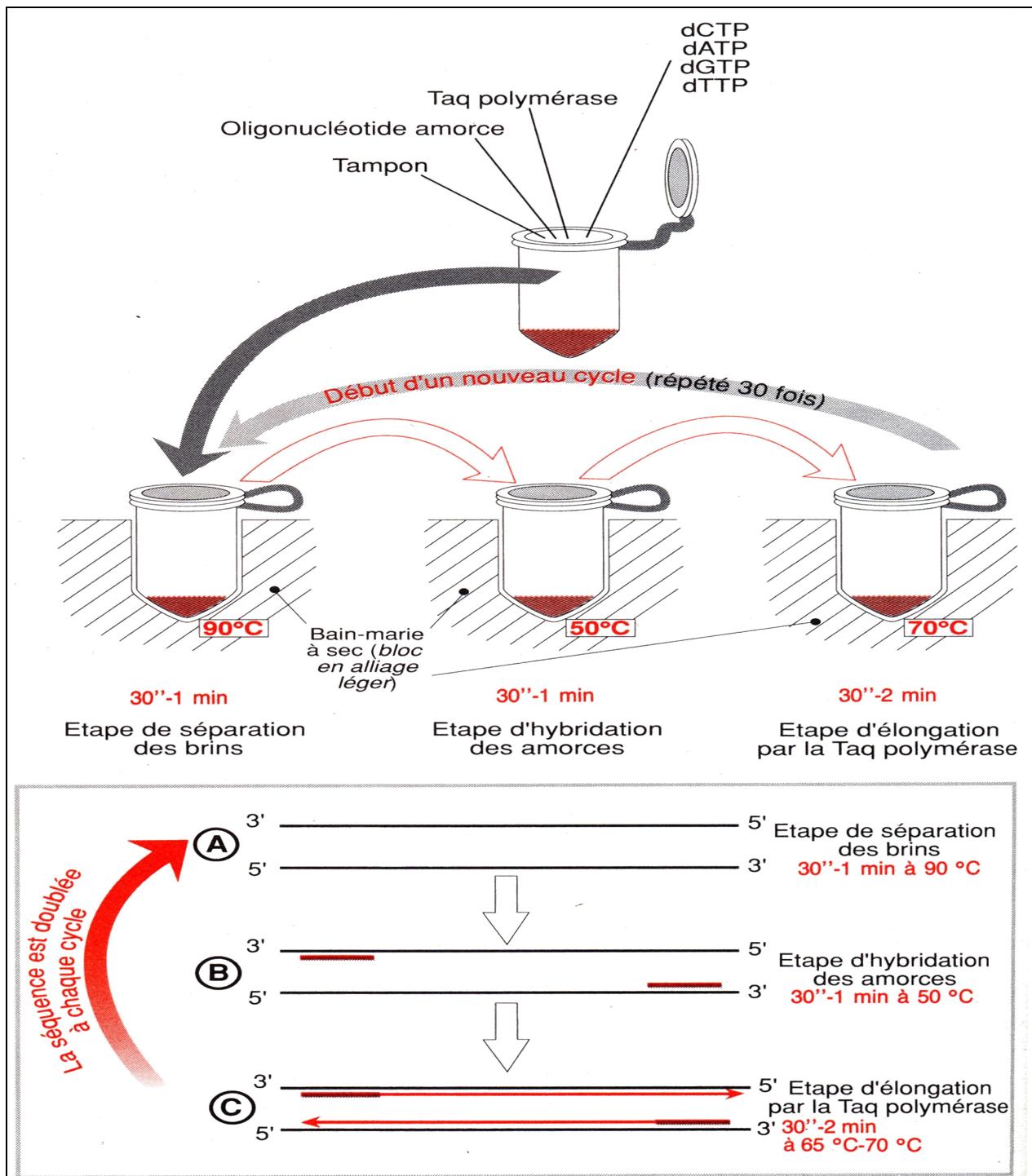
SNP tendent de plus en plus à remplacer les marqueurs microsatellites en cartographie.

(3)La PCR

Inventée par K. B. Mullis en 1983 et mise au point en 1985, cette technique a connu un des développements les plus spectaculaires de la biologie moderne. Elle utilise une des propriétés de l'ADN polymérase : ne pouvoir synthétiser le brin complémentaire d'une séquence qu'à partir d'une amorce. Ainsi, grâce à l'utilisation d'enzymes thermostables (appelées Taq polymérases), on peut, *in vitro*, de façon automatisée, multiplier une séquence d'ADN de façon exponentielle (*Alleman 1996*).

La PCR se fait en trois étapes comme le montre la FIGURE 12. Elle commence par une dénaturation à 94°C qui permet de séparer les brins d'ADN. Ensuite, la fixation des amorces sur les deux brins d'ADN séparés, grâce à la complémentarité des séquences, est favorisée par un refroidissement à une température comprise entre 40 et 65°C. La dernière étape est l'elongation par la Taq polymérase, à 72°C, à partir des amorces : de nouveaux brins d'ADN sont donc formés à partir des amorces. Ainsi, le nombre de copies de molécules cibles va doubler à chaque cycle d'amplification.

Figure 12: Schématisation de la méthode PCR (*Kaplan et al. 1996*).



A partir d'une quantité d'ADN très faible, la PCR permet d'obtenir une quantité suffisamment importante d'ADN cible pour être détectée. Deux méthodes principales permettent la visualisation des produits de PCR. Ces derniers peuvent être soumis à une électrophorèse en gel d'agarose. Ce procédé permet la séparation, dans un champ électrique, des fragments d'ADN en fonction de leur taille. En présence de bromure d'éthidium (agent intercalant de l'ADN), l'ADN est ensuite visualisé sous lumière ultraviolette puis photographié. L'autre méthode consiste à hybrider le produit amplifié avec une sonde interne spécifique et révéler le complexe ainsi formé par un système enzymatique de type ELISA. Cette méthode est plus spécifique que la première mais aussi plus chère. Par contre, elle autorise une automatisation de la détection des produits de PCR. D'autres techniques de

visualisation des produits de PCR existent (amorces fluorescentes, nucléotides fluorescents, séquençage, ...), nous ne les détaillerons pas.

Nous avons donc vu les différents types de marqueurs moléculaires qui existent dans le génome des Mammifères. Ces marqueurs sont utilisés pour l'établissement de cartes. Ces cartes vont servir à localiser les gènes des maladies par rapport à des marqueurs puis à assigner les gènes à une région chromosomique précise. Plus il y a de marqueurs sur une carte, plus la distance qui les sépare est faible et plus la résolution de la carte est fine. Et donc plus il y a de marqueurs, plus les gènes peuvent être localisés finement sur une carte. Ces cartes servent à l'étude des maladies génétiques du Chat et permettent la mise au point de tests ADN, en permettant l'identification du gène et de la mutation causale.

b) Chronologie de développement et description des cartes félines disponibles

(1) Point de départ dans l'étude du génome félin

La première méthode employée pour étudier le génome du Chat fut l'utilisation d'hybrides somatiques. Ces hybrides résultent de la fusion, grâce au poly éthylène glycol, de lymphocytes de Chat et d'une lignée établie de cellules de rongeur (Souris, Hamster). Au cours de leur prolifération en culture, les clones de cellules hybrides perdent aléatoirement des chromosomes de la lignée de Chat alors que les chromosomes de rongeur sont conservés. On peut alors créer une collection d'hybrides, chacun avec un jeu de chromosomes félines différents. Ceci a permis d'assigner des loci à des chromosomes et parfois d'obtenir des localisations régionales (*O'Brien et Nash 1982*).

La technique de FISH (*Fluorescent In Situ Hybridization*) a également été utilisée. Cette technique, apparue dans les années 80, permet une sorte de « peinture » du chromosome. L'utilisation d'une sonde d'ADN, marquée avec un fluorochrome et qui s'hybride avec les chromosomes en métaphase, permet d'obtenir des résultats rapides de localisation chromosomique en utilisant un microscope à fluorescence.

La combinaison de l'utilisation de panels d'hybrides somatiques et de la cartographie par FISH a permis la construction d'un « squelette » de carte contenant 105 gènes codant (*O'Brien et al. 1997b*). Par comparaison avec l'Homme on remarquait déjà un haut degré de conservation entre les deux espèces, c'est-à-dire des groupes de synténie ou régions chromosomiques conservées entre espèces.

Une variante de la méthode de FISH est le ZOO-FISH, méthode qui a permis de confirmer cette conservation de séquences entre l'Homme et le Chat. En hybridant des sondes chromosomiques humaines, marquées par fluorescence, sur des chromosomes félines en métaphase, des régions précises d'homologie ont été identifiées (*Rettenberger et al. 1995*).

Mais cette technique possède des limites : elle ne met en évidence que des segments chromosomiques de plus de 5 Mb et que l'on ne peut pas rechercher des réarrangements intra chromosomiques (*O'Brien et al. 2002*). D'autres techniques de cartographie ont alors été mises en place, conduisant au développement de cartes présentant une densité de plus en plus importante de marqueurs.

(2) Les cartes génétiques ou cartes de liaison.

La distance génétique sur une carte de liaison est une mesure déterminée par la

fréquence des recombinaisons méiotiques ou *crossing-over*. La probabilité de recombinaison entre deux loci (gènes codant ou marqueurs) dépend de la distance physique qui les sépare. Plus cette distance est grande, plus les chances de recombinaison augmentent. Plus les loci sont rapprochés plus les chances de recombinaisons sont faibles : on dit alors que les loci sont génétiquement liés. Cette liaison est mesurable par l'observation des co-ségrégations au cours de générations successives.

On procède à l'analyse d'une famille, d'un pedigree, au cours de laquelle on examine la co-ségrégation des loci présents sur un même chromosome. On peut facilement comprendre les deux exigences que demande cette analyse : on doit pouvoir distinguer les allèles d'un même locus que l'on étudie (par exemple un marqueur que l'on pourra génotyper ou qui se reconnaîtra phénotypiquement) et l'on doit avoir suffisamment de méiose pour que l'analyse soit informative.

A la première génération où apparaissent des individus recombinants à partir de non recombinants, on étudie l'haplotype de la descendance, c'est-à-dire la combinaison d'allèles présents sur une chromatide et transmis en bloc au cours des générations.

On définit alors la fréquence de recombinaison θ comme le rapport du nombre de gamètes recombinés sur le nombre de gamètes total, ce qui va permettre, par la suite, de définir une distance génétique en centimorgans (cM). Un cM correspond à un segment de chromatide sur lequel la probabilité qu'un *crossing-over* s'effectue est de 1%.

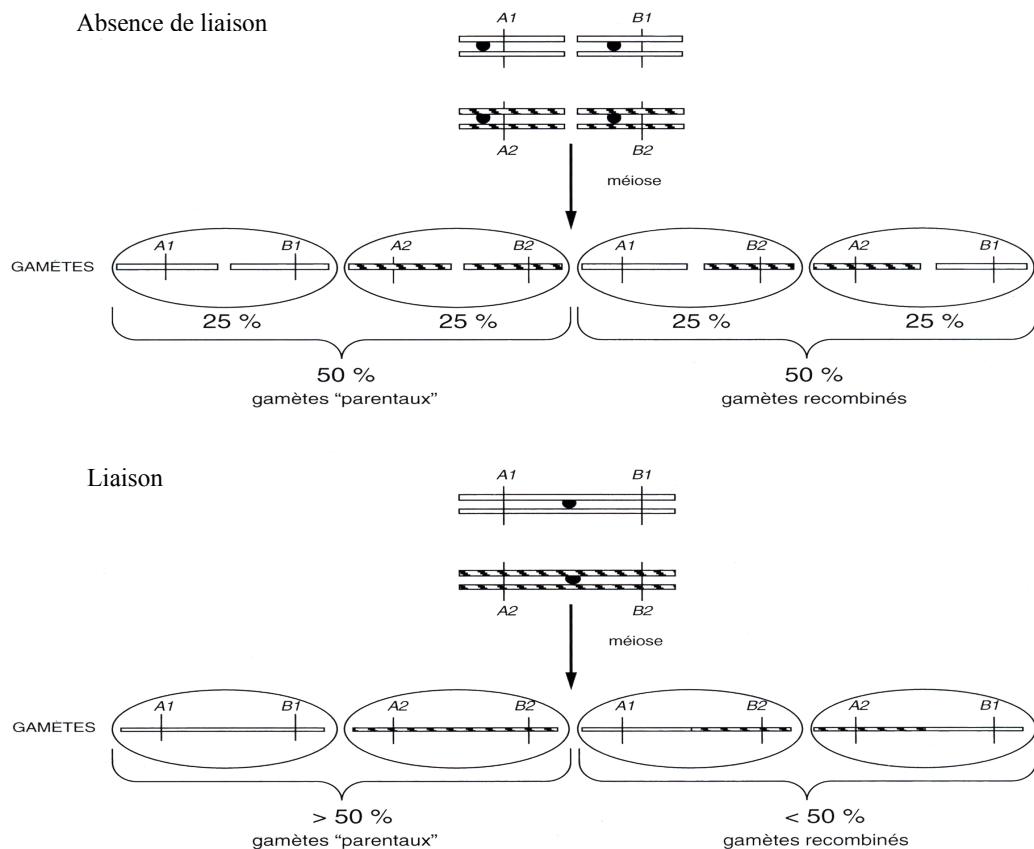
Prenons l'exemple de la figure ci-dessous (FIGURE 13). Nous avons deux marqueurs, chacun sous forme diallelique : $A1$ et $A2$ au locus A et $B1$ et $B2$ au locus B .

Si les deux loci ségrègent indépendamment (par exemple s'ils sont sur deux chromosomes différents), les haplotypes de la descendance sont réassortis au hasard et nous obtenons quatre types de gamètes avec la fréquence $\frac{1}{4}$ à chaque fois, soit autant de gamètes recombinants que de gamètes non recombinants. Ainsi $\theta = 0,5$. On ne peut pas déterminer la distance génétique entre les deux loci.

Si les deux loci sont proches (liaison) et qu'il n'existe jamais plus d'un *crossing-over* par méiose. Les gamètes parentaux sont plus fréquents que les gamètes recombinants. θ permet alors le calcul de la distance génétique, directement ou à l'aide de fonctions de cartographie.

Si aucune recombinaison n'est observée, $\theta = 0$, la distance génétique est nulle. Les valeurs de θ varient donc de 0 à 0,5 (Kaplan *et al.* 1996, Rossignol *et al.* 2004).

Figure 13: Le principe de la liaison génétique. (D'après Rossignol *et al.* 2004)



Pour que l'analyse soit statistiquement significative, elle doit être effectuée sur un grand nombre de méiose. On peut alors utiliser la méthode des LOD scores. Cette méthode consiste à analyser le logarithme décimal du rapport entre la probabilité de l'hypothèse de liaison et la probabilité de l'hypothèse de non liaison, pour chaque valeur de θ . Le LOD score évalue la vraisemblance statistique de la liaison génétique testée. Il s'agit d'un indice statistique, tout comme la *p value* d'un test statistique comme le test *t* ou l'analyse de la variance par exemple. Les données obtenues après étude des génotypes, dans les familles, sont analysées grâce à un ordinateur et un programme calculant les LOD scores (*package LINKAGE* par exemple: <http://linkage.rockefeller.edu/soft/>).

Plus le LOD score d'une liaison est élevé, plus la vraisemblance de la liaison est grande (*Kaplan et al. 1996*).

Chez le Chat, l'établissement de ces cartes s'est fait par l'étude de croisements en retour, inter espèces, entre des chats domestiques et des cousins proches que sont les chats léopards asiatiques (*Prionailurus bengalensis*) (*Menotti et al. 1999*) (*O'Brien et al. 2002*). Ce croisement a permis, dans un premier temps, de cartographier 81 gènes et 248 microsatellites permettant ainsi d'obtenir une carte avec une densité de marqueurs de un marqueur tous les 10 cM.

La carte génétique permet d'établir la position relative des gènes et des marqueurs sur le chromosome. Par contre, elle ne renseigne pas sur la distance physique exacte séparant

deux loci. En effet, deux loci présentant un pourcentage de recombinaison proche de zéro peuvent néanmoins être physiquement distants de plusieurs milliers de bases.

(3)Les cartes d'hybrides d'irradiation

Ces cartes sont utiles pour compléter les cartes de liaisons génétiques en ce qui concerne le nombre de marqueurs mais aussi leur ordre.

Elles sont construites grâce à des panels d'hybrides d'irradiation. Le principe de base est le même que pour les hybrides somatiques. A une nuance près : des fibroblastes de Chat ont été irradiées (rayons X). Dans ces cellules irradiées, les chromosomes présentent de multiples cassures, ces cellules ne sont plus viables. Ces cellules sont alors fusionnées avec une lignée cellulaire receveuse de rongeur qui permet de sauver les cellules irradiées. Les morceaux de chromosomes de Chat s'intègrent alors aux chromosomes de rongeur. Plus deux loci sont proches chez le Chat, moins il y a de chances pour qu'ils soient séparés lors de l'irradiation et donc plus on les retrouvera systématiquement associés dans les cellules hybrides. La fréquence de cassure est fonction de l'intensité d'irradiation.

Une analyse statistique des données sur l'ensemble d'un panel est nécessaire pour déterminer l'ordre des marqueurs. Les distances calculées sont exprimées en centiRays (cR). Par définition, 1 cR (N rad) correspond à une fréquence de cassure de 1% entre deux loci, après exposition à une dose de N rad de rayons X. L'équivalence avec la distance physique réelle n'est pas stricte et dépend de l'intensité d'irradiation : 1 cR représente environ 50 à 100 kb. Plusieurs cartes ont été construites, permettant à chaque fois d'augmenter la résolution de la cartographie, grâce aux hybrides d'irradiation (*Murphy et al. 1999*). La dernière date de 2003 et à permis d'aboutir à 1 126 loci placés et ordonnés (*Menotti et al. 2003a*).

(4)Les cartes intégrées

La comparaison entre l'ordre des marqueurs déduit des cartes de liaison et les cartes d'hybrides d'irradiation est remarquablement concordant. Cependant il existe des distorsions entre distances physiques et génétiques qui peuvent être dues à des distorsions aux centromères (la fréquence de recombinaison y est nulle et la distance génétique est inférieure à la distance physique), aux télomères (la fréquence de recombinaison est très forte, la distance génétique est supérieure à la distance physique) et à des différences dues au sexe (la distance génétique femelle est supérieur à la distance génétique mâle).

Les cartes intégrées ont permis de compiler les différentes cartes disponibles chez le Chat, d'ajouter encore de nouveaux marqueurs, d'augmenter la résolution et ont joué un rôle dans la comparaison des génomes entre l'Homme et le Chat, permettant la découverte de nombreux groupes de synténie (*Menotti et al. 2003b*). En effet la comparaison et les connaissances des génomes d'autres espèces plus connues apportent des informations précieuses pour l'étude du génome du Chat et inversement.

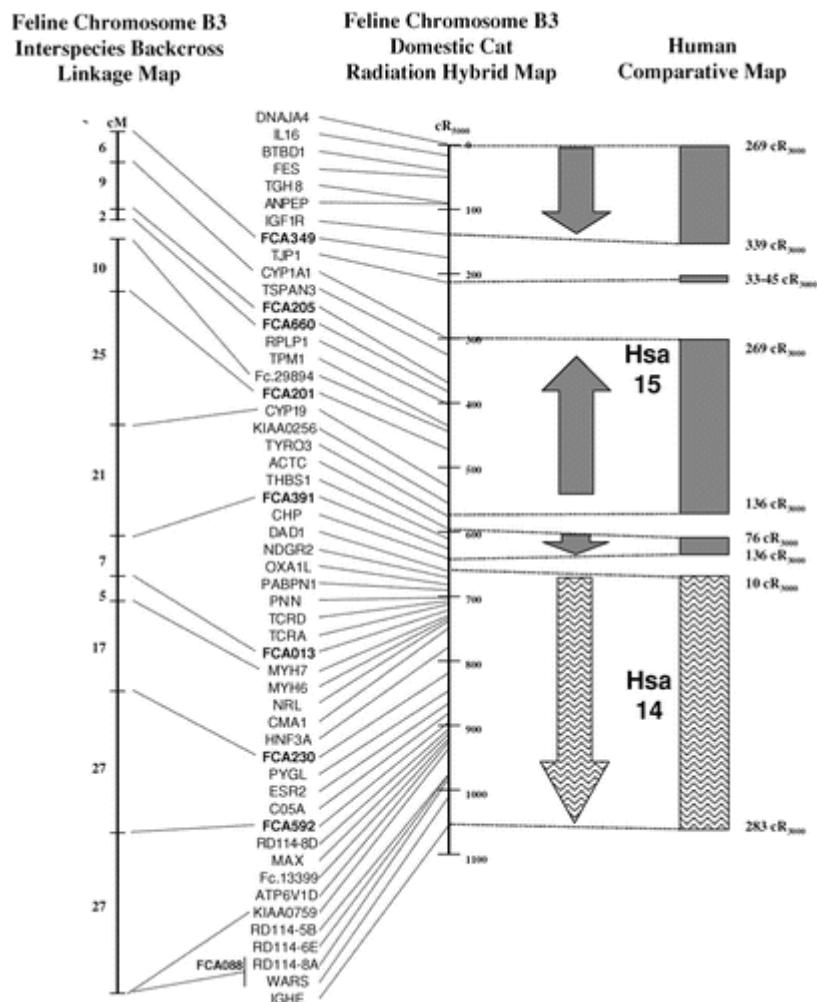
c)Les cartes comparatives entre génomes de différentes espèces.

La cartographie comparée consiste à déterminer les régions chromosomiques homologues, conservées dans plusieurs espèces, et à en préciser les bordures. Deux approches concourent à établir des cartes comparées : d'une part la localisation de gènes homologues dans plusieurs espèces, permettant de définir des segments conservés et, d'autre part la cytogénétique comparée permettant, par une approche plus globale, d'identifier de grandes régions d'homologies.

L'identification de segments homologues permet de transposer les connaissances acquises dans des espèces très étudiées comme l'Homme ou la Souris à des espèces qui le sont moins comme le Chat. Ces homologies faciliteront le clonage positionnel des gènes ainsi que les

approches gènes candidats. En effet si un gène morbide est localisé à un certain locus chez l'Homme, on se focalisera en premier lieu sur le locus homologue du Chat si on recherche l'origine moléculaire de la même maladie chez le Chat (FIGURE 14). En effet, plus de la moitié des maladies monogéniques chez le Chat ont un homologue chez l'Homme. Inversement, des découvertes chez le Chat permettent certaines avancées en médecine humaine, des essais de thérapies, etc. (O'brien *et al* 1997a) (O'brien *et al*. 2002).

Figure 14: Cartes intégrée du chromosome B3 félin (carte de liaison « *linkage* » et carte d'hybrides d'irradiation « *radiation hybrid* ») et carte comparative avec les chromosomes humains (HSA) (O'brien *et al*. 2002).



Le développement des techniques de biologie moléculaires, la construction de cartes d'hybrides et de cartes génétiques ont permis l'essor de la cartographie comparée. L'assignation d'un locus à un chromosome, par la voie des hybrides somatiques, permet de détecter des conservations de synténie, c'est-à-dire la localisation d'un ou plusieurs gènes homologues sur les chromosomes homologues de deux (ou plusieurs) espèces. La carte génétique permet, de plus, d'étudier l'ordre des gènes et donc d'identifier des segments conservés, c'est-à-dire des associations synténiques de deux (ou plus) gènes non interrompues par d'autres fragments chromosomiques. Elle permet aussi d'identifier des segments d'ordre conservé, c'est-à-dire des associations synténiques de plusieurs gènes localisés dans le même ordre sur les chromosomes homologues de deux espèces.

Les études comparatives, fondées sur la morphologie et le dessin des bandes chromosomiques, si elles s'appliquent difficilement aux espèces éloignées sur le plan phylogénique, peuvent être utilisées pour la comparaison Homme / Chat. On peut également utiliser la technique déjà décrite de ZOO-FISH. Mais ces techniques ne peuvent pas détecter de petits segments conservés ni les remaniements intrachromosomiques. Par ZOO-FISH, on détecte 30 à 32 segments conservés entre l'Homme et le Chat (*O'Brien et al. 1997*) contre cent segments d'ordre conservé (CSOs, *Conserved Segment Orders*) par les cartes génétiques au sens large (*Murphy et al. 2000*).

Enfin, la génétique comparée apporte de nombreuses informations quand à l'évolution des différents génomes. Des études de génomes par ZOO-FISH montrent que l'Homme, comme le Chat, sont deux Mammifères dont le taux de réarrangements par rapport au génome de l'ancêtre des Mammifères est le plus bas (*O'Brien et al. 2002*) : 6 réarrangements par rapport au génome de l'ancêtre des Mammifères contre 39 réarrangements pour le Chien et 83 pour la Souris.

Il existe donc plusieurs types de cartographie du génome. D'un côté les techniques de peintures chromosomiques et d'hybridation *in situ* (FISH et ZOO-FISH) et de l'autre les cartes génétiques, d'hybrides d'irradiation et intégrées. Ces dernières permettent, par un espacement régulier des marqueurs, de localiser de nombreux gènes par rapport à ceux-ci. Les cartes les plus récentes, chez le Chat, ont été publiées en 2003 (*Menotti et al. 2003a et 2003b*).

L'obtention de cartes de bonne résolution est une des étapes dans l'avancée des connaissances sur le génome félin. L'étape suivante sera l'obtention de la carte physique intégrale grâce au séquençage complet du génome du Chat domestique et à son assemblage.

3. Le séquençage du génome du Chat

a) Approche générale du séquençage

Le séquençage est une technique qui permet de déterminer la succession des nucléotides sur l'ADN. Il permet de connaître la séquence exacte d'un gène et donc d'identifier secondairement la mutation siégeant dans ce gène et responsable de la maladie étudiée. C'est également la seule méthode utilisable pour identifier des mutations différentes, dans un même gène, et responsables de la même maladie dans des races différentes.

La première tentative de séquençage à grande échelle effectuée sur un génome complexe de Mammifère a été réalisée sur le génome humain. Elle a débuté à la fin des années 80. L'objectif de cette étude était le séquençage des 3 milliards de paires de bases du génome humain. Pendant les années 90, des méthodes de séquençage haut débit ont été développées et les logiciels informatiques pour traiter les données ont été améliorés. Cet objectif de séquençage complet du génome humain a été atteint en avril 2003 (<http://www.nih.gov/about/almanac/organization/NHGRI.htm>).

Le séquençage a également été l'un des objectifs, après la cartographie, des recherches entreprises sur le génome canin. Le génome du Chien a été séquencé avec une couverture de 7,5 équivalents génome et publié en décembre 2005 (*Lindblad-Toh et al. 2005*).

La mise en place du projet de séquençage du génome félin s'est faite pour de nombreuses raisons :

- 278 maladies ou caractères d'intérêt génétiques félin ont été identifiés jusqu'à présent

dont 133 sont potentiellement des modèles pour les maladies humaines ; d'où une opportunité pour la médecine comparative, l'étude de la physiopathologie et des essais de traitements en laboratoire (<http://omia.angis.org.au/>).

- Le chat est aussi un modèle pour de nombreuses maladies infectieuses tel le FIV (modèle félin du HIV humain) (*Willet et al. 1997*) ou le FeLV (leucose féline) (*Hardy 1993*).
- Il existe une grande conservation chromosomique entre le Chat et l'Homme mais aussi entre le Chat et les autres espèces de félidés sauvages. L'étude du Chat peut donc servir pour la génétique comparative avec d'autres espèces.
- Le Chat s'élève facilement et l'on dispose de nombreux pedigrees.

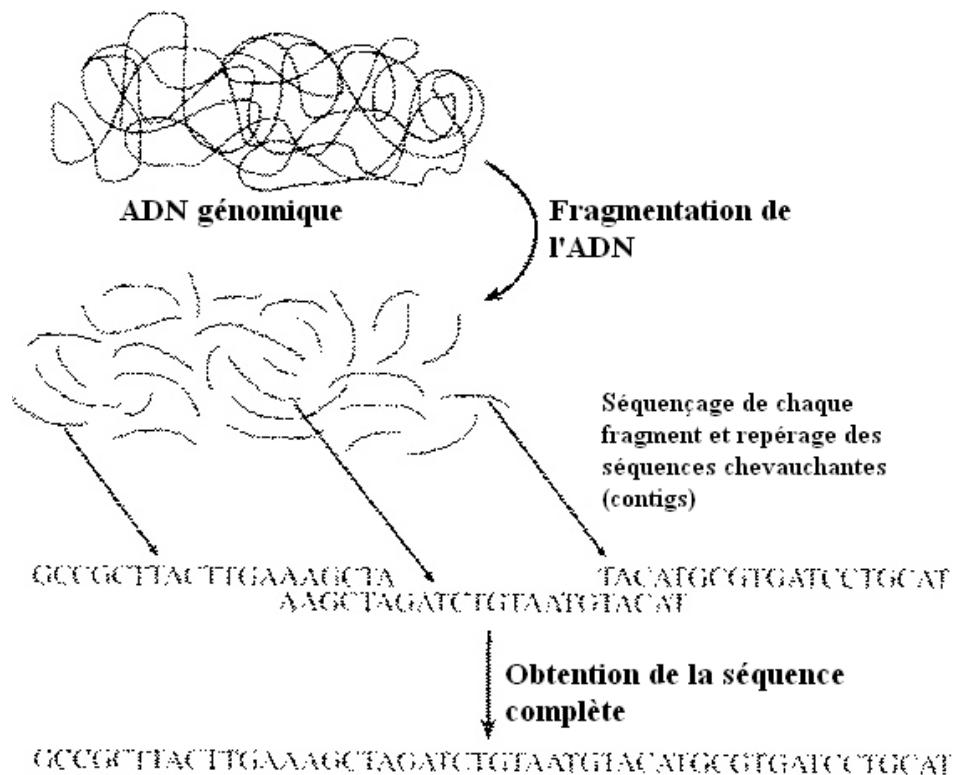
En définitive, en plus d'un bénéfice pour l'étude des maladies génétiques félines, le séquençage du génome du Chat domestique pourra être utilisé pour la génétique comparative et servir à la compréhension de mécanismes biologiques dépassant le cadre de l'espèce féline.

b)Etat actuel du séquençage du génome félin

Un projet de séquençage et d'annotation (nommer les gènes et si possible donner leurs fonctions) du génome (1,9 équivalent-génome) a abouti tout récemment, grâce à la collaboration de plusieurs instituts et universités (*Pontius et al. 2007*). Même si la couverture (1,9x) est loin d'égaler celle du Chien (7,5x), l'aboutissement de ce projet est déjà un grand pas en avant dans le monde de la génétique féline.

Pour comprendre cela, intéressons nous à la méthode qui a été employée, le séquençage aléatoire global ou *Whole Genome Shotgun* (WGS) (FIGURE 15). Cette méthode consiste à fragmenter le génome en entier afin d'obtenir des morceaux de petite taille, à déterminer la séquence de chaque fragment, à repérer les séquences qui se chevauchent partiellement, afin de réaligner la séquence complète (*Bannasch et al. 2006*). On assemble alors les séquences se chevauchant, appelées contigs.

Figure 15: Schématisation du principe du *Whole Genome Shotgun*.



Cette méthode implique donc que les bases soient séquencées plusieurs fois. Plus les bases sont séquencées un grand nombre de fois, plus l'assemblage sera précis, continu et complet. Par exemple, le séquençage du génome de l'Homme et de la Souris a été réalisé avec une précision élevée, c'est-à-dire en moyenne 7,5 fois, ce qui correspond à une couverture de 7,5 équivalents génome. On estime qu'avec cette couverture, environ 99% du génome est séquencé avec une précision supérieure à 99,99%.

Le coût d'un WGS est très élevé (50 millions de dollars US pour un génome de Mammifère tel que la Souris ou l'Homme, pour une couverture de 5 équivalents génome) (O'Brien *et al.* 2002). L'espèce choisie doit donc avoir un grand intérêt biologique, en particulier pour la médecine humaine.

Afin de diminuer le coût, tout en obtenant des informations suffisantes, on peut associer un séquençage avec une couverture faible, (1,5 équivalents représente tout de même 60 à 80% du génome) à une carte d'hybrides d'irradiation, pour optimiser le séquençage (Hitte *et al.* 2005). Cette méthode s'inscrit dans un projet de séquençage de nombreux génomes de Mammifères avec une couverture de deux équivalents (<http://www.genome.gov/12514461>).

Enfin, les séquençages déjà réalisés avec une couverture élevée, comme celui de l'Homme et de la Souris, peuvent apporter des informations complémentaires.

Ainsi le généticien dispose désormais d'un séquençage du génome félin, très utile, même s'il a été réalisé avec une faible couverture.

Le développement rapide d'outils de génétique moléculaire, la création de premières cartes du génome félin et la mise à disposition dans les bases de données de la séquence

totale, facilitent désormais la recherche de gènes impliqués dans les maladies génétiques félines. Les deux méthodes utilisées actuellement sont le clonage positionnel et l'approche gène candidat. Nous allons les détailler.

4. Identification du gène morbide

a) Le clonage positionnel

Il s'agit d'une méthode qui utilise les techniques de cartographie et de séquençage, pour identifier un gène dont la mutation est responsable d'une maladie. C'est un travail de focalisation progressive qui, grâce aux cartes du génome, permet d'identifier et de réduire progressivement un intervalle contenant le gène muté. Une fois une telle région définie, on recherche les gènes qui y sont localisés et parmi ceux-ci, lequel est responsable de la maladie.

Le clonage positionnel procède par plusieurs étapes (*Kaplan et al. 1996*):

- Le recensement des familles au sein desquelles ségrège la maladie étudiée, la récolte et l'extraction de l'ADN génomique du plus grand nombre d'individus de ces familles (atteints ou sains).
- L'étape de la carte génétique : on génotype environ 200 à 300 marqueurs, répartis à intervalles réguliers le long des chromosomes, afin d'identifier ceux dont les allèles ségrègent spécifiquement avec le phénotype de la maladie. Ces marqueurs définissent un intervalle de liaison au sein duquel se trouve le gène responsable.

Dans certains cas privilégiés, il existe un élément permettant de suspecter dès le départ un chromosome ou même une partie d'un chromosome. Ainsi dans la myopathie de Duchenne, maladie récessive liée au sexe, le problème était d'emblée circonscrit au chromosome X.

- Une fois que la localisation chromosomique régionale est obtenue, on s'efforce de multiplier les marqueurs polymorphes dans la région, afin de se rapprocher du locus morbide (diminution de θ) et si possible de l'encadrer. On détermine ainsi un intervalle candidat.
- L'étape de la carte physique : on établit une carte physique de la région impliquée, à l'aide de contigs de clones d'ADN. Cette étape n'a plus cours aujourd'hui dès lors que le génome de l'espèce étudiée a été séquencé. C'est pourquoi nous n'avons pas détaillé la cartographie physique précédemment.
- Le recensement des gènes présents dans l'intervalle candidat.
- La dernière étape consiste à évaluer lequel parmi les gènes de l'intervalle candidat peut être responsable de l'apparition de la maladie, lorsqu'il est muté. On procède alors à l'analyse de la fonction de chacun des gènes de l'intervalle, puis on séquence les gènes retenus, chez un chat malade et chez un chat sain, pour identifier la mutation causale.

On comprend donc l'intérêt d'avoir localisé le plus possible de marqueurs, grâce aux cartes, pour permettre une approche plus rapide et plus précise lors du clonage positionnel.

La seconde méthode est l'approche gène candidat où l'on émet l'hypothèse que tel ou tel gène est défectueux et qui consiste à infirmer ou à confirmer cette hypothèse.

b) L'approche gène candidat

On émet l'hypothèse qu'un certain gène peut être responsable de la maladie et on va le vérifier. Un gène peut être :

- un candidat positionnel : il est candidat à cause de sa position sur le génome qui est la même que chez d'autres espèces (l'Homme par exemple), dont la maladie a été cartographiée à cet endroit.
- Un candidat métabolique : on se fonde sur une hypothèse physiopathologique. On soupçonne fortement qu'une protéine ou une catégorie de protéines puissent être vraisemblablement impliquées dans le déterminisme de la maladie. On peut prendre l'exemple de certaines rétinites pigmentaires de l'Homme, où l'on a découvert le gène mis en cause après avoir suspecté à priori une protéine très spécifique de la rétine, la rhodopsine.

La candidature d'un gène est examinée, comme précédemment, en réalisant son analyse fonctionnelle et en séquençant le gène chez un chat malade et chez un chat sain.

Finalement ces deux techniques ne sont pas deux techniques opposées. Elles font toutes les deux parties de la génétique dites « inverse » c'est-à-dire que l'on identifie directement le gène impliqué dans la maladie héréditaire, dont la protéine défectueuse est inconnue. En cela l'approche gène candidat en fait bien partie car elle passe par le gène avant la protéine. En effet, la validation de l'hypothèse, lors de cette approche, n'a pas été obtenue par la découverte d'une anomalie de la protéine en cause (non détectable par un critère biochimique ou fonctionnel spécifique) mais par une anomalie du gène, précédée par la découverte d'une liaison génétique entre le gène et la maladie dans une autre espèce. Par ailleurs, lors du clonage positionnel, une fois que la région impliquée est identifiée, la méthode utilisée pour rechercher le gène morbide est l'approche gène candidat dans la région, en fonction de sa position ou de sa fonction supposée.

Une fois que la séquence nucléotidique du gène est connue, on peut en déduire la séquence en acides aminés de la protéine correspondante. On obtient alors la structure de la protéine normale et la structure de la protéine mutée. On peut également étudier l'expression du gène et notamment identifier les tissus et organes dans lequel il est exprimé ou non, chez le chat sain et chez le chat malade. On peut également étudier la variation de l'expression du gène au cours de la vie de l'individu. La connaissance de l'expression du gène permet d'étudier la mise en place d'une thérapie adaptée à la maladie. De plus, une fois le gène connu, des tests génétiques peuvent être élaborés pour faire la distinction entre individus sains, porteurs asymptomatiques et individus malades.

D.Généralités sur les tests génétiques

A chaque maladie génétique féline son gène, sa mutation et donc son test génétique. Il est donc très difficile de dégager des généralités sur les tests génétiques ou test ADN. Cependant, il existe deux grandes catégories de tests, dont les résultats ne seront pas interprétés de la même façon. Nous allons donc les détailler.

1.Les différents types de tests génétiques

L'utilisation de tests en génétique nécessite d'avoir à disposition l'ADN de l'individu étudié. Ceci peut être réalisé en effectuant une prise de sang. Le sang présente en effet des cellules mononucléées, les globules blancs, à partir desquels on peut extraire de l'ADN. Une autre méthode de prélèvement est l'écouvillonnage de la paroi buccale, pour récupérer quelques cellules de l'épithélium de la paroi. L'ADN est alors extrait du noyau des cellules par un procédé enzymatique et chimique (*André et al. 2000*).

a)Les tests directs

Les tests sont dits directs lorsque le gène et la mutation sont identifiés. Ils sont donc fondés sur la connaissance de la séquence du gène ainsi que sa localisation sur le chromosome. Une fois que l'anomalie génétique a été identifiée, on met au point un test appelé béta-test. Il permet de caractériser avec fiabilité la forme normale et la forme défective du gène. L'étape suivante a pour but de valider la capacité à détecter la maladie (précision) avec le béta-test et la confiance qu'on peut accorder à ce béta-test (fiabilité) d'un point de vue statistique, dans une population d'animaux, au sein de la race ou des races touchées.

La dernière étape est la commercialisation du test qui a réussi l'étape de validation. Il est garanti précis et fiable. Il continue cependant à être suivi par une confrontation régulière des résultats du diagnostic clinique avec les résultats de l'ADN. Ceci permet éventuellement d'affiner la précision et la fiabilité du test (<http://www.antagene.com/redir.html?/chat/recherche.html>)

Prenons l'exemple d'une maladie qui sera traitée dans la partie II, la polykystose rénale du Persan, maladie autosomique dominante. La mutation responsable de la maladie (substitution d'une base par une autre) entraîne l'apparition d'un site de restriction pour une enzyme, dans un exon. Ainsi, le test de dépistage peut utiliser le typage RFLP sur gel d'agarose.

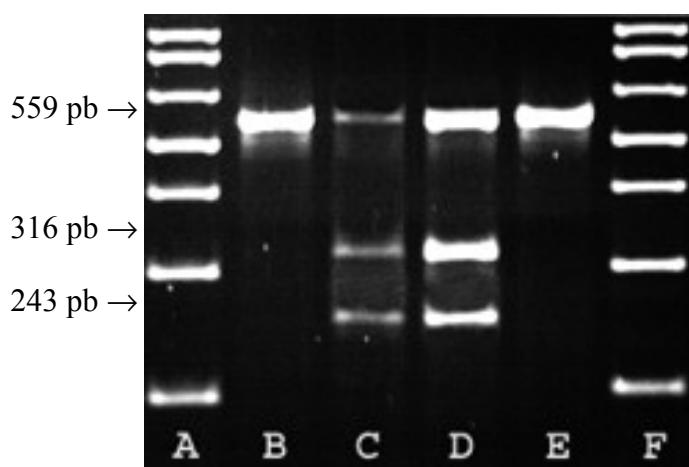
L'exon normal fait 559 pb. La mutation crée l'apparition d'un site de restriction et donc la visualisation de deux fragments, de 316 pb et 243 pb (*Lyons et al. 2004*).

Tous les animaux atteints montrent, avec le test, la présence d'un fragment entier de 559 pb et de deux fragments de 316 pb et 243 pb. Cela traduit leur statut hétérozygote.

La FIGURE 16 ci-dessous illustre ceci. Les colonnes B et E représentant des chats sains et les colonnes C et D des chats affectés. Les colonnes A et F représentent des marqueurs de taille

utilisés comme repères en biologie moléculaire.

Figure 16: Recherche de la mutation *PKD1* par la méthode RFLP (d'après Lyons *et al.* 2004).



Les chats affectés produisent le fragment « type sauvage » de 559 pb ainsi que les deux fragments (316 pb et 243 pb) produits par l'enzyme de restriction (colonnes C et D). Les colonnes B et E représentent des chats sains.

Cet exemple montre donc que l'on peut différencier l'allèle normal de l'allèle muté, grâce à l'apparition d'un site de restriction. Mais ce n'est pas toujours le cas. Par exemple, dans le cas d'une délétion ou d'une insertion, responsables de la maladie, le produit d'amplification aura une taille différente entre l'allèle muté et l'allèle normal du gène, différence qui pourra être mise en évidence sur un gel d'électrophorèse ou par séquençage.

b) Les tests indirects

Ils sont fondés sur l'identification de l'allèle d'un marqueur génétique, lié à l'allèle défectueux du gène recherché mais pas encore isolé (déséquilibre de liaison entre ces deux allèles qui auront une forte tendance à être hérités ensemble au cours des générations). Le gène responsable n'est pas identifié, il a seulement été localisé à un locus, sur un chromosome donné. Les tests sont donc fondés sur la notion de liaison génétique, en d'autres termes la distance qui sépare le marqueur du gène. Plus les marqueurs utilisés sont proches, plus le test est fiable, et inversement (André *et al.* 2000). On considère que le minimum de liaison, pour un test indirect, est de 5 cM, ce qui signifie qu'il y a 5% de risques que le résultat soit faux, ou 95% qu'il soit bon. La détection des allèles marqueurs se fait par PCR, suivie d'une migration sur gel ou d'un séquençage.

Des tests indirects étaient anciennement utilisés pour la PKD (*Lyons et al. 2004*).

Les tests indirects restent moins puissants que les tests directs, ils représentent tout de même un outil très utile pour les éleveurs qui peuvent avoir connaissance du statut de leurs chats reproducteurs, avec un certains risques d'erreur, avant même que la mutation et le gène responsables de la maladie n'aient été identifiés.

2.Rôles des tests

Les tests génétiques permettent de déterminer le statut génétique d'un animal, pour une maladie donnée, quel que soit son âge. Un animal peut être sain (n'a aucun allèle muté du gène), porteur asymptomatique (porte un allèle muté qui ne s'exprime pas) ou malade (porte au moins un allèle muté du gène et exprime la maladie). Pour les maladies à pénétrance complète, le statut génétique du chat renseigne sur ses risques de développer les signes cliniques de la maladie. L'âge d'apparition des maladies génétiques est très variable aussi, lors de la réalisation du test, l'animal peut ne pas avoir déclenché de signes cliniques.

La connaissance du statut génétique des animaux peut être intéressante pour l'éleveur, lorsqu'il effectue le choix de ses croisements. Il devient donc possible de diminuer la prévalence des allèles morbides dans la population de l'élevage (*André et al. 2000*).

Les tests génétiques peuvent également avoir un rôle de dépistage pour les maladies à pénétrance complète. Ils peuvent en effet être utilisés chez des chatons pour mettre en évidence la présence ou non de l'allèle muté, avant la déclaration de la maladie. Le chaton sera alors surveillé cliniquement de façon régulière, de façon à prévenir l'apparition des symptômes et mettre en place un traitement adapté.

Les tests génétiques peuvent également avoir un rôle de diagnostic. Un animal malade présenté en consultation subit un examen clinique. Une des manières de confirmer ou d'infirmer certaines hypothèses diagnostiques est le test génétique.

Un test génétique permet de définir le statut d'un animal pour une mutation précise, dans un gène donné, pour une seule maladie. Il répond donc à une question très précise. Pour une maladie donnée, le test ne permet de mettre en évidence que le variant défectueux connu du gène, dans une ou plusieurs races bien précises. D'autres formes de la même maladie peuvent exister dans ces races ou dans d'autres, et être dues à d'autres gènes défectueux. Un test génétique ne détecte pas non plus les autres maladies touchant le même organe et dont l'animal pourrait être atteint ou porteur sain. Enfin, les tests génétiques ne s'appliquent pas aux maladies acquises.

Ces précautions méthodologiques prises, les tests génétiques sont des outils formidables pour éviter la production d'individus atteints et porteurs sains à l'échelle de l'élevage et limiter la fréquence des mutations délétères dans les populations félines, à l'échelle de la race.

Nous avons donc vu qu'il existe deux types de tests génétiques : les tests directs lorsque le gène morbide est connu, séquencé et que la mutation est identifiée et les tests

indirects lorsque le gène n'est pas identifié mais que l'on connaît des marqueurs très proches auquel il est lié. Nous aborderons plus en détail, dans la section suivante, la stratégie à adopter quant à l'utilisation de ces tests. Nous préciserons également, au fur et à mesure de la description des différentes maladies monogéniques abordées dans les parties II et III, les tests disponibles actuellement.

E.Généralités sur le conseil génétique

Les maladies génétiques recensées chez le Chat vont certainement être de plus en plus nombreuses dans les années à venir, compte tenu des recherches engagées dans ce domaine. L'existence de tests génétiques, pour certaines maladies, ne permet cependant pas de s'affranchir d'un examen clinique complet, de la gestion du résultat du test et des réactions qu'il entraîne chez le propriétaire de l'animal.

Une consultation de génétique peut prendre différentes orientation suivant qu'il s'agisse d'un animal isolé (animal « de propriétaire ») ou d'un groupe d'animaux appartenant à un éleveur et selon la connaissance que l'on a de la maladie génétique.

1.Animal isolé et maladie génétique connue

a)Examen clinique et choix du test

La consultation commence par un examen clinique complet et exhaustif de l'animal. Avant la mise en œuvre d'un test ADN, des analyses complémentaires peuvent être faites dans le but d'avancer dans le diagnostic et/ou de compléter le bilan sur l'état général de l'animal. Ces examens complémentaires sont, par exemple, une numération et une formule sanguine, des examens biochimiques, des analyses enzymologiques, des examens d'imagerie (radiologie, scanner, ...), etc.

Le choix du test ADN se fait en fonction de la race et de l'affection. En effet, il existe souvent une mutation par race, pour une même maladie. Prenons l'exemple de la gangliosidose de type 2 (GM2, maladie lysosomiale). Elle existe chez le Korat et le chat Domestic Shorthair, la mutation est différente dans les deux races. Par ailleurs, chez le Korat, il existe une autre gangliosidose, de type 1 (appelée GM1), due à une mutation différente de celle de la GM2, mais cliniquement difficile à distinguer. Tout ceci doit être pris en compte lors du choix du test ADN.

b)Résultat et conseil génétique

Rappelons tout d'abord que le résultat d'un test est confidentiel, il doit être transmis au propriétaire et à lui seul. Selon le type de test (direct ou indirect), le résultat peut être plus ou moins fiable. Il est nécessaire de l'expliquer au propriétaire.

(1)Test positif et animal atteint

L'impact d'un test positif (animal atteint) varie beaucoup d'une maladie à l'autre :

- lors de PKD par exemple : la maladie est de pénétrance complète et incurable. Un chat positif développera toujours des kystes dans les reins et aura très fréquemment une espérance de vie réduite.
- D'autres maladies, comme certaines formes d'hémophilie, peuvent être gérées au quotidien en évitant tout traumatisme ou tout acte chirurgical non indispensable.
- Dans le cas des maladies autosomiques dominantes à pénétrance incomplète, un résultat positif (chat hétérozygote donc normalement atteint) ne veut pas forcément dire que le chat développera les symptômes de la maladie. Il reste cependant un individu à risque qu'il est nécessaire de suivre cliniquement avec beaucoup d'attention et régulièrement.

Le propriétaire doit être mis au courant des suites possibles de la maladie chez son animal et un suivi vétérinaire régulier peut être nécessaire.

Il est nécessaire d'écartier l'animal de la reproduction, la stérilisation est fortement recommandée.

(2)Animal porteur sain

Le chat est soit hétérozygote (maladie autosomique récessive), soit il s'agit d'une femelle conductrice (maladie récessive liée à l'X). Le chat ne développera pas les symptômes de la maladie pour laquelle il a été testé mais il peut la transmettre à ses descendants.

Dans le cas d'un animal de compagnie isolé, il est recommandé de le stériliser, pour éviter toute propagation de l'allèle délétère aux générations futures.

(3)Animal négatif

L'animal est homozygote pour l'allèle sauvage quel que soit le mode de transmission : il ne développera pas la maladie pour laquelle il a été testé et il ne la transmettra pas à ses descendants.

2.Elevage et maladie génétique connue

a)Examen clinique et choix du test génétique

Le vétérinaire doit examiner chaque animal de l'élevage. Tout comme pour un animal isolé, il doit choisir le test ADN approprié à la race et à l'affection. On peut se fonder sur un test phénotypique (présence ou non d'un caractère phénotypique associé à la maladie) si aucun test ADN n'est disponible.

b)Résultat et conseil génétique

Les conseils à donner à l'éleveur doivent s'inscrire dans le cadre d'une conduite d'élevage raisonnée afin de préserver le potentiel et la diversité génétiques de la race. Les recommandations de stérilisation ne sont pas aussi catégoriques que lorsque l'on s'intéresse à un animal isolé.

(1) Maladie autosomique récessive

Il faut tester systématiquement les animaux mis à la reproduction (test phénotypique ou génotypique). Suite à cela il convient :

- des stériliser les atteints ou de les écarter de la reproduction.
- Dans l'absolu, il faudrait écarter les porteurs hétérozygotes de la reproduction, mais selon la taille de la race et la fréquence de l'allèle délétère, ils peuvent être conservés.

Ce conseil sera répété pour d'autres modes de transmission. En effet, si la race a un petit effectif ou si le gène délétère est fréquemment retrouvé, écarter systématiquement de la reproduction les porteurs hétérozygotes reviendrait à écarter trop d'individus et à diminuer de façon trop importante le *pool* génétique de la race.

Ils peuvent donc être conservés :

- en n'autorisant que les mariages hétérozygote x homozygote sain.
- Puis en testant systématiquement les portées issues de ces mariages : les hétérozygotes seront stérilisés et les homozygotes sains pourront être conservés pour la reproduction.

(2) Maladie autosomique dominante

Il faut tester systématiquement les animaux mis à la reproduction (test phénotypique ou génotypique).

- Dans l'absolu, il faudrait écarter les malades hétérozygotes de la reproduction mais selon la taille de la race et la fréquence de l'allèle délétère, ils peuvent être conservés :
 - en n'autorisant que les mariages hétérozygote x homozygote sain.
 - Puis en testant systématiquement les portées issues de ces mariages : les hétérozygotes malades seront stérilisés et les homozygotes sains pourront être conservés pour la reproduction.

Chez le Chat, les deux principales maladies autosomiques dominantes étudiées, la cardiomyopathie hypertrophique du Maine Coon et la polykystose rénale du Persan, se retrouvent respectivement chez environ 40% (*Barthez et al. 2003*) et 30% (www.antagene.com) des chats testés, lors des études sur la fréquence des allèles délétères. Ecarter tous ces chats de la reproduction reviendrait à perdre un patrimoine génétique trop important. Dans les premières étapes du plan de lutte contre ces maladies, les hétérozygotes de grande valeur génétique (conformation, couleur...) seront donc conservés dans les schémas d'accouplements afin de garantir la diversité génétique des races concernées.

(3) Maladie récessive liée à l'X

L'allèle muté est porté par le chromosome X. La femelle est conductrice (hétérozygote) ou très rarement atteinte (ses deux chromosomes X portent l'allèle muté). Tous les mâles porteurs sont atteints.

Il convient :

- de tester systématiquement les animaux mis à la reproduction.
- Dans l'absolu, il faudrait écarter de la reproduction les mâles malades et les femelles conductrices mais, pour les mêmes raisons que précédemment, ils peuvent être conservés :
 - en n'autorisant que les mariages mâle malade x femelle non conductrice.
 - Toutes les femelles (hétérozygotes conductrices) seront stérilisées et on ne conservera que les mâles (tous sains) pour la reproduction.
 - Si on accouple une femelle conductrice avec un mâle sain, il faudra tester systématiquement les portées issues de ce mariage : les mâles malades (50% des mâles) et les femelles conductrices (50% des femelles) seront stérilisés ; on ne conservera pour la reproduction que les mâles sains (50% des mâles) et les femelles non conductrices (50% des femelles).

3. Elevage et maladie génétique non décrite

Si une maladie génétique est suspectée, il convient d'agir avec méthode pour essayer de confirmer cette hypothèse puis déterminer le mode de transmission le plus probable.

a) Collecte des informations

Il faut essayer d'avoir une description la plus détaillée possible du phénotype « malade ». On essaiera alors de déterminer les proportions d'animaux atteints et sains, en pratiquant éventuellement des examens complémentaires.

Une attention particulière sera portée aux conditions de vie des animaux (espace, alimentation, sorties...), de reproduction (en interne à la chatterie ou avec intervention de reproducteurs extérieurs), au contexte géographique etc.

b)Déterminer l'origine environnementale ou génétique de la maladie

Plusieurs questions sont à se poser :

- y'a-t-il eu un évènement particulier précédent l'apparition de la maladie ?
- Y'a-t-il eu un changement des conditions d'environnement ?
- Y'a-t-il eu introduction d'un nouveau reproducteur ?
- Quel est le degré de consanguinité de l'élevage ? La consanguinité est l'accouplement entre deux individus apparentés par un ou plusieurs ancêtres. Elle est inévitable et nécessaire au maintien des caractéristiques de la race. Elle n'est pas responsable de l'apparition des mutations engendrant les maladies génétiques. Cependant, à force de croisements consanguins, le taux d'homozygotie des individus va en croissant. Des maladies récessives, déjà préexistantes, peuvent alors « faire surface ».

Si aucune cause infectieuse ou environnementale ne peut être identifiée, il convient alors de suspecter une origine génétique à la maladie.

c)Déterminer le mode de transmission

Le principe général consiste à comparer les proportions d'animaux atteints et sains, dans les portées, pour chaque type de croisement, avec les proportions attendues selon les lois de Mendel.

De façon simplifiée, on calcule les pourcentages d'atteints et de sains pour chaque type de croisement : sain x sain, atteint x atteint, sain x atteint. Puis on utilise un test statistique (χ^2) pour comparer les pourcentages réels aux pourcentages théoriques de Mendel, pour les quatre types de transmission : autosomique dominant, autosomique récessif, récessif lié à l'X et dominant lié à l'X.

On en déduit alors, si cela est possible, le mode de transmission le plus probable.

d)Proposer un plan de lutte

Le plan de lutte vise à éviter l'apparition de malades et à diminuer (jusqu'à annuler, si possible) la fréquence de l'allèle délétère dans la race concernée. Ses modalités dépendent :

- du mode de transmission.
- Du type de phénotype (visible ou non).
- De l'âge des animaux à l'apparition des symptômes.
- De la disponibilité d'un test phénotypique, de sa facilité de mise en œuvre, de son innocuité, de sa sensibilité et spécificité, de son prix.

- De la fréquence de l'allèle délétère.
- De la race concernée : taille de l'effectif et contraintes spécifiques d'élevage.

Il ne faut jamais oublier que le plan de lutte doit préserver le potentiel et la diversité génétiques de la race.

4. Gérer l'impact psychologique

Le vétérinaire, en plus d'apporter à l'éleveur ou au propriétaire ses connaissances sur la maladie et le traitement, doit gérer l'annonce d'un résultat positif au test génétique ou phénotypique.

Plusieurs réactions sont possibles de la part du propriétaire :

- le particulier peut en vouloir à l'éleveur lui ayant vendu l'animal.
- L'éleveur peut s'en vouloir d'avoir fait naître un animal malade et avoir l'impression que des années de travail vont être gâchées par ce résultat positif.
- Le particulier comme l'éleveur peuvent adopter une attitude de découragement et abandonner d'emblée toute idée de faire face à cette nouvelle ou au contraire adopter une attitude combative face à la maladie, voire même participer activement à l'éradication de la maladie dans l'élevage.

Dans tous les cas, le vétérinaire doit être le plus au fait possible des connaissances sur la maladie pour communiquer au mieux avec le propriétaire. Le délai entre la pratique du test et le résultat peut être un moment privilégié pour discuter des différentes options qui se présenteront suivant le résultat du test (Fowler *et al.* 2000).

Rappelons que les mutations apparaissent de façon spontanée et aléatoire dans l'ADN et qu'en aucun cas un éleveur ne peut être tenu responsable de l'apparition d'une maladie génétique dans son élevage. En revanche, il lui incombe de tout faire pour diminuer la prévalence de la maladie au sein de son élevage et de la race, en adaptant une conduite d'élevage raisonnée et planifiée. Le vétérinaire apparaît alors comme un interlocuteur privilégié. En collaborant, il sera alors possible de préserver les qualités et la diversité génétique de la race tout en contribuant à sa meilleure santé.

Nous allons maintenant aborder la description des principales maladies monogéniques félines. La liste des maladies étudiées (TABLEAUX 1 et 2 en annexe) a été obtenue à partir de la consultation du site OMIA : *Online Mendelian Inheritance in Animals* (<http://omia.angis.org.au>) et de diverses revues de génétique animale. Elle peut cependant ne pas être exhaustive, les données en matière de génétique féline évoluant rapidement ces dernières années et les cas rapportés uniques n'ayant pas été retenus pour cette étude.

Dans la deuxième partie nous nous intéresserons aux maladies identifiées au niveau moléculaire. Nous verrons quel est le gène en cause, les différents symptômes associés, les moyens d'explorations, les tests, les traitements ou essais de traitements en cours.

Dans une troisième partie nous nous intéresserons aux maladies génétiques, toujours dues à un seul gène, mais dont la caractérisation moléculaire n'a pas encore été réalisée.

II. LES MALADIES MONOGÉNIQUES CARACTÉRISÉES MOLÉCULAIREMENT

A. La myocardiopathie hypertrophique (MCH)

Une myocardiopathie est une maladie acquise du myocarde excluant les processus inflammatoires ou myocardites ainsi que les altérations myocardiques secondaires à une lésion coronarienne, péricardique, ou valvulaire. Il existe plusieurs formes de myocardiopathies chez le Chat et 57,5% d'entre elles sont constituées par les myocardiopathies hypertrophiques (MCH) (Ferasin *et al.* 2003).

Chez l'Homme, la MCH est une des causes les plus importantes de mort brutale chez le jeune adulte. Il s'agit d'une maladie familiale dans 60% des cas. Les MCH sont dues à plusieurs mutations présentes dans les gènes codant pour des protéines sarcomériques (le sarcomère est l'unité de base des myofibrilles des muscles striés). Cependant la physiopathologie des MCH humaines est encore mal connue c'est pourquoi le Chat, chez lequel on a découvert des formes familiales de MCH, est un modèle très intéressant aussi bien pour la compréhension des mécanismes moléculaires et cellulaires à l'origine de la maladie, que pour de futurs essais thérapeutiques (Meurs *et al.* 2005).

1. Etude clinique

a) Physiopathologie

Lors de MCH, chez le Maine Coon, il a été observé une hypertrophie concentrique du ventricule gauche, associée à une fibrose et une désorganisation de la structure cellulaire du myocarde. Cette perte de souplesse des parois empêche un remplissage correct lors de la diastole ventriculaire. Ceci entraîne une dilatation atriale dans des stades plus avancés (FIGURE 17).

Figure 17: Cœur de chat atteint de MCH. (Kittleson *et al.* 1999)



Photographie d'une coupe de cœur de chat présentant une hypertrophie sévère du muscle papillaire associée à une dilatation modérée de l'atrium gauche et présence d'un gros thrombus

L'évolution hypertrophique, souvent asymétrique, des muscles papillaires peut engendrer un mouvement anormal de la valve mitrale en systole, le feuillet antérieur venant buter contre le septum interventriculaire pendant une partie ou la totalité de cette phase du cycle cardiaque. Cette anomalie valvulaire est dénommée « mouvement antérieur systolique » (ou SAM : *Systolic Anterior Motion*) de la valve mitrale. Le SAM s'accompagne souvent d'une régurgitation mitrale systolique excentrée par rapport au point de coaptation des feuillets.

L'augmentation de la pression dans l'atrium gauche peut entraîner une congestion des veines pulmonaires puis de l'œdème. L'évolution de la MCH inclut l'apparition d'une insuffisance cardiaque droite congestive en raison du développement d'une hypertension artérielle pulmonaire.

Des thrombus peuvent se former dans l'atrium gauche ou d'autres aires du cœur et des thromboembolies se produisent, suite à la libération du thrombus dans la circulation générale.

b)Signes cliniques

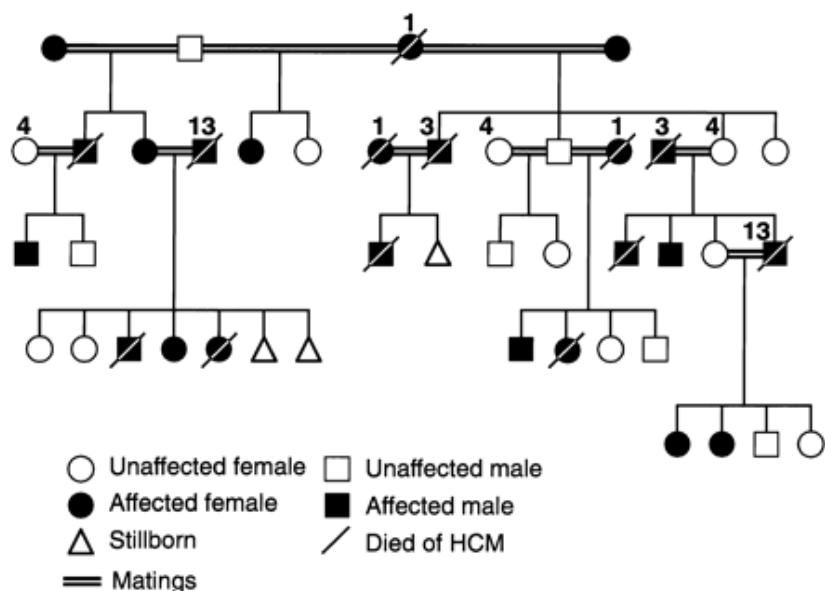
La MCH est une maladie du jeune chat adulte. En général, on n'observe pas de signes cliniques avant 6 mois. L'espérance de vie est d'environ 2 ans mais sujette à une très grande variabilité (*Rush et al. 2002*).

Les symptômes de MCH peuvent être variés, ou inversement, l'affection peut passer inaperçue, avec en général une dégradation brutale de l'état clinique lorsque les mécanismes compensateurs sont dépassés. La plupart des chats restent totalement asymptomatiques jusqu'au développement d'une insuffisance cardiaque congestive suraiguë avec arythmies, œdème pulmonaire, épanchement pleural et parfois thrombose artérielle associée. La MCH peut être découverte fortuitement grâce à l'audition d'un souffle cardiaque systolique apexien gauche et/ou d'un bruit de galop (*Ferasin et al. 2003, Amberger et al. 1999*). Les arythmies cardiaques sont assez souvent rencontrées. Des bruits pulmonaires augmentés et des crépitements peuvent être entendus en cas d'œdème pulmonaire et des signes de thromboembolie peuvent être présents (paralysie des membres postérieurs lors de thrombose iliaque). Parfois, la léthargie et l'anorexie sont les seuls symptômes observés. Certains chats font des syncopes ou meurent soudainement en l'absence d'autres signes.

2. Etude génétique

La première famille de chat atteinte de MCH qui fut identifiée et étudiée est une famille de Maine Coon, décrite en 1999 par l'équipe du Dr Kittleson. Le pedigree de chats a été construit en accouplant des individus atteints avec des individus apparentés sains ou en accouplant des individus atteints entre eux (*Kittleson et al. 1999*) (FIGURE 18).

Figure 18: Pedigree de chats Maine Coon atteints d'une forme familiale de MCH.
(Kittleson *et al.* 1999)



Les chats présents plus d'une fois sont numérotés. Les chats morts nés (anomalie létale) ne sont pas représentés. La chatte numéro 1 est le résultat du croisement d'un chat indemne et d'un chat atteint.

L'étude de ce pedigree a permis de montrer que le mode de transmission de la maladie était autosomique dominant, comme ce qui est observé dans les MCH héréditaires de l'Homme.

D'autres races de chats peuvent être touchées par des MCH héréditaires : le chat Domestic Shorthair (Kraus *et al.* 1999) (Nakagawa *et al.* 2002), l'American Shorthair (Meurs *et al.* 1997) et le Persan (Martin *et al.* 1994).

Selon la race de chats touchée, la maladie est décrite comme se transmettant sur un mode autosomique dominant à pénétrance complète ou incomplète. Pour Kittleson et collaborateurs, la pénétrance de la maladie, dans leur pedigree, était de 100% et les morts-nés auraient été les homozygotes non viables. Cette forme de myocardiopathie, chez le Maine Coon, a été dénommée HCM1 (*Hypertrophic Cardiomyopathy type 1*), la mutation en cause est

caractérisée (elle porte le nom de *HCM1* ou *HCM^A*) et il existe un test de dépistage génétique.

Cependant, la composante génétique de la MCH féline ne suffit pas à expliquer les variations observées dans le phénotype : âge d'apparition des symptômes, gravité de l'atteinte myocardique, pronostic vital,.... Ceci suggère que l'expression phénotypique de la mutation est également dépendante de facteurs liés à l'environnement et la pénétrance très probablement incomplète (*Amberger et al. 1999*). Il est également très probable que la MCH héréditaire féline soit une maladie hétérogène et que plusieurs gènes différents, lorsqu'ils sont mutés, soient responsables de la maladie. La découverte très récente d'une seconde mutation (appelée *HCM2* ou *HCM^B*) qui serait responsable de MCH chez le Maine Coon, conforte cette hypothèse (www.laboklin.de).

Lors de la recherche de la mutation et du gène en cause, chez le Maine Coon, il a été observé un raccourcissement de la protéine C se liant à la myosine, dans le muscle cardiaque des chats atteints de MCH. Les recherches se sont portées vers les gènes codant pour les protéines de structure du sarcomère. Il a alors été identifié, chez les chats atteints, une mutation d'une unique paire de base (G→C), dans le gène *MYBPC3* (*myosin binding protein C*) qui code pour la protéine C du sarcomère se liant à la myosine. Cette mutation entraîne une altération de la conformation de la protéine C et une désorganisation du sarcomère (*Meurs et al. 2005*). Ainsi que nous l'évoquions, une deuxième mutation a été découverte, très récemment chez le Maine Coon, dans ce même gène *MYBPC3* (www.laboklin.de). Sa prévalence et son implication physiopathologique restent à confirmer.

Une forme de MCH vient d'être récemment identifiée chez le chat de race Ragdoll. Une nouvelle mutation a été mise en évidence, toujours dans le gène *MYBPC3*, différente de la mutation *HCM1* entraînant la maladie chez le Maine Coon (changement d'une unique paire de base C→T, cette mutation est parfois appelée *HCM^C*). L'âge d'apparition de la maladie est bien plus précoce que chez le Maine Coon (21 mois dans la dernière étude) (*Meurs et al. 2007*). Les résultats semblent prouver que cette mutation s'est développée, indépendamment de celle rencontrée chez le Maine Coon. Cette donnée reflète l'hétérogénéité génétique de la maladie, également observée chez l'Homme (*Richard 2003*).

3. Diagnostic

a) Par l'imagerie

Aujourd'hui, l'échocardiographie et le Doppler permettent de détecter et de suivre l'évolution de la maladie. L'échocardiographie (mode bidimensionnel puis temps-mouvement) apprécie de façon non-invasive à la fois la morphologie et la cinétique cardiaque : hypertrophie du muscle papillaire, des parois du ventricule gauche, dilatation atriale (*Chetboul et al. 1999*).

Le Doppler couleur permet de mettre en évidence un reflux systolique mitral dans l'atrium gauche ainsi que des turbulences aortiques lors d'obstruction sous-valvulaire aortique par un bourrelet septal et/ou lors de SAM. Le Doppler pulsé permet de mesurer la vitesse du flux

transmitral. L'étude de ce flux permet, entre autre, de détecter une dysfonction diastolique, ce qui est utile dans le diagnostic de MCH.

Cependant, ces deux instruments d'imagerie peuvent ne pas suffire ou donner des résultats équivoques dans les stades précoces de la maladie.

Une nouvelle technique Doppler, le Doppler tissulaire, est en cours d'étude pour la détection précoce de la MCH, avant même l'apparition de signes détectables par examen écho-Doppler conventionnel. Cette technique ultrasonore a été validée dans l'espèce féline (*Chetboul et al. 2004*) et les intervalles de référence ont été établis dans cette même espèce (*Chetboul et al. 2006a*). Elle permet une quantification globale et surtout régionale de la fonction myocardique, ce par la mesure en temps réel des vitesses et des temps de contraction et relaxation de différents segments du myocarde gauche ou même septal, à la fois pour leur mouvement radial et longitudinal (*Carlos Sampedrano et al. 2006, Chetboul et al. 2006b, Chetboul et al. 2006c*). Chez certains chats, cet examen a permis de détecter une altération de la fonction diastolique, alors que l'examen écho-Doppler standard était normal. Reste à confirmer à chaque fois, de façon certaine, le diagnostic de MCH (test génétique ou mieux examen *post mortem*) (*Chetboul et al. 2006c*).

b) Moléculaire

Plusieurs tests ADN existent. Rappelons que chez le Maine Coon, deux mutations ont été mises en évidence. Chez le Ragdoll, une mutation a aussi été identifiée. Il convient donc de bien vérifier quel est le test proposé par le laboratoire et à quelle race il s'adresse. Le test mettant en évidence la mutation *HCM1* (aussi appelée *HCM^A*), chez le Maine Coon, est proposé par différents laboratoires. De même que le test mettant en évidence la mutation du Ragdoll (parfois appelée *HCM^C*). Le test détectant la mutation *HCM2* (aussi appelée *HCM^B*) n'est, pour le moment, proposé que par le laboratoire allemand Laboklin (voir TABLEAU 3 en annexe).

4. Traitement

Certains chats peuvent vivre des années avec ce handicap, même après une période de décompensation, d'où l'intérêt d'une thérapeutique précoce et bien menée. Le but du traitement est de réduire les risques de décompensation, d'améliorer la fonction diastolique, de traiter l'insuffisance cardiaque congestive et de prévenir des risques de thrombo-embolies. La thérapeutique dépend de l'état clinique de l'animal et du stade de la maladie. On peut distinguer trois groupes d'animaux : les chats asymptomatiques, les chats présentant une insuffisance cardiaque congestive et les chats ayant eu un accident thrombo-embolique. Un ou plusieurs principes actifs peuvent être prescrits (*Fox 1987*) :

- traitement à long terme : utilisation d'inhibiteurs calciques pour améliorer la fonction diastolique : la molécule de choix est Diltiazem (Diltiazem LP ND). Les inhibiteurs calciques sont la base du traitement oral à long terme car ils favorisent la vasodilatation des vaisseaux coronaires et la relaxation ventriculaire. Les β -bloquants peuvent être utiles pour contrôler certaines tachyarythmies cardiaques et améliorer l'oxygénation du myocarde par leur effet inotrope négatif ou encore réduire une obstruction sous-valvulaire aortique. On peut utiliser le propranolol ou l'aténolol à la place du Diltiazem, chez les chats présentant ces troubles. Les β -bloquants sont

cependant déconseillés lors d'insuffisance cardiaque congestive.

- Pour traiter l'insuffisance cardiaque congestive, on utilise des diurétiques comme le furosémide. Une fois l'œdème pulmonaire contrôlé, les doses sont progressivement diminuées jusqu'à l'obtention d'une dose minimale efficace. La dose et le rythme d'administration dépendent de la réponse du chat au traitement. La spironolactone (HCS, Aldactone ND) peut être ajoutée en cas d'œdème pulmonaire persistant ou d'épanchement pleural.

Des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine peuvent aussi être indiqués en cas d'insuffisance cardiaque congestive : en cardiologie humaine, des études ont démontré que ces molécules agissaient sur le myocarde en diminuant son épaississement et en limitant les remaniements. Chez le Chat, ces effets sur la masse ventriculaire ne semblent pas évidents (*Taillefer et al. 2006, MacDonald et al. 2006*). Ils provoquent toutefois une vasodilatation modérée des vaisseaux, permettant une réduction de la post-charge et une amélioration du remplissage ventriculaire. On utilise l'enalapril (Enacard ND, Prilénal ND) (*Rush et al. 1998*), le bénazépril dans sa forme appétente (Fortekor ND) ou encore l'imidapril qui présente l'avantage d'être commercialisé sous forme liquide (Prilium ND). Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion seraient aussi intéressants au stade asymptomatique mais peu de données sont disponibles sur le sujet et des études sont en cours à l'heure actuelle.

- La prévention des thrombo-embolies passe par l'administration d'un antiplaquettaire, l'acide acétyl salicylique (AAS ou aspirine). L'efficacité de l'aspirine n'est pas clairement démontrée puisque de nombreux animaux sont victimes d'accidents thromboemboliques malgré son administration. Un antiplaquettaire, le clopidogrel, est à l'heure actuelle à l'étude (essai clinique comparatif en cours avec l'aspirine) (*Hogan et al. 2004*).

Il est évident que la conduite thérapeutique doit être une synthèse des divers traitements proposés dans la littérature, adaptée grâce à l'expérience et à l'habitude du clinicien. Par ailleurs, ces traitements à long terme ne sont mis en place qu'une fois la crise de décompensation passée, si elle a eu lieu. Auquel cas les mêmes molécules sont utilisées, à des doses adaptées à la crise et en associations avec d'autres. On utilisera le furosémide à des doses permettant de traiter un œdème pulmonaire aigu si ce dernier est présent (en injection intramusculaire ou intraveineuse). Le placement en cage à oxygène est nécessaire lors de dyspnée restrictive importante (*Nelson et Couto 2003*).

5. Conseil génétique

Plusieurs études ont cherché à déterminer le pourcentage de chats porteurs de la mutation *HCM1* (*HCM^A*) chez le Maine Coon. L'une d'elles a été menée par un laboratoire français et une université américaine : environ 1/3 des Maine Coon intégrés dans l'étude se sont avérés être porteurs de la mutation (hétérozygote et homozygotes atteints) (source: www.antagene.com, novembre 2006). L'objectif, en termes de santé féline, est évidemment

d'abaisser au maximum le pourcentage de chats porteurs. Dans l'absolu, il faudrait écarter de la reproduction les chats hétérozygotes et à plus forte raison les homozygotes mutés *HCM1* (*HCM^A*). Cependant, compte tenu de la forte prévalence de l'allèle délétère dans la population, il n'est pas envisageable de soustraire de la reproduction 1/3 de la population des Maine Coon. Le risque de réduction drastique de la variabilité génétique de la race est bien trop grand. Il reste donc fortement déconseillé de faire reproduire un chat homozygote *HCM1* (*HCM^A*) mais si un chat hétérozygote présente un excellent patrimoine génétique (conformation, type, couleur,...), un mariage avec un homozygote sain est alors envisageable. La sélection se fait sur les chatons qui doivent être testés systématiquement, en ne conservant pour la reproduction suivante et la pérennité de la lignée, que les homozygotes sains. En travaillant sur une échelle de temps large, il sera possible de réduire la prévalence de la mutation *HCM1* (*HCM^A*), tout en conservant la variabilité génétique de la race.

Concernant la MCH du Ragdoll et la mutation *HCM2* (*HCM^B*) du Maine Coon, il est nécessaire d'obtenir des données de prévalence obtenues à partir d'un grand nombre d'individus, pour ces deux mutations, dans les races concernées, de façon à établir un plan de lutte adapté à chaque situation.

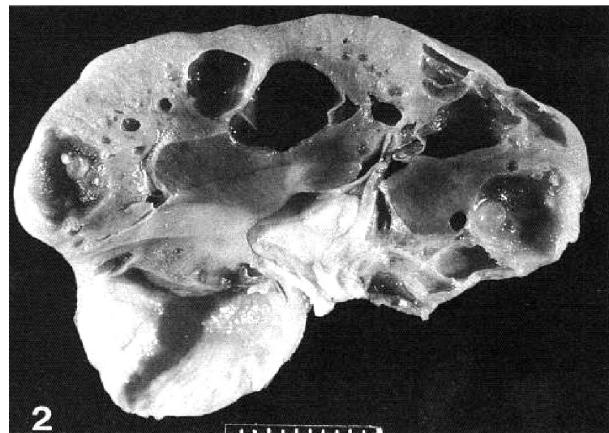
B.La polykystose rénale (*Polycystic Kidney Disease* ou PKD)

La maladie des reins polykystiques à mode de transmission autosomique dominant (*Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease* ou ADPKD) est la maladie génétique la plus répandue chez l'Homme (*Vanloobbeeck et al. 2000*). Une affection semblable est décrite chez le Chat. Elle touche 38% des Persans dans le monde, soit 6 % des chats, représentant donc la maladie génétique féline la plus fréquente (*Lyons et al. 2004*). Elle touche de même les races apparentées au Persan (Exotic Shorthair, Himalayan, British Shorthair) et exceptionnellement d'autres races ayant reçu du sang Persan comme le Burmilla (Burmese européen de couleur *silver tipped*, *silver shaded*, *golden tipped* et *golden shaded*), le Maine Coon, et le Domestic Shorthair (source Antagene : www.antagene.com et *Petric et al. 2007, Helps et al. 2007, Cannon et al. 2001, Eaton et al. 1997*). En France, les taux rapportés sont similaires aux taux mondiaux : entre 37 et 41,8% des Persans (*Barthez et al. 2003, Testault 2003*).

1.Etude clinique

La maladie est caractérisée par un nombre variable de kystes, de tailles différentes, dans le cortex et la médulla du rein (FIGURE 19). Ceux-ci compriment progressivement le parenchyme et entraînent petit à petit une insuffisance rénale (*Malik 2001*). Avec l'âge, la taille des kystes augmente. Concernant l'augmentation ou non du nombre de kystes avec l'âge de l'animal, les données sont contradictoires (*Petric et al. 2007, Hugnet 2007*). L'âge moyen d'apparition des signes cliniques est de 7 ans, avec un minimum de trois ans et un maximum de 10 ans (*Hugnet 2007*). Chez les chats atteints ont été observés les signes suivants : léthargie, anorexie, déshydratation et polyurie-polydipsie. Chez les chats atteints, l'examen biochimique, la numération et la formule sanguine indiquent essentiellement une insuffisance rénale (azotémie, hyperphosphatémie, anémie non régénérative, acidose métabolique, protéinurie, faible densité urinaire...) (*Vanloobbeeck et al. 2000*).

Figure 19: Rein polykystique. (Eaton *et al.* 1997)



Photographie d'une coupe de rein d'un chat atteint de PKD âgé de 5 ans. Les kystes font plus de 1,5 cm de diamètre. L'architecture normale du rein a complètement disparu.

2. Etude génétique et physiopathologique

Chez le chat, la PKD héréditaire se transmet sur un mode autosomique dominant, comme chez l'Homme. Chez l'Homme, des mutations dans le gène *PKD1* causent 85% des ADPKD (Biller *et al.* 1996). Chez le Chat, par analogie avec l'Homme, les chercheurs ont choisi plusieurs marqueurs dans la région du gène *PKD1* félin, situé sur le chromosome E3. Une analyse de liaison entre ces marqueurs et le phénotype PKD, chez des Persans, a permis de montrer une liaison entre ce phénotype et un marqueur situé à seulement 10 cM du gène *PKD1* (Young *et al.* 2005). Par la suite, la mutation elle-même a été découverte. C'est le remplacement d'une cytosine par une adénine dans l'exon 29 du gène *PKD1* qui crée une mutation stop, ce qui entraîne la perte d'environ 25% de l'extrémité C terminale de la protéine (appelée polycystine-1), (Lyons *et al.* 2004). La polycystine-1 agirait comme mécanorécepteur de la membrane des cellules épithéliales rénales (et d'autres tissus comme le foie). Elle jouerait également un rôle dans l'activation de la cascade des phénomènes induits par l'EGF (*Epidermal Growth Factor*). Ainsi, une anomalie de cette protéine induirait une prolifération de l'épithélium tubulaire et entraînerait une gêne à l'écoulement de l'urine (Joly *et al.* 2006, Sutters 2006).

3. Diagnostic et traitement

a) Clinique

La palpation abdominale et la radiographie sans préparation permettent souvent mais pas toujours de mettre en évidence une néphromégalie. La méthode de choix reste l'échographie qui permet de préciser la localisation (corticale/médullaire), l'étendue et la distribution (multifocale/diffuse) des lésions. Les kystes peuvent mesurer de 1 à plus de 20 mm de diamètre. Différentes coupes de référence ont été définies pour permettre une comparaison des images entre elles et leur interprétation (coupes sagittales et longitudinales, dorsales ou frontales et transversales). Les kystes peuvent être détectés dès l'âge de 7 semaines. La sensibilité (nombre de chats positifs à l'échographie sur le nombre de chats positifs à l'histopathologie) est de 75% avant 4 mois et de 91% quand l'échographie est

réalisée vers 9 mois. Quant à la spécificité (nombre de chats négatifs à l'échographie sur le nombre de chats négatifs à l'histopathologie) est de 100% qu'elle soit réalisée à 4 ou 9 mois (*Vanloobbeeck et al. 2000, Hugnet 2007*).

L'échographie permet donc de visualiser les kystes rénaux une fois qu'ils sont formés dans le parenchyme. Occasionnellement, des kystes peuvent être trouvés dans le foie et le pancréas (*Barthez et al. 2003, Testault 2003*).

b)Etude moléculaire

Un test de diagnostic moléculaire a été mis au point, suite à l'identification de la mutation causale. Un test génétique direct est donc disponible pour les Persans et les races apparentées (voir TABLEAU 3 en annexe).

Le premier test génétique par PCR-RFLP (voir I, D, 1, a) a été progressivement remplacé par une nouvelle méthode de détection de la mutation par PCR en temps réel. On amplifie un fragment de 130 paires de bases provenant de l'exon 29 du gène *PKD1*, avec le locus de la mutation contenu au centre. Deux sondes sont utilisées pour cette PCR : une détectant l'allèle sauvage et l'autre détectant l'allèle mutant. Cette méthode comporte plusieurs avantages par rapport à la méthode PCR-RFLP. On obtient une réponse en 90 minutes comparées au cinq heures environ, nécessaire pour une PCR-RFLP. Enfin, cette méthode est tout aussi sensible et spécifique que la méthode PCR-RFLP (*Helps et al. 2007*).

c)Traitement

Il n'existe malheureusement pas de traitement spécifique de la PKD, uniquement des traitements palliatifs de l'insuffisance rénale.

4. Conseil génétique

Pour toutes les races présentant une fréquence de PKD inférieure à 10%, il est impératif d'exclure de la reproduction les animaux atteints, car la maladie est dominante. En revanche, chez le Persan et l'Exotic Shorthair, pour lesquels la maladie est très fréquente, il convient d'être vigilant. Une sélection trop rapide et trop intensive pourrait avoir de graves conséquences se traduisant par :

- la perte de certains caractères améliorateurs de la race.
- La perte d'une diversité génétique indispensable à l'adaptation à long terme de toute population animale.
- Un risque d'augmenter la consanguinité conduisant inévitablement à l'émergence de nouvelles maladies génétiques.

Par conséquent, il est capital de prendre en considération tous les critères dont dispose l'éleveur et de ne pas exclure systématiquement de la reproduction tous les chats atteints de PKD. Un chat porteur de la mutation *PKD1* pourra être marié à un chat indemne de PKD (testé génétiquement homozygote sain). Les chatons seront tous testés génétiquement et seuls les chats indemnes de PKD (homozygotes sains) seront conservés pour la reproduction. Un programme de lutte contre la maladie, établi à l'échelle de la race, devrait permettre, en plusieurs générations, de faire baisser la prévalence de la mutation *PKD1* tout en conservant

la diversité génétique du Persan.

C.Les maladies de stockage lysosomiales

1.Généralités (pour revue : *Skelly and Franklin 2002, Futerman and van Meer 2004*)

Les maladies de stockage lysosomiales représentent un domaine important de la pathologie héréditaire féline par le nombre de maladies appartenant à ce groupe. Elles restent cependant, par leur fréquence, des maladies héréditaires rares. Rappelons que le lysosome est un compartiment intracellulaire, lieu de dégradation par de nombreuses enzymes, de macromolécules. Ce compartiment protège le reste de la cellule de l'agression par ces enzymes. Le déficit d'une ou plusieurs enzymes du catabolisme lysosomial entraîne l'accumulation du substrat de l'enzyme dans le lysosome. D'autres maladies lysosomiales plus complexes peuvent être causées par la déficience d'un cofacteur de l'enzyme ou d'une protéine nécessaire à la synthèse ou à l'adressage des enzymes dans les lysosomes.

On a décrit plus de quarante maladies lysosomiales, réparties en sous groupes suivant le type d'enzyme touchée. La quasi-totalité de ces maladies se transmet sur un mode autosomique récessif. Elles touchent les chats de race mais aussi le Domestic Shorthair.

Des recherches très intenses se font en médecine humaine. Les études menées chez le Chien et le Chat servent à la mise en place de thérapies développées selon plusieurs directions : la transplantation de moelle osseuse, le remplacement de l'enzyme déficiente, la thérapie génique (correction du défaut génétique) et la diminution de la production du substrat de l'enzyme (Beck 2007).

Chez le Chat, la fréquence de ces maladies est sous estimée car elles sont rares et provoquent des désordres importants qui amènent souvent à l'euthanasie de l'animal et parce que les centres vétérinaires pratiquant les examens nécessaires à leur caractérisation fine sont rares. Quelques caractéristiques communes peuvent cependant permettre au praticien d'orienter son diagnostic vers l'une de ces maladies.

Ces maladies touchent aussi bien les mâles que les femelles. L'âge d'apparition est variable. Si l'on suspecte plus facilement une maladie héréditaire chez un jeune, il convient de ne pas l'exclure chez l'adulte. La vitesse de détérioration est variable mais souvent assez lente.

Les signes cliniques sont le reflet de l'abondance du substrat de l'enzyme dans certains tissus, l'accumulation du substrat conduisant directement ou indirectement à un dysfonctionnement cellulaire. Cependant, le lien entre le stockage et les signes cliniques n'est pas toujours bien compris, en particulier pour le tissu nerveux où l'accumulation du substrat peut conduire à des conséquences directes ou au contraire très éloignées sur le fonctionnement cellulaire.

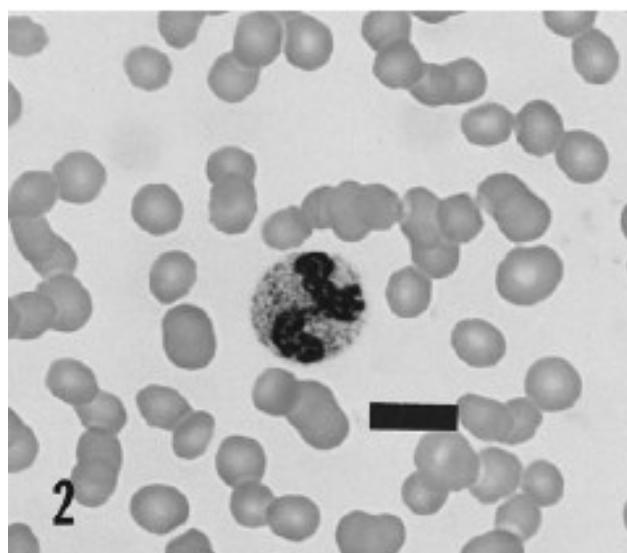
De façon générale, les chats atteints peuvent présenter les symptômes suivants:

- atteinte neurologique, neuroviscérale et/ou neuromusculaire. Les symptômes sont très divers mais souvent d'origine cérébelleuse et/ou vestibulo-cérébelleuse (tremblements, ataxie, dissymétrie, nystagmus) en début d'évolution puis conduisent généralement à des parésies et/ou paralysies.

- Atteinte ophthalmologique : opacification progressive de la cornée voir cataracte.
- Anomalies du squelette et du tissu conjonctif : surtout lors de mucopolysaccharidose : déformations de la face, de la colonne vertébrale, taille réduite voir nanisme.

Plusieurs examens complémentaires peuvent aider au diagnostic. La biochimie et l'hématologie de routine apportent souvent peu d'informations. Sur un frottis sanguin, il est possible d'observer des vacuoles contenant du matériel de stockage dans certaines cellules comme les leucocytes (FIGURE 20). La présence de ces vacuoles est inconstante et commune à de nombreuses maladies de stockage et ne permet pas un diagnostic précis.

Figure 20: Leucocyte avec vacuoles cytoplasmiques. (Schulteiss *et al.* 2000)



Frottis sanguin d'un chat atteint de mucopolysaccharidose de type VII. Les granulations cytoplasmiques du polynucléaire neutrophile sont typiques d'une mucopolysaccharidose. Coloration de Wright, marque = 7 μm.

L'examen radiographique sans préparation peut permettre de mettre en évidence des lésions et/ou anomalies (déformations, fusions...) osseuses.

La ponction de liquide céphalorachidien (LCR) permet parfois de mettre en évidence la présence de lymphocytes ou de macrophages contenant de grandes quantités de matériel de stockage (en particulier pour la leucodystrophie à cellules globoïdes).

Si les signes neurologiques prédominent, l'analyse histologique du tissu nerveux n'est généralement pas nécessaire à l'établissement du diagnostic, en première intention. Si le frottis sanguin n'a rien révélé d'anormal, une biopsie de rate, de nœud lymphatique voire de foie pourra être très utile. En effet, la présence de vacuoles de stockage est souvent retrouvée dans ces tissus et permet de poser le diagnostic de maladie lysosomiale sans avoir recours à la biopsie de tissu nerveux. L'analyse de la composition du matériel de stockage permettra peut-être alors de préciser le diagnostic.

Il est également possible d'analyser les urines pour y détecter la présence de macromolécules. Cependant cet examen nécessite de disposer d'un laboratoire utilisant la technique de chromatographie en couche mince. Si tel est le cas, le laboratoire pourra préciser la nature de

la/les macromolécule(s) présente(s) dans les urines.

Pour confirmer le diagnostic, on peut effectuer une analyse de l'activité de différentes enzymes lysosomiales. La race de l'animal, le tableau clinique et les examens complémentaires effectués peuvent orienter vers le choix des enzymes à tester. Le prélèvement nécessaire à cette analyse peut être :

- du sang périphérique (leucocytes)
- une biopsie de foie ou de rein
- des fibroblastes du patient mis en culture.

Comme le degré de conservation des structures enzymatiques lysosomiales est grand entre l'Homme et le Chat, il est souvent possible d'utiliser les substrats chimiques développés pour la médecine humaine afin de tester l'activité des différentes enzymes lysosomiales félines.

Enfin, les tests génétiques restent des outils de choix pour confirmer le diagnostic. Nous indiquerons par la suite, pour chaque maladie, si un test ADN est disponible.

En dernier lieu, l'analyse histologique *post-mortem* des différents tissus peut permettre l'identification formelle de la maladie et conduire à une meilleure compréhension des mécanismes physiopathologiques.

L'ensemble des maladies de stockage lysosomiales est présenté dans le TABLEAU 4 en annexe.

2. Les gangliosidoses

Les gangliosidoses font parties des maladies de stockage lysosomiales. Les gangliosides sont des glycolipides présents dans les tissus du système nerveux central. On distingue plusieurs gangliosidoses en fonction du ganglioside qui s'accumule dans l'organisme et de la ou les enzymes déficientes.

a)Les gangliosidoses GM2 et GM2A

Introduction

Les gangliosidoses GM2 sont un groupe de maladies neurodégénératives dues à l'accumulation du ganglioside GM2 principalement, suite à un déficit d'activité de l'enzyme β -hexosaminidase. Cette enzyme possède trois isoformes dont deux impliqués dans des maladies de stockage: HexA hétérodimère composé d'une sous-unité α et d'une sous-unité β et HexB homodimère composé de deux sous-unités β (Kanae *et al.* 2007).

HexA et HexB sont actives sur de nombreux substrats glycolipidiques ou oligosaccharidiques mais seule HexA est capable de métaboliser le ganglioside GM2. Par ailleurs, HexA, pour interagir avec le GM2, nécessite l'intervention d'une protéine d'activation, appelée cofacteur d'activation. Les gènes codant pour la sous unité α , β et le cofacteur sont respectivement appelés *HEXA*, *HEXB* et *GM2A* (Kanae *et al.* 2007).

Ainsi, chez l'Homme, on distingue trois types de gangliosidoses GM2 (Chavany *et al.* 1998) :

- la maladie de Tay-Sachs (variant B) : des mutations de *HEXA* entraînent un déficit en sous unités α actives et donc une déficience de l'enzyme HexA. L'enzyme HexB reste normale ou augmentée.
- La maladie de Sandhoff (variant 0) : des mutations de *HEXB* entraînent un déficit en sous unités β actives et donc un déficit en enzymes HexA et HexB.
- Une déficience en protéine cofacteur, plus rare : une mutation dans le gène *GM2A* conduit à la production de quantités d'enzymes HexA et HexB normales voire augmentées, mais l'enzyme HexA ne peut plus interagir avec le ganglioside GM2.

Génétique moléculaire

Chez le Chat, le Korat (Neuwelt *et al.* 1985) et le chat de maison [Domestic Shorthair (Cork *et al.* 1977), Chat Domestique Japonais (Yamato *et al.* 2004)] sont atteints par une gangliosidose semblable à la maladie de Sandhoff. Les premières descriptions de l'affection, en tant que maladie héréditaire, datent des années 70 (Cork *et al.* 1977). Depuis, plusieurs cas ont été documentés et l'analyse moléculaire de la maladie a été effectuée.

- Une délétion d'une cytosine (position 39 la région codante) du gène *HEXB* a été découverte chez les Korat malades. La mutation entraîne un décalage du cadre de lecture et l'apparition d'un codon stop prématûr conduisant à la synthèse d'une protéine β tronquée (Muldoon *et al.* 2004).
- Une inversion de 25 paires de bases dans le gène *HEXB* entraînant la substitution de trois acides aminés à l'extrémité C-terminale et un arrêt prématûr de la synthèse de la protéine, a été découverte chez des Domestic Shorthair atteints de gangliosidose GM2 en 2004 (Martin *et al.* 2004).
- Une forme de gangliosidose GM2 a également été découverte dans une famille de Chat Domestique Japonais (Yamato *et al.* 2004). La mutation causale a été identifiée tout

récemment. Il s'agit d'une substitution d'une base transformant un codon codant pour une arginine en un codon stop. Il en résulte la production d'une protéine tronquée (*Kanae et al. 2007*).

Clinique, anatomo-histo-pathologie et biochimie

Cliniquement, des détériorations de la motricité, une ataxie avec hypermétrie et des tremblements, apparaissent vers l'âge de 4-10 semaines, évoluant vers une paralysie progressive. Des mouvements spastiques et/ou myocloniques, une perte d'acuité visuelle et une dysphagie ont également été observés. Chez les Korat, on a noté, de plus, une hépatomégalie.

Les chatons atteints survivent rarement au-delà de 10 mois (*Cork et al. 1977, Neuwelt et al. 1985, Yamato et al. 2004*).

Suite à l'examen clinique, le diagnostic a été établi grâce à l'observation :

- d'une accumulation de ganglioside GM2 dans le LCR et le cerveau,
- d'une distension des lysosomes et d'une vacuolisation des neurones du système nerveux central, des macrophages, des lymphocytes (sur frottis sanguin ou étalement de moelle) ; et des hépatocytes chez le Korat,
- d'une diminution des activités des enzymes HexA et HexB évaluées dans les lymphocytes.

Traitement

Il n'existe actuellement pas de traitement de la gangliosidose GM2 féline, mais différents essais thérapeutiques sont envisagés chez le Chat, qui par ses similarités avec l'Homme, pour cette maladie, peut servir de modèle (*Chavany et al. 1998*).

Des essais de thérapie génique sont en revanche en cours, mais chez la Souris. Des souris atteintes de gangliosidose GM2 ont reçu des injections intracérébrales de virus recombinés portant les gènes codant pour les sous unités α et β de la β -hexosaminidase et ont survécu plus d'un an avec des fonctions motrices restaurées et une très faible accumulation de gangliosides dans le SNC (*Cachon-Gonzales et al. 2006*). L'espoir est grand de voir un jour ces traitements appliqués à l'Homme. Enfin, la production de β -hexosaminidase recombinante, par génie génétique, est en cours afin d'espérer compléter les patients atteints de gangliosidose GM2 (*Akeboshi et al. 2007*). Plus que la thérapie génique, cette technique pourrait peut être, à l'avenir, bénéficier au Chat.

Test ADN

Il existe un test ADN disponible pour la gangliosidose GM2 du Korat (voir TABLEAU 3 en annexe). A notre connaissance, aucun laboratoire ne propose encore les tests pour les mutations du Domestic Shorthair et du Chat de Maison Japonais.

La GM2A

Enfin, a été décrite, chez le Chat, la gangliosidose GM2A (*Martin et al. 2005*). Le déficit en cofacteur de l'enzyme HexA entraîne une accumulation du ganglioside GM2 dans les lysosomes des neurones et un tableau clinique semblable à celui de la gangliosidose GM2. L'âge d'apparition des symptômes est cependant plus avancé (vers 14 mois). L'activité de l'HexA est normale. La comparaison des séquences génomiques du gène codant pour ce

cofacteur, entre des chats affectés et des chats sains a permis de mettre en évidence une délétion de quatre paires de bases entraînant l'altération de 21 acides aminés à l'extrémité C-terminale de la protéine servant de cofacteur (Martin *et al.* 2005). Aucun test ADN n'est à l'heure actuelle commercialisé pour dépister cette gangliosidose qui atteint le Domestic Shorthair.

b)La gangliosidose GM1

Introduction

Cette maladie est due à une déficience de l'enzyme β -galactosidase et touche le Siamois (Baker *et al.* 1971), le Korat (De Maria *et al.* 1998) et le Domestic Shorthair (Baker *et al.* 1986). La β -galactosidase catalyse des réactions impliquant des molécules galactoconjuguées comme le ganglioside GM1, mais également des glycosaminoglycans contenant du galactose.

La gangliosidose GM1 a également été décrite chez le Chien (Skelly and Franklin 2002), les bovins (Donnelly *et al.* 1973), les ovins (Skelly *et al.* 1995) et l'Homme (Futerman and van Meer 2004).

Chez l'Homme, il existe trois formes décrites de cette maladie: les type I, II et III correspondant respectivement aux formes infantile, juvénile et adulte. Les types I et II sont décrites chez le Chat.

Clinique, anatomo-histo-pathologie et biochimie

Le type I entraîne une atteinte des viscères, du squelette et du SNC. On a observé chez les chats atteints une dysmorphie de la face et une hépatomégalie. Une dégénérescence vacuolaire de différents tissus nerveux entraîne l'apparition progressive des signes cliniques. A la fois le ganglioside GM1 et des oligosaccharides contenant du galactose s'accumulent dans les différents tissus nerveux, les viscères et les os. Les chats malades ont une activité résiduelle de la β -galactosidase très faible (inférieure à 10% de la normale). On a observé la gangliosidose GM1 de type I chez le Domestic Shorthair (Barker *et al.* 1986). Le chaton étudié par Baker et collaborateurs a été euthanasié à l'âge de 5 mois et demi, l'espérance de vie semble donc très réduite pour la GM1 de type I. Le mode de transmission de cette forme sévère de GM1 n'a pas été établi.

La GM1 de type II du Chat, de transmission autosomique récessive, entraîne une perturbation du SNC plus tardive, les viscères sont touchés de façon plus variable et l'on n'observe pas de déformations squelettiques. L'espérance de vie dépasse rarement 2 ans. Des cas ont été décrits chez le Siamois, le Korat et le Domestic Shorthair (Baker *et al.* 1971, Dial *et al.* 1994, De Maria *et al.* 1998). Des altérations sévères du thymus des chats atteints ont également été documentées (Cox *et al.* 1998).

Les premiers symptômes observés sont en relation avec l'atteinte du SNC : ataxie, tremblements, marche en cercle, parésies. Le diagnostic peut être fait grâce à la mise en évidence :

- d'une diminution de l'activité de la β -galactosidase dans les lymphocytes obtenus à partir de sang périphérique.
- D'une accumulation dans les tissus du ganglioside GM1 (sur coupes histologiques ou en chromatographie en couche mince).

- D'une augmentation de l'excrétion urinaire de gangliosides (chromatographie en couche mince).
- De changements morphologiques au niveau du SNC, du foie, des reins, des nœuds lymphatiques (essentiellement des vacuolisations cellulaires) observés par analyse anatomo-histopathologique (*Dial et al. 1994*).

Génétique moléculaire

L'origine moléculaire de la GM1 de type II a été explorée chez le Siamois et le Korat. Il s'agit, dans les deux races, d'une même substitution d'une base, conduisant au changement d'un acide aminé par un autre et entraînant une perte d'activité catalytique de l'enzyme (Wang and Smith 2007).

Traitement

Il n'existe pas de traitement pour soigner la gangliosidose GM1 féline. Comme pour la gangliosidose de type II, le Chat, par ses similarités avec l'Homme, a servi de modèle pour l'étude de la gangliosidose de type I (Baker *et al.* 1976).

Un essai de thérapie conventionnelle, à l'aide d'une molécule chaperonne stimulant l'activité de la β -galactosidase, a été tenté chez le Souris, avec succès, ouvrant ainsi à la voie à l'utilisation de telles molécules chez l'Homme (Suzuki *et al.* 2007) et pourquoi pas un jour chez le Chat.

Des essais de thérapie génique ont été mis en œuvre chez la Souris (Takaura *et al.* 2003) et sur des cultures de cellules humaines (Oehmig *et al.* 2007). Dans les deux cas, il a été réalisé un transfert du gène codant pour la β -galactosidase, par l'intermédiaire d'un vecteur viral.

Chez la Souris, on a introduit directement le virus (un adénovirus recombinant) par voie intraveineuse chez des embryons de souris. On a alors noté une augmentation de l'activité de la β -galactosidase et une diminution de l'accumulation du ganglioside GM1, y compris dans le cerveau (Takaura *et al.* 2003).

Test ADN

Un test ADN existe, qui permet de mettre en évidence la mutation, identique chez le Korat et le Siamois (voir TABLEAU 3 en annexe).

2.Les mucopolysaccharidoses (MPS)

Les mucopolysaccharidoses sont des maladies résultant de l'accumulation de glycosaminoglycans (ou GAG, composants essentiels de la matrice extracellulaire), due au mauvais fonctionnement d'une des enzymes nécessaire à leur dégradation. Il en résulte une accumulation dans de nombreux tissus ainsi qu'une excrétion dans les urines. Les glycosaminoglycans sont de longues chaînes polysaccharidiques non ramifiées faites de la répétition d'un même motif disaccharidique. Les disaccharides de ce motif comportent un monosaccharide A (acide glucuronique, acide iduronique ou galactose) et un monosaccharide B (N-acétylglycosamine ou N-acétylgalactosamine). Les principaux glycosaminoglycans présents dans la matrice extracellulaire sont l'acide hyaluronique, le chondroïtine-sulfate, le dermatane-sulfate, l'héparane-sulfate, l'héparine, le kératane-sulfate. La première mucopolysaccharidose découverte chez l'Homme fut la MPS II et chez l'animal, la MPS VI chez le chat Siamois et croisés Siamois puis chez le Domestic Shorthair. Comme beaucoup d'autres maladies lysosomiales, les maladies félines et humaines sont très similaires, le Chat pouvant servir de modèle pour la compréhension de la physiopathologie et les essais thérapeutiques (Haskins *et al.* 2002).

a)La MPS I

Introduction

La MPS I est due à un déficit d'activité de l'enzyme α -iduronidase. Cette enzyme excise les résidus d'acide iduronique du dermatane sulfate et de l'héparane sulfate. La MPS I est décrite chez l'Homme (Haskins *et al.* 2002), le Chien (Spellancy *et al.* 1983) et la Souris (Clark *et al.* 1997) et le chat Domestic Shorthair (Haskins *et al.* 1979a, Haskin *et al.* 1979b).

Génétique moléculaire

Chez le Chat, le séquençage de l'ADN de la région codante du gène *IDUA* codant pour l'enzyme α -iduronidase féline a permis de mettre en évidence une délétion de 3 paires de bases entraînant la délétion d'une asparagine dans le polypeptide, chez les chats malades. Cette mutation perturbe fortement l'activité catalytique de l'enzyme, testée dans un modèle cellulaire (He *et al.* 1999).

Clinique, anatomo-histo-pathologie et biochimie

La maladie féline est très proche de celle rencontrée dans la forme sévère chez l'Homme, aussi appelée maladie de Hurler. Chez les chats atteints, on observe une dysmorphie de la face, de multiples déformations osseuses, une opacification de la cornée. Des inclusions cytoplasmiques sont retrouvées dans les neurones du SNC, les hépatocytes, les chondrocytes, les cellules des muscles lisses des vaisseaux et de la rate, les leucocytes, les fibroblastes de la peau, des yeux et des valves cardiaques. L'urine de ces chats est également très riche en glycosaminoglycans. L'évolution est progressive et compte tenu de l'accumulation multiviscérale de GAG, l'issue est fatale en quelques mois à quelques années : dans la plupart des études, les chats ont survécu entre 10 mois et 2,5 ans (Haskins *et al.* 1983).

Traitements

Il n'existe pas de traitement pour soigner la MPS I féline.

Concernant cette maladie, le Chat présente de nombreuses similarités avec l'Homme et des essais de thérapie génique ont été effectués dans cette espèce, mais également chez la Souris et le Chien. Il a été pratiqué des injections intraveineuses de rétrovirus recombinants permettant l'expression de l' α -iduronidase.

Chez la Souris et le Chien, on a obtenu de bons résultats (régression des symptômes, augmentation de l'activité de l'enzyme) chez les nouveau-nés (Ma *et al.* 2007, Traas *et al.* 2007). Chez la Souris adulte, l'injection du virus recombiné a provoqué une réponse immunitaire médiée par les lymphocytes T cytotoxiques compromettant l'efficacité du traitement. Chez les souris adultes, un traitement immunomodulateur préventif a cependant permis la mise en œuvre de la thérapie génique (Ma *et al.* 2007).

De même, des essais ont été effectués chez des chatons, à l'aide d'injections de rétrovirus modifiés codant pour l' α -iduronidase canine. La réponse immunitaire a pu être contrecarrée par l'utilisation d'agents immunsupresseurs ce qui a permis l'obtention d'une concentration plasmatique élevée en α -iduronidase (Ponder *et al.* 2006).

Test ADN

On a identifié cette maladie chez le Domestic Shorthair. Elle se transmet de manière autosomique récessive (*Haskins et al. 1983*). Aucun test ADN n'existe encore pour cette maladie.

b) La MPS VI

Introduction

La MPS VI est également décrite chez l'Homme et porte le nom de syndrome de Maroteaux-Lamy. Elle est causée par un déficit d'activité de l'enzyme arylsulfatase B (ASB) également nommée N-acétylgalactosamine 4-sulfatase (4-sulfatase ou 4S), qui entraîne une accumulation de dermatane sulfate (en particulier dans les lysosomes et les urines). La 4S est un dimère comprenant deux sous-unités identiques. La maladie a été décrite chez le Siamois, pour la première fois dans les années 70 (*Jezyk et al. 1977*). Comme chez l'Homme, elle se transmet sur le mode autosomique récessif.

Deux colonies différentes de Siamois atteints de MPS VI ont par la suite été décrites (*McGovern et al. 1985*). McGovern et collaborateurs ont montré que ces deux colonies portaient deux mutations différentes, l'une affectant l'association des deux dimères de l'enzyme, l'autre permettant la dimérisation mais altérant les propriétés kinétiques de l'enzyme.

Génétique moléculaire

En 1996, une première mutation est moléculairement identifiée dans une colonie expérimentale de Siamois (*Yogalingam et al. 1996*). Il s'agit d'une mutation ponctuelle au codon 476 du gène 4S changeant une leucine en une proline (mutation L476P). Cette mutation altère la maturation de l'enzyme qui n'est observée que sous forme de précurseur inactif (*Yogalingam et al. 1996*). En 1998, une seconde mutation est moléculairement décrite, dans la même colonie de chats Siamois (*Yogalingam et al. 1998*). Cette mutation est transmise indépendamment de la première. Il s'agit également d'une mutation ponctuelle, mais au codon 520 du gène 4S, transformant un acide aspartique en asparagine (mutation D520N). Cette mutation altère la stabilité de l'enzyme qui est très rapidement dégradée (*Yogalingam et al. 1998*). Ces deux mutations étant transmises indépendamment plusieurs génotypes existent chez les chats atteints de MPS VI (*L476P/L476P, L476P/D520N et D520N/D520N*). Les deux mutations ayant des implications physiopathologiques différentes, plusieurs phénotypes plus ou moins sévères de MPS VI ont ainsi été décrits (*Crawley et al. 1998*).

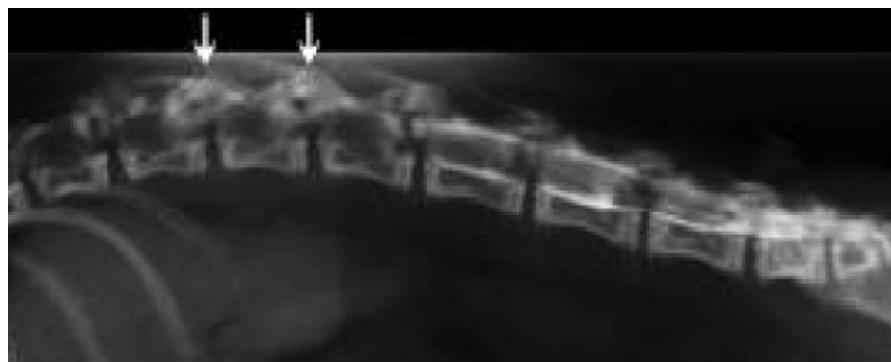
Clinique, anatomopathologie et biochimie

De façon générale, un chat atteint de MPS VI, en particulier de génotype *L476P/L476P*, présente les symptômes suivants:

- des anomalies squelettiques faisant de la boiterie un des premiers signes d'appel : la radiographie permet de mettre en évidence de l'ostéoporose, des dysplasies osseuses vertébrales, une luxation coxo-fémorale. Les anomalies des vertèbres, souvent situées

en région thoraco-lombaire (*Vinayak et al. 2005*, FIGURE 21), entraînent une compression de la moelle épinière pouvant se traduire par une parésie des postérieurs. On rencontre fréquemment des anomalies de la face et du sternum (sternum concave ou *pectus excavatum*). (*Beekman 1993, Macri et al. 2002*). Toutes ces anomalies peuvent entraîner un nanisme et un défaut de croissance, en particulier chez les individus homozygotes pour la mutation L476P, dès l'âge de 6 semaines (*Crawley et al. 1998*).

Figure 21: Anomalies vertébrales lors de MPS VI chez un chat. (Vinayak et al. 2005)



Radiographie de la région lombaire d'un chat atteint de MPS VI, montrant une dégénérescence articulaire et une prolifération osseuse (flèches) au niveau des vertèbres lombaires.

- Des anomalies oculaires : un des signes classique, comme dans les autres MPS, est l'opacification cornéenne, toujours présente chez les chats homozygotes L476P/L476P (Crawley et al. 1998).

Il est cependant très important de noter que les chats homozygotes D520N présentent très peu de signes cliniques et que ceux ci peuvent passer inaperçus tout au long de la vie de l'animal (Crawley et al. 1998, Crawley et al. 2003).

Diagnostic clinique

La suspicion de MPS VI fait donc suite à la découverte de lésions lors de l'examen radiographique, des signes cliniques évocateurs, à la mise en évidence d'un excès de dermatane sulfate dans les urines (test à la toluidine bleue) et à la mise en évidence d'inclusion cytoplasmique dans les leucocytes sanguins en particulier les polynucléaires neutrophiles (Vinayak et al. 2005). Le diagnostic définitif peut être établi en dosant l'activité de l'enzyme 4S et/ou en effectuant le test ADN.

Traitements

Il n'existe pas de traitement médicamenteux spécifique pour la MPS VI féline.

Le Chat constitue un excellent modèle pour l'étude de la maladie humaine (maladie de Maroteaux-Lamy) et a été et est toujours beaucoup utilisé pour les essais thérapeutiques. Les symptômes articulaires représentent une composante majeure du tableau clinique de la MPS VI. Un essai clinique de remplacement enzymatique a été effectué, chez le Chat, à l'aide d'injections systémique d'enzyme 4S humaine recombinante. Les résultats furent décevants car l'enzyme recombinante provoquait une réaction immunitaire chez les chats traités (Brooks et al. 1997). L'utilisation d'enzyme 4S féline recombinante eu de bien meilleurs résultats (amélioration nette de l'état des chats traités) mais ne permit cependant pas d'éviter

l'accumulation de glycosaminoglycanes dans les chondrocytes (*Bielicki et al. 1999*). Un essai thérapeutique a alors été mené, toujours chez le Chat, en utilisant des injections intra-articulaire d'enzyme 4S humaine recombinante. Les résultats furent très encourageant (*Auclair et al. 2007*).

Test ADN

En 2003, une étude portant sur la prévalence des deux mutations L476P et D520N, chez le Siamois, a permis de montrer que ces deux mutations étaient présentes dans les colonies expérimentales initiales de Siamois alors que seule la mutation D520N était présente dans l'échantillon de Siamois de compagnie testé. En revanche, la mutation L476P a été retrouvée chez des Domestic Shorthair. Ainsi, si les deux allèles délétères sont présents chez le Siamois, il semble que la mutation D520N soit beaucoup plus fréquente que la mutation L476P, dans la population générale des Siamois (*Crawley et al. 2003*).

Un test ADN existe donc pour le Siamois mais également pour le Domestic Shorthair (voir TABLEAU 3 en annexe).

c)La MPS VII

Introduction

Cette MPS, maladie décrite chez l'Homme depuis longtemps, a été décrite pour la première fois chez de chat Domestic Shorthair en 1994 (*Gitzelmann et al. 1994*). Elle avait auparavant été identifiée chez le Chien (*Haskins et al. 1984*) et la Souris (*Birkenmeier et al. 1989*).

Génétique moléculaire

Le chat atteint décrit par Gitzelmann et collaborateurs présentait un déficit d'activité de l'enzyme β -glucuronidase. Par la suite, une colonie de chats atteints de MPS VII a été établie, permettant ainsi de montrer le caractère autosomique récessif de l'anomalie et d'identifier la mutation causale. Il s'agit d'une transition G→A entraînant le remplacement d'un glutamate par une lysine en position 351 dans le gène *GUSB* codant pour la β -glucuronidase. Cette mutation altère la conformation spatiale et l'activité catalytique de l'enzyme (*Fyfe et al. 1999*).

Clinique, anatomo-histo-pathologie et biochimie

Les chats malades présentent des signes cliniques variés, dès l'âge de 2 mois, caractéristiques des MPS : multiples anomalies squelettiques avec difficultés locomotrices (vertèbres cervicales fusionnées, vertèbres thoraciques et lombaires raccourcies, thorax plat...) réduction de la taille, anomalies oculaires (opacification cornéenne), hépatomégalie avec distension abdominale. L'évolution clinique est lente et les chats décèdent généralement

de collapsus trachéal.

Histologiquement, on retrouve des inclusions cytoplasmiques dans les neutrophiles et le diagnostic définitif peut être établi grâce à l'observation de GAG dans les urines (test à la toluidine bleue) et à la mesure de l'activité de la β -glucuronidase (*Gitzelmann et al. 1994, Schultheiss et al. 2000*).

Traitement

Il n'existe pas de traitement spécifique pour la MPS VII féline. Le chat est devenu un modèle animal pour l'étude de la MPS VII, de même que le sont déjà la Souris et le Chien (*Haskins et al. 1992, Vogler et al. 1999*). Des essais de thérapie génique ont été effectués chez ces deux dernières espèces, utilisant eux aussi des transferts d'ADN recombinant par l'intermédiaire de rétrovirus (*Sleeper et al. 2004, Sand et al. 1997*).

Test ADN

Il existe également un test ADN pour le Domestic Shorthair (voir TABLEAU 3 en annexe).

3.L'α-mannosidose

Introduction

L'α-mannosidose est due au déficit en enzyme α-mannosidase (MAN2B1 ou LAMAN) nécessaire à la dégradation de nombreux oligosaccharides et glycoprotéines. La maladie est connue depuis les années 60 chez l'Homme et a été décrite chez les bovins en 1972 puis chez le Chat dans les années 80 (*Vandervelde et al. 1982, Maenhout et al. 1988, Cummings et al. 1988, Berg et al. 1997*). La maladie a été initialement décrite chez le Domestic Shorthair, le Domestic Longhair et le Persan, mais l'origine héréditaire de la maladie a été constatée, chez le Persan, en 1988 (*Vandervelde et al. 1988*).

Génétique moléculaire

L'analyse des causes moléculaires de la maladie, chez le chat Persan, a permis de démontrer que l'α-mannosidose féline était due à une délétion de 4 paires de bases dans le gène codant pour l'enzyme MAN2B1. Cette petite délétion entraîne un décalage du cadre de lecture de l'ADN à partir du codon 583 du gène *MAN2B1* et l'apparition d'un codon stop prématué au codon 645 (*Berg et al. 1997*).

Clinique et anatomopathologie

L'α-mannosidose se transmet sur le mode autosomique récessif et les chats Persan atteints présentent, dès l'âge de 8 semaines, une ataxie, des tremblements de la tête, un comportement parfois agressif, une faiblesse généralisée et une émaciation conduisant à une

paralysie généralisée et la mort de façon rapide. Il a également été observé des anomalies du squelette (déformations), des yeux et une hépatomégalie.

Hétérogénéité phénotypique et génétique

La maladie a également été décrite chez le Domestic Shorthair et Longhair. Chez le Domestic Shorthair les symptômes étaient identiques à ceux du Persan alors que chez le Domestic Longhair, ils étaient moins sévères et d'évolution moins rapide. En particulier, les chatons atteints ne présentaient ni déformations squelettiques, ni anomalies oculaires, ni hépatomégalie (*Cummings et al. 1988*). La délétion du gène *MAN2B1* décrite chez le Persan n'a pas été retrouvée chez un Domestic Longhair atteint, confirmant ainsi l'hétérogénéité génétique de la maladie (*Berg et al. 1997*).

Traitements

Il n'existe pas de traitement médicamenteux pour cette affection, chez le Chat.

Des essais de transplantations de moelle osseuse ont été effectués chez des chats atteints de la maladie (*Walkley et al. 1994*). L'enzyme active a été retrouvée au niveau de cellules du SNC et la progression de la maladie a été diminuée voire arrêtée avec une stabilité des signes cliniques plus de un à deux ans après la transplantation, selon les chats. La transplantation de moelle osseuse a été tentée chez des enfants atteints de la maladie avec des résultats encourageants. L'association thérapie génique et transplantation de moelle est envisagée comme un traitement très prometteur (*Sun et al. 2001*), le Chat constituant un modèle particulièrement bien adapté à la caractérisation fine de la maladie et à la conduite d'essais thérapeutiques novateurs (*Vite et al. 2005, Vite et al. 2007*).

Test ADN

Il existe un test ADN pouvant être utilisé chez le Persan, le Domestic Longhair et Shorthair, à l'heure actuelle uniquement disponible aux Etats-Unis (voir TABLEAU 3 en annexe). Compte tenu de l'hétérogénéité génétique de la maladie et de l'absence de délétion chez le Domestic Longhair malade, un résultat négatif (chat non porteur de la mutation) à ce test ne peut pas constituer, à lui seul, une exclusion de diagnostic d' α -mannosidose, dans cette variété de chats.

4.La mucolipidose de type II

Introduction

La mucolipidose de type II (ou *I-cell disease* pour *inclusion cell disease*) est une maladie lysosomale rare, de transmission autosomique récessive due à un déficit en enzyme N-acétylglucosamine-1-phosphotransférase, entraînant un défaut d'adressage aux lysosomes de nombreuses enzymes lysosomales. Contrairement au mécanisme classique des maladies de stockage lysosomales où l'enzyme responsable de la dégradation de macromolécules est absente ou inactive, ici il s'agit d'une enzyme de l'appareil de Golgi qui fait défaut. Cette enzyme (N-acétylglucosamine-1-phosphotransférase) permet la phosphorylation de nombreuses hydrolases acides à destination des lysosomes. Ces enzymes, alors non phosphorylées, ne peuvent pas pénétrer dans les lysosomes d'où deux conséquences : des inclusions de macromolécules (oligosaccharides, mucopolysaccharides, lipides) dans les lysosomes des cellules (d'où le nom de *I-cell disease*) et l'absence d'hydrolase acides dans les lysosomes associée à une augmentation de leur quantité dans le plasma. Les inclusions sont principalement retrouvées dans les cellules d'origine mésenchymateuse comme les fibroblastes (Mazrier et al. 2003). La maladie est bien caractérisée chez l'Homme, depuis les années 80 et fut décrite chez le chat Domestic Shorthair, pour la première fois en 1996 (Hubler et al. 1996, Bosshard et al. 1996).

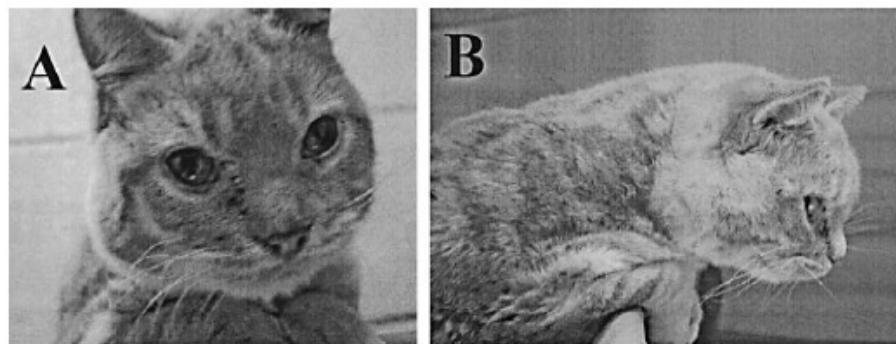
Clinique et anatomopathologie

Les chatons atteints présentent, dès la naissance des signes cliniques caractéristiques :

- anomalies faciales et crâniales: paupières très fines, espace anormalement grand des yeux, bosse frontale, stop très prononcé, oreilles de petite taille.
- Déformations du carpe s'aggravant avec l'âge.
- Absence de clignement à la menace et diminution des réflexes pupillaires dès l'ouverture des yeux.

Les signes cliniques et comportementaux s'aggravent au bout de quelques semaines : dysmorphie de la face très nette (FIGURE 22), croissance retardée, ataxie, dégénérescence rétinienne avec diminution de l'acuité visuelle, hypotonie, faible intérêt pour l'environnement. A l'examen radiographique on constate de nombreuses anomalies : cardiomégalie, sous minéralisation des os longs, luxation congénitale des hanches, vertèbres petites et étroites, fusionnées, *spina bifida*.... (Bosshard et al. 1996, Hubler et al. 1996, Mazrier et al. 2003). Tous les signes cliniques sont d'apparition progressive. Le décès ou l'euthanasie de l'animal se produit entre les premiers jours de la vie et 7 mois d'âge, la plupart du temps du fait d'une atteinte des voies respiratoires supérieures ou d'une défaillance cardiaque (Mazrier et al. 2003).

Figure 22: Chaton atteint de mucolipidose II (Mazrier et al. 2003).

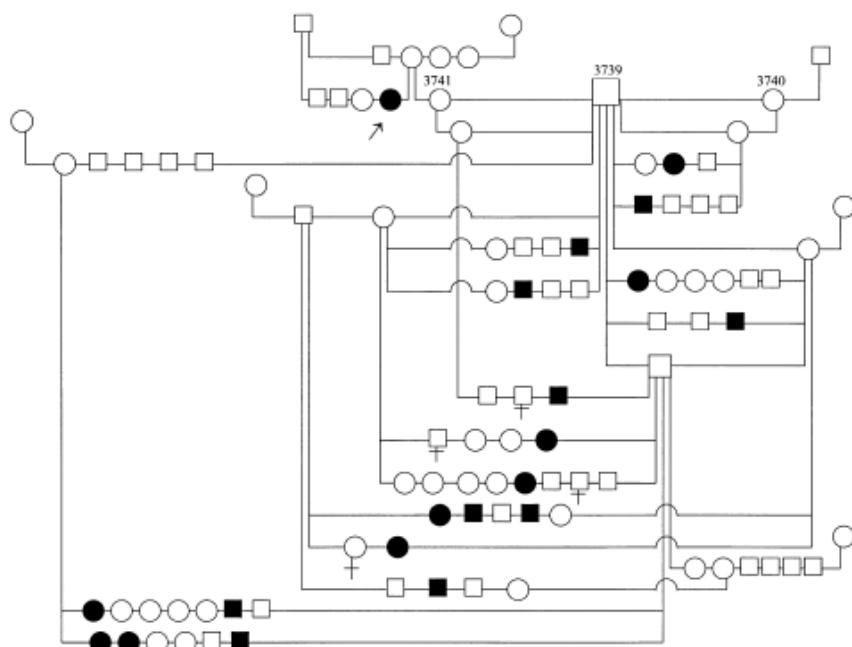


Photographies d'un chaton Domestic Shorthair atteint de mucolipidose II. Notez l'écartement important des yeux, les petites oreilles, le stop prononcé, la bosse frontale et la minceur des paupières.

Génétique moléculaire

Le mode de transmission de la maladie a été établi grâce à la constitution d'un pedigree expérimental de chats atteints de mucolipidose II (FIGURE 23). Il est autosomique récessif (Mazrier et al. 1993).

Figure 23: Pedigree d'une famille de chats Domestic Shorthair atteints de mucolipidose II (Mazrier et al. 2003).



Les chatons nés morts sont indiqués avec une croix. Le propositus est indiqué avec une flèche. Les chatons atteints ont des parents indemnes, des frères et sœurs indemnes et les deux sexes sont atteints dans les mêmes proportions. Ces données sont compatibles avec un mode de transmission de la maladie autosomique récessif.

L'origine moléculaire de la maladie a été identifiée grâce à cette famille de chats. Il s'agit d'une mutation d'une unique base dans le gène codant pour la N-acétylglucosamine-1-phosphotransférase, entraînant le changement d'une glycine en un codon stop. Une protéine tronquée et très probablement non fonctionnelle est produite chez les chats affectés (*Giger et al. 2006*).

Traitement

Il n'existe pas de traitement pour cette affection.

Le Chat a été le premier modèle animal pour la mucolipidose humaine (*Mazrier et al. 2003*) mais des essais de thérapie génique n'ont pas encore été effectués dans cette espèce.

Des essais de transplantations de moelle osseuse ont permis, chez la Souris, de restaurer l'expression de l'enzyme déficiente (*Leimig et al. 2002*).

Test ADN

Il n'existe actuellement pas de test ADN commercialisé pour cette maladie.

5.La maladie de Niemann-Pick type C

Introduction

La maladie de Niemann-Pick type C humaine et féline se caractérise par une lipidose complexe à la fois de cholestérol non estérifié, de glycolipides et de phospholipides. Elle se traduit par une surcharge lysosomale neuroviscérale. Initialement, la maladie a été décrite chez un chat Domestic Shorthair. L'animal étudié, âgé de 9 semaines, présentait des signes neurologiques d'apparition progressive : ataxie, tremblements intentionnels de la tête et du corps, dissymétrie. Des apparentés au premier degré de ce chaton ont permis d'établir une colonie de chats où ségrégeait la maladie et de montrer le caractère autosomique récessif de l'affection (*Brown et al. 1994*).

Clinique, anatomo-histo-pathologie et biochimie

Les chats atteints présentent des tremblements intentionnels de la tête et du corps dès l'âge de 8-12 semaines, évoluant vers une ataxie sévère et la mort ou l'euthanasie pratiquée

entre 8 et 10 mois (*Brown et al. 1994, Munana et al. 1994*).

A l'examen nécropsique on a constaté une hépatomégalie sévère et un cerveau de poids deux fois plus élevé chez les chatons malades comparé aux chatons sains.

Lors des analyses biochimiques, les valeurs des phosphatases alcalines hépatiques ainsi que d'autres enzymes hépatiques (transaminases ASAT et ALAT) étaient très élevées, traduisant l'atteinte hépatique.

Les analyses histologiques et biochimiques effectuées *post mortem* ont révélé des quantités de cholestérol non estérifié très élevées dans le foie et la rate des chatons malades. Une forte teneur en gangliosides GM2 et GM3 a été observée dans le cerveau des animaux atteints. Un cytoplasme qualifié de spumeux (présence de vacuoles contenant des lipides) a été observé dans les hépatocytes, les cellules de Kupffer, les macrophages et les neurones du SNC (*Brown et al. 1994*).

Génétique moléculaire

Chez l'Homme, la majeure partie des cas de maladie de Niemann-Pick type C est due à des mutations siégeant dans le gène *NPC1* (*Niemann-Pick disease type C gene 1*) codant pour une protéine membranaire liant le cholestérol (*Infante et al. 2007a, Infante et al. 2007b*). Aussi, ce gène a-t-il été séquencé chez le Chat. Une mutation ponctuelle y a été identifiée chez les chats malades. Elle entraîne le remplacement d'une cystéine par une sérine, dans la protéine (*Somers et al. 2003*).

Traitement

Il n'existe pas de traitement spécifique pour cette maladie.

Le Chat paraît un bon modèle pour l'étude de la maladie humaine. Il n'y a cependant pas encore eu d'essais de thérapie cellulaire conduit dans cette espèce. La thérapie cellulaire est en effet la seule alternative actuellement envisageable pour essayer de soigner les patients atteints de maladie de Niemann-Pick type C, la thérapie génique ou la thérapie de remplacement n'étant pas envisageables compte tenu de la localisation membranaire de la protéine codée par la gène *NPC1*. Il ne s'agit pas d'une enzyme qui est déficiente comme dans la plupart des autres maladies de stockage lysosomiales (*Patterson and Platt 2004*). Ainsi, des essais de thérapie cellulaire ont été réalisés chez la Souris, par injections intracérébrales de cellules souches neuronales (*Ahmad et al. 2007*).

Test ADN

Il n'existe actuellement pas de test ADN commercialisé pour cette maladie.

D.Les maladies neuromusculaires

1.Généralités sur les maladies neuromusculaires (pour revue : Gaschen et al. 2004, Thibaud et al. 2007)

Une maladie neuromusculaire se caractérise par un syndrome de type motoneurone périphérique permanent ou épisodique et résulte d'une lésion située dans un des trois éléments de l'unité motrice :

- le neurone moteur périphérique, dont le corps cellulaire est situé dans la moelle épinière et l'axone forme le nerf périphérique,
- la jonction neuromusculaire,
- les fibres musculaires.

On distingue donc, en fonction du site de la lésion primaire, les neuropathies périphériques, les atteintes de plaque motrice ou jonctionopathies et les myopathies.

La glycogénose de type IV fait partie, avec la myopathie de Duchenne et l'atrophie musculaire spinale, des myopathies congénitales félines. Rappelons tout d'abord quelques généralités sur ces myopathies.

Les signes cliniques communément rencontré lors de ces myopathies sont une faiblesse musculaire (qui peut entraîner une démarche raide, une ventroflexion de la nuque, une grande fatigue), un déficit moteur et un changement dans la taille des muscles (hypertrophie, atrophie).

L'approche diagnostique peut se faire, dans un premier temps, grâce à l'hémogramme (normal chez les chats myopathes) et à la biochimie. Le dosage de la créatine kinase plasmatique (CK), qui indique une récente destruction des fibres musculaires, peut s'avérer très utile. Elle n'est cependant pas élevée dans tous les cas de myopathie et une anorexie prolongée ou même des injections intramusculaires peuvent entraîner une élévation de ce paramètre. Le dosage de l'ASAT est également recommandé. CK et ASAT sont généralement très augmentées lors des myopathies dystrophiques.

Il existe des examens plus spécifiques pour confirmer le diagnostic de myopathie, qui se font plus difficilement en routine. Ils nécessitent des prélèvements qui devront être adressés à des laboratoires spécialisés ou un matériel spécifique. Ces examens restent essentiels à la caractérisation fine de la maladie neuromusculaire et sont :

- l'électromyographie ou EMG,

- la biopsie musculaire (nerf périphérique et tissu musculaire). On biopsie plusieurs muscles faciles d'accès en cas d'atteinte diffuse ou les muscles touchés en cas d'atteinte focale. Des analyses histologiques (coloration à l'hématine éosine) permettent de mettre en évidence des variations dans la taille des fibres musculaires, des inclusions de matériel ou encore de la nécrose et des foyers de régénération. Des colorations spécifiques permettent de mettre en évidence la distribution par type de fibres, certaines inclusions pathognomoniques ou différents matériaux de stockage cellulaires.

Au laboratoire, il est possible d'utiliser, dans la plupart des cas, des anticorps humains marqués reconnaissant les protéines musculaires (en particulier la dystrophine et les protéines du complexe associé à la dystrophine), lorsqu'aucun anticorps félin n'est disponible, les réactions croisées avec les protéines musculaires félines étant très satisfaisantes.

Enfin, des tests moléculaires ADN existent pour certaines myopathies (voir TABLEAU 3 en annexe).

2. La glycogénose de type IV (GSD IV)

Introduction

La glycogénose de type IV est due à un déficit de l'enzyme branchante du glycogène appelée GBE (α -1,4glucan 6-glucosyl transférase). Elle se traduit par la production d'un glycogène anormal, qui s'accumule dans l'organisme et en particulier dans les muscles squelettiques. Cette maladie touche les chats des Forêts Norvégiennes ou Norvégien. Il s'agit du premier modèle animal décrit pour la GSD IV de l'Homme (Fyfe *et al.* 1992).

La GSD IV est également décrite chez le cheval Quarter Horse (Valberg *et al.* 2001) où la mutation causale a été identifiée (Ward *et al.* 2004).

Génétique moléculaire

Chez le Norvégien, comme chez le Quarter Horse, la maladie se transmet sur le mode autosomique récessif, les chats atteints étant homozygotes pour la mutation causale. Cette mutation est complexe et consiste en une insertion de 334pb au site d'une large délétion de 6,2 kb s'étendant de l'intron 11 à l'intron 12 et englobant l'exon 12, dans le gène *GBE1* codant pour la GBE. Ce réarrangement complexe entraîne la production de variants d'épissage anormaux du gène *GBE1* et l'absence de protéine GBE active, dans le muscle des chats atteints (*Fyfe et al. 2007*).

Clinique, anatomo-histo-pathologie et biochimie

La plupart des chats touchés sont mort-nés ou décèdent au bout de quelques jours, d'hypoglycémie (*Fyfe et al. 2007*). Cependant, certains chatons survivent et restent souvent asymptomatiques jusqu'à l'âge de 5-7 mois. A partir de cet âge, ils présentent une hyperthermie persistante et des tremblements musculaires généralisés. La faiblesse et l'atrophie musculaire progressent rapidement, les chats décédant en général vers l'âge de 10-14 mois (FIGURE 24) (*Fyfe et al. 1992, Fyfe et al. 2007*).

Figure 24: Chat atteint par la GSD IV. (Gaschen et al. 2004)



Photographie représentant un chat des Forêts Norvégiennes mâle de 8 mois atteint de GSD IV. Une fibrose sévère et étendue des groupes musculaires des membres antérieurs entraîne une contracture des carpes.

Chez les chats malades, la CK plasmatique est élevée et l'on observe un examen EMG anormal. A l'autopsie, on peut retrouver une hypertrophie concentrique du ventricule gauche mais pas de cirrhose hépatique, contrairement à ce qui est observé dans la maladie humaine (Fyfe et al. 1992).

Les analyses histologiques permettent de mettre en évidence des inclusions cytoplasmiques positives à l'acide périodique de Schiff et au bleu de Toluidine en particulier dans les muscles squelettiques, le cœur et le SNC (Fyfe et 1992, Gaschen et al. 2004). Il n'existe actuellement aucun traitement pour la GSD IV.

Traitement

Il n'existe pas de traitement spécifique pour la GSD IV féline et humaine.

Chez l'Homme, les urgences médicales de la GSD IV sont essentiellement dues à des défaillances hépatiques et cardiaques, qui requièrent des transplantations (Ewert et al. 1999, Matern et al. 1999).

Test ADN

Cette maladie se rencontre plus fréquemment aux Etats-Unis qu'en Europe (*Gaschen et al. 2004*). Il existe un test ADN, développé aux Etats-Unis (<http://www.vet-upenn.edu/research/centers/penngen/services/deublerlab/gsd4.htm>) mais commercialisé en France, sous licence, par deux laboratoires (voir TABLEAU 3 en annexe).

3.La dystrophie musculaire de type Duchenne et Becker féline (HFMD)

Introduction

L'HFMD (*Hypertrophic Feline Muscular Dystrophy*) est une myopathie rare du Chat causée par une absence quasi-totale de dystrophine. Elle a été rapportée initialement chez des chats Domestic Shorthair (*Carpenter et al. 1989, Gaschen et al 1992*). La dystrophine est une très grande protéine qui connecte indirectement le cytosquelette à la matrice extracellulaire, à l'intérieur des myocytes, via un complexe de glycoprotéines appelé *Dystrophin-Glycoprotein Complex* ou DGC. Son absence entraîne un dysfonctionnement sévère des fibres musculaires (*Matsumura and Campbell 1994, Allikian and McNally 2007*).

Génétique moléculaire

L'HFMD est une maladie de transmission récessive liée au chromosome X, tout comme la maladie humaine équivalente (dystrophie musculaire de Duchenne) ou la maladie semblable du Chien (CXMD : *Canine X-linked Muscular Dystrophy* ou GRMD : *Golden Retriever Muscular Dystrophy*) (*Valentine et al. 1988, Cooper et al. 1988*).

La mutation causant l'HFMD a été identifiée en 1994. Il s'agit d'une délétion du promoteur musculaire du gène *DMD* codant pour la dystrophine (*Winand et al. 1994*).

Clinique, anatomo-histo-pathologie et biochimie

L'HFMD est l'un des trois modèles animaux de la dystrophie musculaire de Duchenne humaine (DMD). Les maladies humaine et canine se caractérisent par une atrophie très rapide des muscles. La maladie féline a la particularité de se présenter sous la forme d'une hypertrophie musculaire et d'une myocardiopathie. Cependant, chez l'Homme et le Chien, le premier symptôme observé est une hypertrophie de certains muscles qui progresse rapidement vers l'atrophie. Le Chat peut donc apporter des informations précieuses sur les stades précoce de la myopathie de Duchenne humaine (*Carpenter et al. 1989, Gaschen et al 1992*).

Les chatons dystrophiques ne peuvent pas être différenciés des chatons normaux à la naissance. Vers l'âge de 5 mois, on note une hypertrophie de la musculature axiale et appendiculaire proximale, une démarche raide et une réticence à l'effort. La langue et le diaphragme peuvent également être hypertrophiés (FIGURE 25). Les chats peuvent alors développer des complications létales : compression de l'œsophage par le diaphragme, prise de boisson insuffisante et déshydratation sévère dues au dysfonctionnement de la langue (*Gaschen et al 1992*).

Figure 25: Chat atteint d'HFMD. (Gaschen et al. 2004)



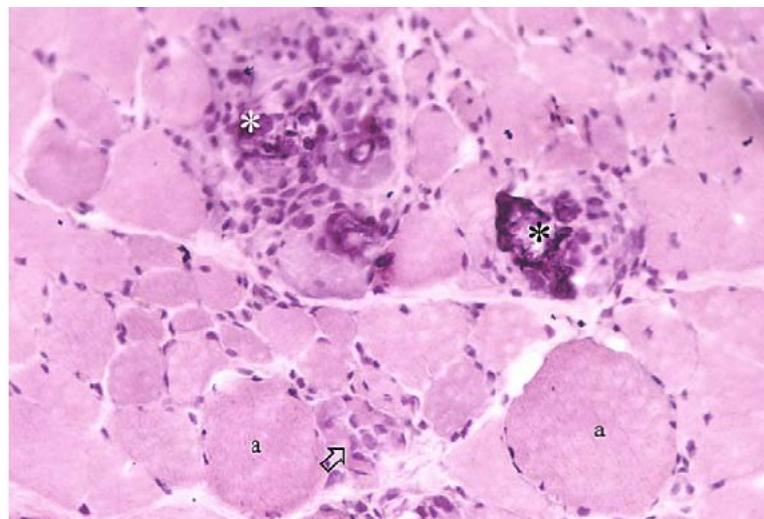
Photographie représentant un chat mâle de 7 mois atteint d'HFMD. Notez l'hypertrophie cervicale et proximale de la musculature et l'hypertrophie de la langue.

La maladie présente quelques caractéristiques suivantes :

- à l'examen biochimique : augmentation plasmatique de la CK, de l'aspartate-aminotransférase (AST) et/ou de l'alanine-aminotransférase (ALT).
- EMG anormal.
- L'examen histopathologique des muscles permet de constater une alternance de fibres dégénérées et en régénération. Les fibres ont des diamètres très variables. On retrouve la présence de foyers de calcifications, de nécrose et de macrophages (FIGURE 26).

On peut donc fortement suspecter une dystrophie musculaire HFMD sur un jeune chat qui présente une hypertrophie d'un ou plusieurs muscles, avec les modifications physiques et biochimiques décrites précédemment. Le diagnostic de certitude se fait par une analyse immuno-histochimique de sections de muscles, mettant en évidence l'absence de la protéine dystrophine.

Figure 26: Coupe histologique de muscle d'un chat de 6 mois atteint d'HFMD (Gaschen et al. 2004).



Coloration hématine-éosine. On retrouve des fibres de diamètres différents (a). Noter la présence de foyers de dégénérescence avec des myofibrilles calcifiées (étoiles) et un foyer de régénération (flèche).

Le pronostic est très variable mais la plupart des animaux peuvent malgré tout avoir une qualité de vie correcte pendant plusieurs années (Thibaud et al 2007).

Traitement

Il n'existe pas de traitement spécifique de l'HFMD.

Ainsi que nous l'avons indiqué précédemment, le Chat est devenu le troisième modèle animal avec la Souris et le Chien, pour la dystrophie musculaire de Duchenne de l'Homme.

Cependant, les symptômes présentés par les chats dystrophiques ne reflètent pas bien l'évolution clinique de la maladie humaine. Le Golden Retriever dystrophique (CXMD) représente un modèle bien meilleur pour étudier la physiopathologie de la DMD (Cooper et al. 1988).

Chez ce dernier, des essais de thérapie génique et cellulaire de pointe sont effectués : injection intraveineuse de mésangioblastes ayant permis la restauration de l'expression de la dystrophine (Sampaoli et al. 2006), thérapie génique par l'intermédiaire de virus ayant permis l'expression d'une forme courte de la protéine dystrophine restaurant l'architecture normale du complexe DGC (Wang et al. 2007) et thérapie génique par saut d'exon ayant permis la restauration de l'expression d'une dystrophine efficace (McCloskey et al. 2006).

Tous ces essais de thérapie génique ou cellulaire permettent de grands espoirs quant à la recherche d'un traitement efficace pour la DMD de l'Homme.

Test ADN

Il n'existe actuellement pas de test ADN commercialisé pour l'HFMD.

4. L'atrophie musculaire spinale (SMA)

Introduction

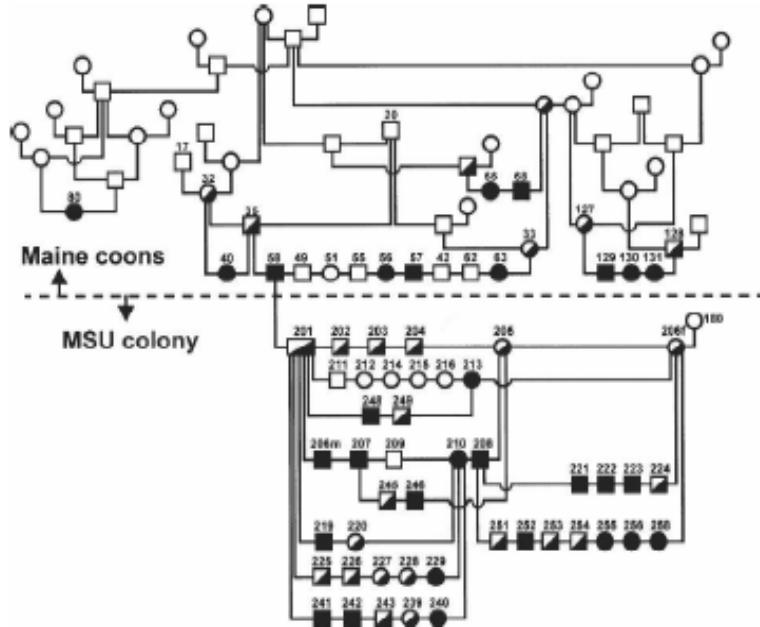
L'atrophie musculaire spinale (*Spinal Muscular Atrophy* ou SMA) de l'Homme regroupe un ensemble de maladies cliniquement et génétiquement hétérogène caractérisé par une faiblesse musculaire localisée ou généralisée. Une classification a été établie en trois sous groupes en tenant compte de l'âge d'apparition de la maladie, de la sévérité des symptômes et de la durée de vie des patients (*Munsat and Davies 1992*).

Génétique moléculaire

La forme féline de la maladie, décrite chez le Maine Coon, est très proche de l'atrophie spinale musculaire de type III de l'Homme ou forme intermédiaire (maladie de Kugelberg-Welander) et se transmet sur le mode autosomique récessif (*Fyfe et al. 2006*). La plupart des maladies humaines sont dues à des mutations au locus *SMN1* (*Survival of Motoneuron Gene 1*) situé sur le chromosome 5 humain. Le gène *SMN1*, qui code pour une protéine ubiquitaire du métabolisme des ARN, est impliqué dans la survie des neurones moteurs mais les mécanismes physiopathologiques de la maladie ne sont pas encore bien compris (*Lefebvre et al. 1995, Sumner 2007*).

Ce gène a donc été choisi comme gène candidat potentiel chez le Chat. Cependant des études de liaison ont démontré que ce locus et la maladie ségrégait indépendamment (*He et al. 2005*). Comme les gènes candidats positionnels ou fonctionnels étaient très nombreux, un large criblage du génome à l'aide de marqueurs micosatellites (*genome scan*) a été réalisé par Fyfe et collaborateurs, sur 58 chats Maine Coon appartenant à des particuliers, ou croisés Maine Coon provenant de la colonie où ségrégeait la maladie, établie à partir d'un individu malade (*Fyfe et al. 2006, FIGURE 27*). Une délétion d'environ 140 paires de bases a été mise en évidence sur le chromosome A1, entraînant l'abolition de l'expression de deux gènes *LIX1* et *LNPEP*. *LIX1* est préférentiellement exprimé dans les motoneurones de la corne ventrale de la moelle épinière et constitue donc un candidat idéal pour la SMA du Chat. Il s'agit d'un gène dont la structure et la fonction restent inconnues. *LNPEP* code pour aminopeptidase et est exprimé dans le placenta, le cœur, le rein et l'intestin ; il ne constitue donc pas un gène candidat pour la SMA du Chat (*Fyfe et al. 2006*).

Figure 27: Arbre généalogique de la famille de chats atteints de SMA utilisé pour l'identification du gène en cause (*Fyfe et al. 2006*).



Les chats situés au dessus de la ligne en pointillés sont des Maine Coon de particuliers, les chats situés en dessous de la ligne sont issus de la colonie de chats développée pour l'étude génétique de la SMA et sont tous issus d'une fécondation *in vitro* réalisée à partir du mâle Maine Coon 58 et de la femelle Domestic Shorthair 180.

Clinique et anatomo-histo-pathologie

Chez les chats atteints, les signes cliniques sont liés à l'atteinte motrice de la corne ventrale de la moelle épinière : faiblesse puis atrophie musculaire des muscles, en particulier des postérieurs vers l'âge de 3-4 mois. Il n'y a pas de déficit en neurones dans la corne dorsale de la moelle ni des neurones sensitifs. Lors de l'analyse histologique, on constate une dégénérescence des neurones de la substance grise de la corne ventrale et une disparition des axones dans les racines de la corne ventrale. Différentes analyses sur différents chats affectés montrent bien que les animaux malades possèdent des motoneurones sains qui dégénèrent et non pas qu'il s'agit d'une mauvaise migration neuronale ou d'une anomalie de développement. Les symptômes progressent lentement à partir de l'âge de 7-8 mois et certains chats atteints ont vécu jusqu'à l'âge de 8 ans (He *et al.* 2005).

Traitement

Il n'existe pas de traitement spécifique pour la SMA du Maine Coon.

La SMA du Maine Coon présente des similarités (pathogénie, signes cliniques,...) avec certaines formes modérées de SMA humaines. Mais rappelons que la mutation trouvée chez le Chat, contrairement à ce que l'on a découvert chez l'Homme, ne se trouve pas le gène *SMN1* (Rodrigues *et al.* 1995). La fonction du gène *LIX1* impliqué dans la SMA du Chat reste encore inconnue.

Il n'y a donc pas encore d'essais de thérapie génique menés chez le Chat. Le modèle

animal mammifère des SMA humaines est la Souris (*Sumner 2006, Schmid and DiDonato 2007*).

Test ADN

Plusieurs laboratoires proposent le test génétique permettant de détecter la mutation chez le Maine Coon (voir TABLEAU 3 en annexe).

E.Le déficit en pyruvate kinase (PKdef)

Introduction

Les déficits en enzymes érythrocytaires nécessaires à la glycolyse anaérobie ou à la protection contre les antioxydants peuvent avoir des effets sur la survie des érythrocytes. La connaissance de ces maladies est importante pour établir le diagnostic différentiel des anémies et méthémoglobinémie chez les animaux.

La pyruvate kinase érythrocytaire (RPK) est une enzyme essentielle dans la réaction en chaîne de la glycolyse anaérobie. Si les érythrocytes matures en sont déficients, ils ne peuvent pas assurer un métabolisme cellulaire normal, leur cytoplasme étant dépourvu de mitochondries (*Harvey 2006*).

Le déficit en pyruvate kinase (*pyruvate kinase deficiency* ou PKdef) a été caractérisé chez le Chien, initialement chez le Basenji, mais est maintenant décrit dans de nombreuses races. Les chiens atteints présentent une anémie très fortement régénérative souvent associée à une myéofibrose et à une ostéosclérose. Leur espérance de vie est réduite à quelques années (*Harvey 2006*).

Clinique, anatomo-histo-pathologie et biochimie

Chez le Chat, la PKdef touche, en plus du chat Domestic Shorthair, l'Abyssin et le Somali qui lui est génétiquement fortement apparenté. On observe, chez les chats malades, une anémie intermittente avec une régénération modérée. L'ostéosclérose et la myéofibrose ne sont pas rapportées (*Mansfield et al. 2005*). La majorité des chats présente une léthargie, un souffle cardiaque, une intolérance à l'effort, des muqueuses pâles, de la diarrhée, de la dysorexie et rarement un ictere (*Kohn et al. 2005*). Contrairement au Chien, le Chat peut ne pas développer de signes jusqu'à l'âge de 7-8 ans (*Harvey 2006*). Cependant, l'âge à l'apparition des signes cliniques, leur intensité, les désordres hématologiques et l'évolution de la maladie sont très variables d'un chat à l'autre (*Kohn and Fumi 2007*).

Traitement

Il n'existe pas de traitement spécifique pour la PKdef du Chat. Cette maladie est beaucoup moins étudiée et décrite chez le Chat que chez la Souris et le Chien, ce qui fait de ces derniers des modèles pour l'étude de la maladie humaine et les essais thérapeutiques (thérapie génique et transplantations de moelle) (*Takatu et al. 2003, Kanno et al. 2007*).

Des essais de thérapie génique sont effectués chez la Souris : le but est de restaurer l'expression du gène codant pour la pyruvate kinase dans les globules rouges (*Kanno et al. 2007*). Aucun essai de thérapie génique n'a été décrit chez le Chat.

Les dégâts engendrés secondairement par le déficit en pyruvate kinase ont, en de très rare occasion, pu être traités par chirurgie puis traitement médicamenteux (*Harvey et al. 2007*).

Génétique moléculaire

La maladie se transmet sur le mode autosomique récessif. La mutation a été identifiée (mutation ponctuelle dans l'exon 5 du gène *RPK* entraînant un stop codon prématuré) (*Giger et al. 1997*).

Test ADN

Il existe un test génétique disponible pour les trois races concernées (voir TABLEAU 3 en annexe).

F.L'hyperlipoprotéinémie

Introduction

De façon très simplifiée, l'alimentation apporte des lipides qui, dans le tube digestif, sont émulsionnés par les sels biliaires et hydrolysés par des enzymes. Le tube digestif absorbe le cholestérol, les acides gras ainsi que le glycérol.

Dans l'entérocyte, les acides gras estérifiés en triglycérides s'associent au cholestérol estérifié pour former des chylomicrons.

Ces chylomicrons sont ensuite excrétés dans la lymphe par exocytose. Au niveau des vaisseaux, la lipopoprotéine lipase (LPL) détache certains acides gras des chylomicrons dont les restes sont captés par le foie qui récupère le cholestérol.

Un déficit en LPL crée une accumulation, dans l'organisme, de lipides, en particulier dans le foie, la rate, les nœuds lymphatiques, les reins et les glandes surrénales (*Johnstone et al. 1990*). Cette accumulation entraîne la formation de xanthomes (tumeur bénigne due à l'infiltration du tissu conjonctif par des dépôts lipidiques) à de multiples endroits, certainement due à l'augmentation de la perméabilité des vaisseaux associée à un plasma riche en lipides. Les xanthomes, suivant leur localisation, entraînent certains dommages comme une atrophie musculaire par compression de racines nerveuses ou une glomerulo- et néphrosclérose par altération du flux sanguin arrivant aux reins. La maladie est appelée hyperlipoprotéinémie, hyperlipidémie ou encore hyperchylomicronémie.

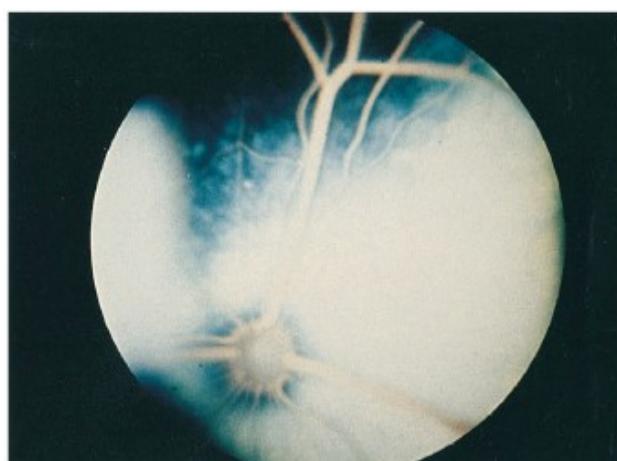
Clinique, anatomopathologie et biochimie

Lors de l'examen clinique, il est donc possible d'observer des tableaux cliniques aussi variés que des neuropathies périphériques (*Jones et al. 1986*), des atteintes rénales, des dépôts

lipidiques cornéens, des rétinites lipidiques (Ginzinger et al. 1996, FIGURE 28) des xanthomes sous-cutanés ainsi qu'une masse corporelle graisseuse excessive associée à un défaut de croissance. Le plasma des chats est très riches en lipides, en particulier après le repas (Wisselink et al 1994, Ginzinger et al. 1996).

Lors de l'examen histopathologique, on constate la présence caractéristique de macrophages (en particulier des histiocytes) spumeux dans divers tissus et de xanthomes dans différents organes (Chanut et al. 2005, Thompson et al. 1989).

Figure 28: Lipemia retinalis (présence de lipides dans les vaisseaux rétiniens) chez un chat atteint d'hyperlipoprotéinémie (Ginzinger et al 1996).



Les lipides présents dans les vaisseaux rétiniens confèrent à ces derniers une coloration rose à blanche. On observe également une dilatation de ces vaisseaux.

Génétique moléculaire

Chez le Domestic Shorthair, c'est la substitution d'une arginine par une glycine au niveau de l'exon 8 du gène *LPL* qui entraîne une déficience dans l'activité catalytique de la LPL (Ginzinger et al. 1996).

Traitement

Un régime pauvre en graisse et riche en protéines permet d'améliorer la croissance et les signes cliniques chez les chatons atteints (Reginato et al. 2002)

Des essais de thérapie génique, pour tenter de restaurer l'activité de la LPL (transfert

de gène au moyen d'un adénovirus) sont en cours chez le Chat, de façon à espérer développer une thérapie efficace pour la maladie féline et surtout humaine. Les résultats sont très encourageants (*Liu et al. 2000, Ross et al. 2006*).

Test ADN

La maladie a été rapportée chez le Domestic Shorthair (*Jones et al. 1983, Ginzinger et al. 1996*) et un Persan (*Wisselink et al. 1994*).

Le caractère autosomique récessif de l'affection a été établi chez le Domestic Shorthair (*Ginzinger et al. 1996*).

Il n'existe actuellement pas de test génétique disponible pour cette affection.

G.L'hémophilie B

Introduction

La plupart des troubles de l'hémostase connus chez l'Homme sont également observés chez le Chien et le Chat. Beaucoup de ces maladies sont dues à un déficit relatif ou absolu d'un facteur de coagulation. Les déficits en facteurs VIII et IX sont appelés respectivement hémophilie A et B.

L'hémostase est l'ensemble des mécanismes qui concourent à maintenir le sang à l'état fluide à l'intérieur des vaisseaux (soit arrêter les hémorragies et empêcher les thromboses). On distingue classiquement trois temps :

- l'hémostase primaire ferme la brèche vasculaire par un "thrombus blanc" (clou plaquettaire),
- la coagulation consolide ce premier thrombus en formant un réseau de fibrine emprisonnant des globules rouges (thrombus rouge),
- la fibrinolyse, permet la destruction des caillots, ou la limitation de leur extension.

Ces trois temps sont initiés simultanément dès qu'est enclenché le processus d'hémostase.

L'hémostase primaire

Immédiatement déclenchée dès qu'il y a une brèche vasculaire, elle aboutit à l'arrêt du saignement essentiellement pour les petits vaisseaux. Elle fait entrer en jeu :

- deux éléments cellulaires : cellules endothéliales et plaquettes,
- deux éléments plasmatiques : facteur de von Willebrand et fibrinogène.

Il se produit une vasoconstriction localisée qui peut soit arrêter les hémorragies soit réduire le flux sanguin et modifier les conditions hémodynamiques, favorisant le processus d'hémostase. Les plaquettes, dès leur sortie du vaisseau adhèrent à la structure sous endothéliale mise à nu par la brèche vasculaire. L'adhésion se produit en grande partie par la protéine GP Ib qui se colle au sous endothélium grâce au facteur de von Willebrand. Sur la

première couche de plaquettes se fixent d'autres plaquettes, en présence de fibrinogène et de calcium. Il se forme un premier thrombus fragile ou clou plaquettaire.

La coagulation

La coagulation se déroule en présence des cellules endothéliales, des monocytes et des plaquettes.

Les facteurs de coagulation sont des pro-enzymes synthétisées par l'hépatocyte. Il existe toujours au moins deux formes pour ces facteurs: une forme non active (exemple facteur II: prothrombine) et une forme active (exemple facteur IIa: thrombine). Chaque facteur à l'état activé pourra soit activer un autre facteur soit modifier certaines protéines impliquées ou non dans la coagulation.

La coagulation est une cascade de réactions enzymatiques aboutissant à la formation de fibrine. L'enzyme central permettant de transformer le fibrinogène en fibrine est la thrombine. Le processus de formation de la thrombine est complexe avec une série d'activations enzymatiques qui surviennent à la surface des phospholipides membranaires des plaquettes, cellules endothéliales ou monocytes. La conception classique du phénomène de coagulation comporte deux voies d'activation :

- la voie intrinsèque ou endogène dans laquelle tous les éléments nécessaires de la coagulation sont présents dans le plasma sans apport extérieur.
- La voie extrinsèque ou exogène qui pour être activée nécessite la présence d'éléments tissulaires appelés thromboplastine tissulaire.

Le déroulement de la coagulation *in vivo* ne respecte pas cette distinction voie endogène – voie exogène. Cette conception duelle de la coagulation correspond en fait aux processus de coagulation *in vitro* et sera très utile pour l'exploration de la coagulation car la voie endogène et la voie exogène sont respectivement explorées par le temps de céphaline activée et le temps de Quick. C'est donc sur ce schéma que pourra se faire le raisonnement diagnostique d'interprétation des tests de coagulation bien que ce schéma ne correspond pas à la réalité *in vivo*. La cascade des évènements de la coagulation est représentée dans la FIGURE 29.

L'élément déclenchant de la coagulation *in vivo* est le facteur tissulaire (FT). Ce dernier est un récepteur membranaire de très haute affinité pour le facteur VII. Il est normalement absent de la circulation sanguine mais est exprimé au niveau des cellules musculaires lisses de la paroi vasculaire et des fibroblastes et sera donc exposé lors d'une brèche vasculaire. Lorsque le FT se trouve en contact du sang, il active le facteur VII circulant en formant un complexe: [facteur VII activé - FT]. Il existe une toute petite quantité préalable de facteur VII déjà activé dans le plasma mais qui en l'absence de FT a très peu d'activité enzymatique. A partir de la formation du complexe, deux voies d'activation sont possibles :

- Quand le FT est en excès, le complexe [facteur VII activé - FT] active directement le facteur X. Cette voie peut être rapidement inhibée par l'inhibiteur de la voie du facteur tissulaire, appelé TFPI.
- Quand le FT est en faible quantité (ou l'inhibition par le TFPI prépondérante), le complexe [facteur VII activé - FT] active alors le facteur IX.

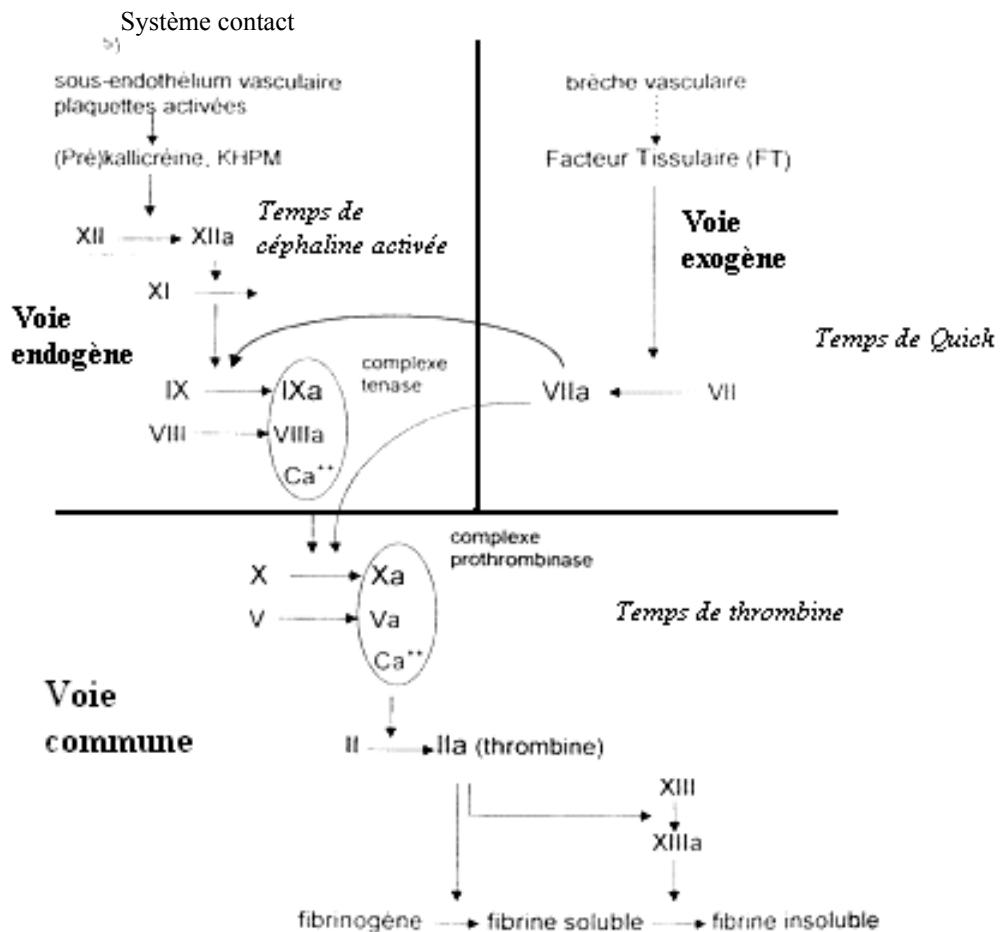
L'accumulation de facteur IX activé en présence de son cofacteur le facteur VIII activé, de phospholipides et d'ions calcium (complexe antihémophilique) permettra secondairement l'activation du facteur X en facteur X activé. Le facteur IX est également appelé facteur antihémophilique B et le facteur VIII facteur antihémophilique A.

Quelle que soit la voie empruntée *in vivo*, le point central sera la génération de facteur X activé (voie commune). Le facteur X activé en présence de facteur V activé, de phospholipides des membranes cellulaires, et de calcium, s'appelle le complexe prothrombinase. Le complexe prothrombinase active la prothrombine (facteur II) en thrombine (facteur IIa). La thrombine est une enzyme extrêmement puissante. Son principal

substrat est le fibrinogène. Dès qu'apparaissent des traces de thrombine, le processus de coagulation s'amplifie jusqu'à la formation d'un réseau de fibrine qui emprisonne les globules rouges (thrombus rouge).

Dans le schéma actuel de la coagulation *in vivo*, le système contact paraît jouer un rôle limité. Le système contact est composé de 4 facteurs : le facteur XII, la prékallicréine, le kininogène de haut poids moléculaire et le facteur XI. L'activation du système contact peut être déclenchée par le contact du facteur XII avec une surface chargée négativement mouillable ou certains composés biochimiques. Un déficit même complet en l'un des 3 premiers facteurs : facteur XII, prékallicréine, kininogène de haut poids moléculaire, entraîne des allongements très importants du temps de céphaline activé sans hémorragie. Ces éléments ne paraissent donc pas indispensables à la coagulation *in vivo*. En revanche, les déficits en facteur XI peuvent s'accompagner de syndromes hémorragiques. Ceci est dû au fait que le facteur XI participe à la génération de thrombine grâce à une boucle de rétro-activation.

Figure 29: Schéma général de la coagulation.



La fibrinolyse

La fibrinolyse est le troisième temps de l'hémostase. Elle tend à empêcher l'installation mais surtout l'extension du caillot en détruisant les polymères de fibrine. Lorsque le caillot est formé, la fibrinolyse physiologique permet de le reperméabiliser. Nous ne détaillerons pas les mécanismes mis en jeu dans ce processus.

Plusieurs tests en laboratoire permettent donc d'évaluer le bon déroulement de chacune des voies de la coagulation:

- le temps de Quick pour la voie exogène.
- Le temps de céphaline activée pour la voie endogène.
- Le temps de thrombine permet de tester la voie commune.

Les deux troubles les plus fréquents de la coagulation sont l'hémophilie A et l'hémophilie B, dues à un déficit en facteur VIII et IX respectivement. Chez le Chat, ces deux hémophilies sont indiscernables cliniquement. Elles se transmettent toutes les deux de façon récessives liées au chromosome X.

Clinique, hématologie et diagnostic

Les chats hémophiles sont atteints de saignements spontanés, en particulier internes, causant la plupart du temps des hématomes d'apparition brutale et des hémarthroses. On note également des saignements plus discrets comme des saignements gingivaux (ingestion d'os), urinaires (hématurie), digestifs (hématémèses, méléna) ou encore respiratoires (hémoptysie, épistaxis). Ces animaux peuvent avoir des antécédents de saignements lors de la castration, de boiteries intermittentes ou de contusions. Les signes cliniques sont plus subtils que chez le Chien à cause du format plus réduit du Chat (boiterie plus difficile à détecter) et de l'environnement plus protégé dans lequel ils se trouvent généralement, comparé au Chien (chats d'intérieur). D'autres signes peuvent s'ajouter : dysorexie, léthargie, hyperthermie.

Les chats atteints d'hémophilie B ont en général un temps de céphaline activée augmenté (le facteur IX intervenant dans la voie endogène). La quantité des facteurs de coagulation autre que le facteur IX et la numération plaquettaire sont dans les normes (on note parfois une discrète trombocytopénie). Le diagnostic définitif est établi par le dosage de l'activité du facteur IX qui se situe en général autour de 1 à 3% de son activité normale (*Maggio-Price et al. 1993*).

Génétique moléculaire

Chez l'Homme, plus de 600 mutations ont été identifiées dans le gène codant pour le facteur IX. Six ont été identifiées chez le Chien. Chez le Chat 2 mutations ont jusqu'à présent été mises en évidence chez le Domestic Shorthair, le British Shorthair et le Siamois. La séquence entière du gène codant pour le facteur IX a été analysée (il code pour 420 acides aminés) puis l'on a comparé la séquence de chats atteints et sains. La première mutation identifiée (substitution d'une cytosine par une thymine) entraîne l'apparition prématuée d'un codon stop et la synthèse d'une protéine tronquée dans son domaine catalytique. La seconde mutation (substitution d'une guanine par une adénine) entraîne la substitution d'une cystéine par une tyrosine dans la protéine. Cette substitution entraîne la disparition de ponts disulfures normalement formés entre deux cystéines et altère la structure et la fonction de la protéine (*Goree et al. 2005*).

Traitement

Il est nécessaire de proscrire les injections intramusculaires et d'éviter les anti-inflammatoires. Les vermifugations régulières sont recommandées et l'on veillera à l'absence d'aliments traumatisants (os, croquettes trop dures, de forme non adaptée) dans la ration.

Bien qu'une transfusion de sang puisse être utile en situation d'urgence, le traitement de choix reste une transfusion de plasma, qui permet de supplémenter l'animal en facteur IX de façon bien plus efficace (*Maggio-Price et al. 1993*).

En cas d'hémorragie de faible intensité, si l'hémorragie est cavitaire il pourra être employé un antifibrinolytique par voie orale (Exacyl ND). Si l'hémorragie est externe, des compresses imbibées d'Hémocaprol ND ou des tampons hémostatiques (Surgigel ND)

pourront être employés. Enfin, en cas d'hémarthrose, une ponction évacuatrice après avoir corrigé le déficit en facteur IX pourra être envisagée (*Moraillon et al. 1997*)

Test ADN

Il n'existe actuellement pas de test ADN commercialisé pour cette maladie.

H.L'atrophie rétinienne

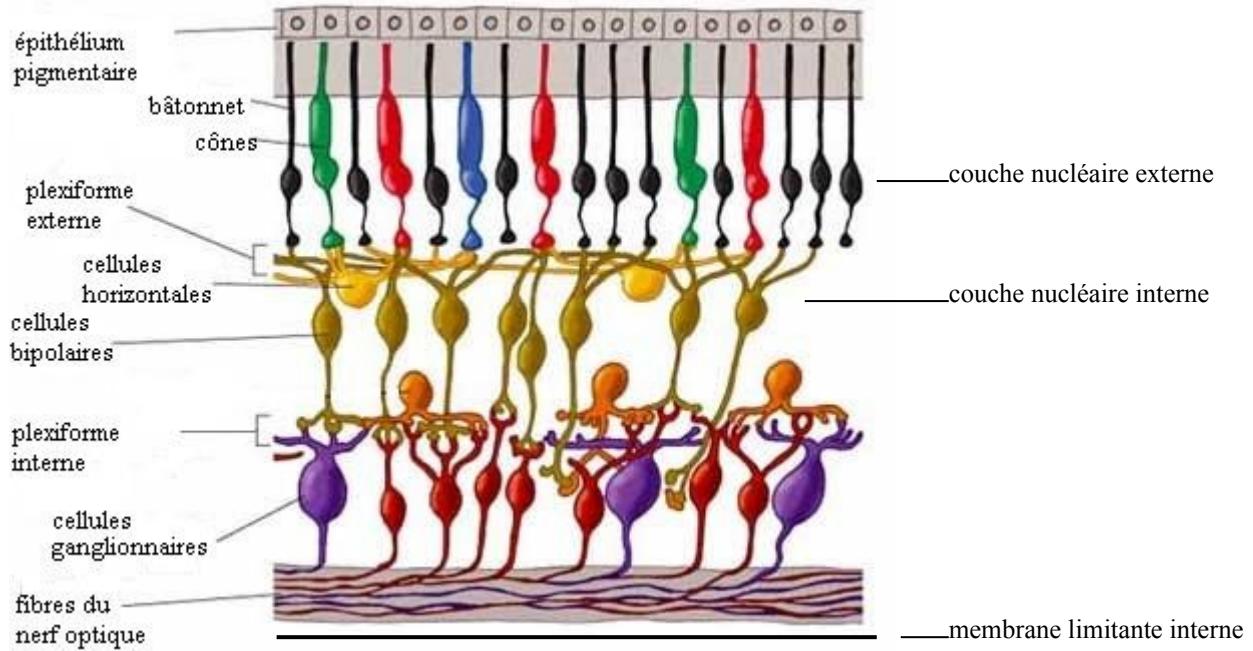
1.Généralités sur les maladies oculaires (pour revue : *Clerc 1997*)

Les maladies oculaires congénitales et héréditaires sont rapportées de façon moins fréquente chez le Chat que chez le Chien. Si les anomalies congénitales touchent tous les segments de l'œil, les maladies héréditaires monogéniques touchent essentiellement la rétine (*Glaze et al. 2005*).

La rétine tapisse la face interne du globe oculaire depuis le bord pupillaire de l'iris jusqu'à la papille. Elle comprend deux parties : l'une antérieure et aveugle, l'autre postérieure et visuelle. La rétine optique constitue la tunique nerveuse du globe oculaire. Elle est responsable de la transmission du signal nerveux aux fibres du nerf optique. Elle est composée de deux couches (FIGURE 30) :

- l'épithélium pigmentaire de la rétine : c'est une couche monocellulaire fortement adhérente à la choroïde. Il concourt à la nutrition des cônes et des bâtonnets en leur fournissant les métabolites essentiels. L'épithélium pigmentaire comprend deux parties : une partie non pigmentée dans la zone du tapis (ou tapis clair) et une partie pigmentée dans la zone sans tapis (appelée à tort tapis sombre). Le tapis est une structure choroïdienne, composée de cellules chargées en pigments colorés et située sous l'épithélium pigmentaire.
- La neurorétine : structure contenant plusieurs couches. En progressant vers l'intérieur du globe on trouve la couche des photorécepteurs (ou couche des cônes et des bâtonnets), la couche nucléaire externe (ou couche granuleuse externe), la couche plexiforme externe (ou couche réticulée externe), la couche nucléaire interne (ou couche granuleuse interne), la couche plexiforme interne (ou couche réticulée interne), la couche des cellules ganglionnaires, la couche des fibres formant le nerf optique et la membrane limitante interne. De façon simplifiée, les cônes, supports de la vision diurne, sont sensibles aux variations colorées et les bâtonnets, supports de la vision nocturne, sont sensibles aux variations de lumière et de forme. Dans la rétine du Chat on compte 204 millions de bâtonnets et 3 millions de cônes. Les bâtonnets sont beaucoup plus nombreux chez le Chat que chez l'Homme.

Figure 30: Coupe transversale schématique de rétine (d'après *Clerc 1997*).



Les atrophies progressives de la rétine (*Progressive Retinal Atrophy* ou PRA) forment un groupe large et hétérogène de maladies regroupant des dégénérescences héréditaires ou des dysplasies, causant la cécité de l'animal. Ces maladies ont été décrites dans plusieurs races : Abyssin, Siamois, Persan, Domestic Shorthair (*Narfström 1999*). L'Abyssin est l'une des races chez qui ces maladies ont été particulièrement bien caractérisées. Cette race peut être atteinte par deux principales affections :

- une dégénérescence des cônes et des bâtonnets d'apparition tardive (appelée rdAc pour *retinal dystrophy of Abyssinian cat*) caractérisée au point de vue moléculaire. Par abus de langage, cette maladie est aussi nommée atrophie progressive de la rétine de l'Abyssin (PRA).
- Une dysplasie rétinienne, dont le mécanisme moléculaire reste inconnu à l'heure actuelle (traitée dans la partie III).

2.L'atrophie progressive de la rétine (PRA)

Introduction

L'atrophie progressive de la rétine (*Progressive Retinal Atrophy* ou PRA) de l'Abyssin est une maladie dégénérative des cônes et des bâtonnets, transmise sur un mode autosomique récessif et d'apparition tardive (*Narfström 1983, Narfström 1985*). Elle est communément appelée rdAc pour *retinal dystrophy of Abyssinian cat*.

Clinique

Les premiers signes se retrouvent lors de l'examen du fond d'œil pratiqué entre l'âge d'un et deux ans : changement de la couleur du tapis ou de sa réflectivité, atténuation de la vascularisation. Ces symptômes s'aggravent jusqu'à l'atrophie progressive de la rétine à l'âge de 3-4 ans, âge où l'animal peut donc devenir aveugle (FIGURE 31). Cette maladie touche les Abyssins et a été particulièrement bien étudiée dans le nord de l'Europe.

Figure 31: Atrophie progressive de la rétine chez un Abyssin (*Narfström 1999*).



Photographie d'un fond d'œil d'un chat Abyssin de 5 ans atteint de rdAc. Notez l'atrophie complète de la rétine avec disparition des vaisseaux rétiniens.

Diagnostic

Les changements oculaires visibles lors de l'étude du fond de l'œil sont donc d'apparition tardive. C'est pourquoi l'électrorétinogramme (ERG) a été utilisé pour détecter plus précocement la maladie. Les changements dans la morphologie des photorécepteurs apparaissent au plus tôt vers 5 mois et des changements à l'ERG peuvent être détectés vers 8 mois (Narfström *et al.* 1988).

Des études ont également été menées afin de pouvoir déterminer le statut génotypique des animaux (porteur ou atteint) grâce à l'ERG, dans les stades précoce de la maladie (c'est-à-dire avant les changements morphologiques visibles lors de l'examen du fond d'œil). La représentation graphique des ondes observées lors de l'ERG a été utilisée pour comparer différents chats de statut inconnu et l'utilisation du ratio des deux ondes observées a permis de déterminer le statut de chaque animal vis à vis de la maladie (Hyman *et al.* 2005). Cette étude aura permis de déterminer le statut des Abyssin potentiellement porteurs ou atteints de rdAc avant l'avènement du test génétique.

Génétique moléculaire

La rdAc de l'Abyssin se transmet sur le mode autosomique récessif (Narfström 1983). La mutation causant cette maladie vient d'être découverte chez le Chat. Il s'agit d'une mutation d'un seul nucléotide (T→G) dans un intron du gène *CEP290* (*Centrosomal Protein 290 kDa*, gène codant pour une protéine centrosomique) qui entraîne un épissage anormal de l'ARNm, l'apparition d'un codon stop prématûre et la synthèse d'une protéine tronquée. La prévalence de la mutation est faible chez l'Abyssin (0,7% de Suède, 0,07% aux Etats-Unis) et totalement absente chez les races non apparentées à l'Abyssin (Menotti-Raymond *et al.* 2007).

Des mutations dans le même gène *CEP290* viennent d'être mises en cause dans deux maladies humaines touchant la rétine : le syndrome de Joubert (une dégénérescence rétinienne syndromique) et l'amaurose congénitale de Leber (une dystrophie rétinienne d'apparition précoce).

La rétinite pigmentaire (*retinosis pigmentosa*) humaine, homologue de la rdAc du Chat, constitue un groupe hétérogène de maladies génétiques entraînant une dégénérescence rétinienne et pour lequel on ne connaît pas de traitement (Menotti-Raymond *et al.* 2007).

Traitement

Il n'existe pas de traitement pour la rdAc.

La découverte d'un modèle animal de grande taille comme le Chat (en opposition avec de petits modèles animaux comme la Souris) offre des perspectives très intéressantes pour le développement de thérapies géniques ou conventionnelles pour les cécités d'origine rétinienne chez l'Homme, qui pourraient, dans l'avenir, bénéficier au Chat.

Test ADN

Un test ADN vient d'être mis au point pour détecter les Abyssins porteurs de la mutation (voir TABLEAU 3 en annexe).

III. LES MALADIES MONOGÉNIQUES NON CARACTÉRISÉES MOLÉCULAIREMENT

Rappelons que notre étude se limite à l'étude des maladies monogéniques, c'est-à-dire celles causées par un seul gène. Nous venons de décrire les maladies caractérisées moléculairement. Nous allons nous attacher à décrire maintenant les maladies dont le mécanisme moléculaire n'est pas encore connu, mais dont le mode de transmission a été élucidé. La liste de ces maladies a été établie à partir de la base de donnée OMIA (*Online Mendelian Inheritance in Animals* : <http://omia.angis.org.au>) et de diverses revues. Elle peut cependant ne pas être exhaustive, les données en matière de génétique féline évoluant rapidement ces dernières années et les cas rapportés uniques n'ayant pas été retenus pour cette étude. Enfin, il existe de nombreuses autres maladies génétiques félines, multifactorielles, où plusieurs gènes ainsi que des paramètres d'environnement sont en cause. Nous ne les traiterons pas dans ce manuscrit.

A. Les désordres lysosomiaux

L'ensemble des désordres lysosomiaux est présenté dans le TABLEAU 4 en annexe.

1. La glycogénose de type II

Très peu d'éléments ont été rapportés sur cette maladie de stockage lysosomiale due au déficit d'activité de l'enzyme α -glucosidase, dont le rôle est d'hydrolyser le glycogène en molécules de glucose. Comme dans beaucoup de maladies de stockage lysosomiales, les signes cliniques sont une croissance retardée, de l'incoordination motrice (ataxie) et une faiblesse musculaire. Comme pour les autres maladies de stockage lysosomiales, le mode de transmission serait autosomique récessif (Reuser 1993, Skelly and Franklin 2002). La maladie est l'homologue de la maladie de Pompe chez l'Homme et a été décrite chez le Domestic Shorthair (Sandstrom *et al.* 1969).

2. La maladie de Krabbe

Introduction

La maladie de Krabbe ou leucodystrophie à cellules globoïdes (GLD en anglais pour *Globoid cell LeucoDystrophy*) est une affection de transmission autosomique récessive, conséquence d'un déficit en galactosylcéramidase (ou β -galactocérebrosidase), enzyme lysosomiale intervenant dans le catabolisme d'un constituant lipidique majeur de la myéline : c'est donc une maladie de stockage lysosomiale. Elle a été décrite pour la première fois chez le Domestic Shorthair en 1970 (Johnson 1970) puis récemment chez le Domestic Longhair (Sigurdson *et al.* 2002) et Shorthair (Salvadori *et al.* 2005).

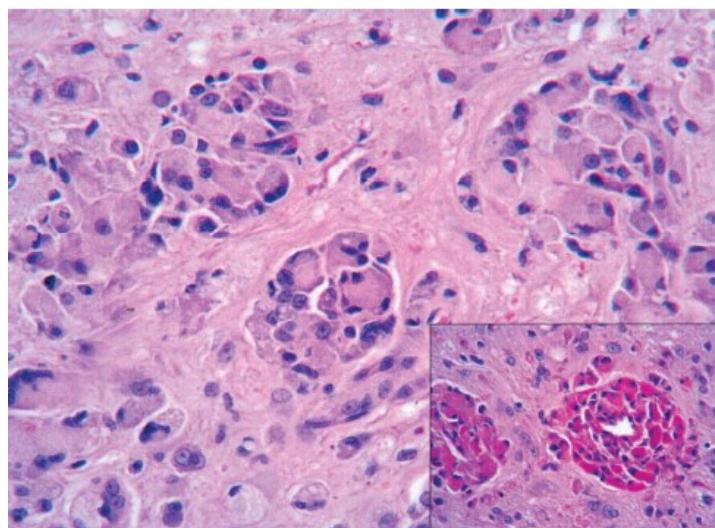
Clinique, anatomo-histo-pathologie et biochimie

Les signes cliniques observés signent une atteinte neuromusculaire. Ils apparaissent entre 4 et 6 semaines. Les deux chatons atteints décrits par Salvadori et collaborateurs ont d'abord présenté une paraplégie des membres postérieurs avec absence de nociception pour l'un et une dissymétrie des membres antérieurs avec tremblements intentionnels pour l'autre.

Les paramètres biochimiques et hématologiques étaient dans les normes pour les deux chatons.

Histologiquement on a constaté une atteinte du système nerveux central et périphérique caractérisée par une perte de myéline, d'oligodendrocytes, une gliose importante ainsi que l'accumulation périvasculaire de larges cellules d'origine monocytaire contenant des vacuoles cytoplasmiques (ou cellules globoïdes, FIGURE 32) (Sigurdson *et al.* 2002, Salvadori *et al.* 2005).

Figure 32: Cellules globoïdes (Salvadori *et al.* 2005).



Coupe histologique de substance blanche de cervelet de chat atteint de maladie de Krabbe. Coloration hématoxyline-éosine. Grossissement x400. En insert, coloration à l'acide périodique de Schiff. Notez la présence de grandes cellules globoïdes périvasculaires.

Les chatons ont été euthanasiés avant l'âge de 7 mois, tout comme le chaton décrit par Johnson en 1970. Le chaton malade décrit par Sigurdson et collaborateurs a vécu jusqu'à l'âge de 21 semaines et est décédé de détresse respiratoire, paralysé des membres postérieurs. L'espérance de vie semble donc très réduite.

Etude comparée

La maladie de Krabbe féline présente de nombreuses similitudes avec celle de l'Homme et d'autres espèces animales comme le Chien (Salvadori *et al.* 2005).

La maladie de Krabbe humaine (MIM 245200, OMIM : *Online Mendelian Inheritance in Man* <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/>) possède une fréquence l'ordre de 1/150 000 naissances en France (source : <http://www.vml-asso.org/>). Comme chez le Chat et le Chien, la maladie entraîne une démyélinisation du système nerveux central et périphérique. Elle débute dans une majorité de cas durant la première année de vie et est rapidement progressive. Cependant, un

début plus tardif, chez l'enfant, l'adolescent ou l'adulte, est possible, avec durée variable d'évolution. La forme infantile «classique» représente 85 à 90% des cas. Les symptômes initiaux sont une irritabilité croissante avec hypertension et hyperesthésie, et signes de neuropathie périphérique. Par la suite, des crises hypertoniques avec opisthotonus sont fréquentes, de même, des crises convulsives peuvent apparaître. A un stade plus évolué apparaissent cécité et surdité, puis état végétatif et enfin hypotonie. Dans les formes à début tardif, les premiers signes sont souvent des troubles de la marche (para-parésie spastique ou ataxie), une hémiplégie, une détérioration de la vision, avec ou sans neuropathie périphérique. La détérioration mentale est variable. Le gène de la galactosylcéramidase (*GALC*), situé en 14q31 sur le chromosome 14 humain, a été identifié (*Chen et al. 1993*). De nombreuses mutations ont été identifiées (*Xu et al. 2006*) mais deux mutations sont plus fréquentes (65% des allèles en France, source : <http://www.vml-asso.org/>). Le diagnostic de la maladie reste néanmoins enzymatique (activité de la galactosylcéramidase).

Chez le Chien, le gène portant la mutation a été identifié : il s'agit également du gène *GALC* (*Victoria et al. 1996*). La mutation est décrite chez le West Highland White Terrier, le Cairn Terrier (*Victoria et al. 1996, Wenger et al. 1999*) et chez le Setter Irlandais (*McGraw and Carmichael 2006*).

Traitements

Il n'existe aucun traitement pour cette maladie féline.

Le Chien et dans une moindre mesure le Chat (mutation non identifiée, pas de colonie constituée à notre connaissance) constituent des modèles de la maladie humaine, mais c'est la Souris (mutant *twatcher*) qui est actuellement utilisé pour les essais thérapeutiques (*Lin et al. 2007, Lee et al. 2005*). Il existe également un modèle de la maladie chez le singe Rhésus (*Luzi et al. 1997*).

3. Le syndrome Chediak-Higashi

Introduction

Le syndrome Chediak-Higashi est une maladie rencontrée dans plusieurs espèces : l'Homme, les bovins, le Vison, la Souris, un Orque et le Chat Persan (*Prieur and Collier 1978*). Il s'agit d'un désordre lysosomal caractérisé par de larges inclusions cytoplasmiques dans de nombreux types cellulaires, un albinisme oculo-cutané, un déficit du pool plaquettaire (tendance hémorragique), un déficit de la fonction leucocytaire avec sensibilité accrue aux infections (*Prieur and Collier 1978, Kramer et al. 1977*), bien que cette dernière ne soit pas clairement démontrée chez le Chat. Le caractère héréditaire de la maladie a été identifié chez l'Homme, la Souris, le Vison, les bovins et le Chat. Le mode de transmission est autosomique récessif (*Prieur and Collier 1978*).

Clinique et anatomo-histo-pathologie

Chez le Chat, la maladie est décrite dans la race Persan et se transmet sur le mode **autosomique récessif**. Les chatons atteints présentent une hypopigmentation, une tendance hémorragique, une cataracte bilatérale dès l'âge de 3 mois, sans sensibilité accrue aux infections semblait-il (*Kramer et al. 1977, Prieur and Collier 1981*). Des nystragmus spontanés, horizontaux à rotatoires ont été observés chez certains chatons atteints.

Les chatons atteints présentaient une photophobie en lumière forte. Tous les iris des Persans atteints par ce syndrome étaient d'un vert-jaune pâle tandis que les iris des Persans indemnes étaient d'un ton cuivré, or ou jaune brillant. L'examen du fond d'œil des chats

malades, quand il a été permis par un cristallin transparent, a révélé un fundus hypopigmenté. La distinction entre les zones avec tapis et sans tapis n'était pas évidente. Toutes les régions apparaissaient rouge-gris avec des vaisseaux choroïdaux sous-jacents partiellement visibles. L'anneau de pigment que l'on trouve habituellement autour du nerf optique était diminué. La réflexion lumineuse du fond d'œil de tous les chats atteints était rouge. L'examen de l'épithélium rétinien pigmenté révèle de nombreuses anomalies.

L'examen microscopique des poils des Persans sains, sans colorants, a révélé de nombreux petits granules de mélanine sombres dispersés dans la périphérie des hampes pileuses. Chez les chats malades, on a retrouvé des regroupements larges, allongés et irréguliers de mélanine jusqu'à 10 micromètres de longueur.

La présence de nombreux gros granules éosinophiles a été observée dans les granulocytes neutrophiles du sang périphérique et la moelle. Les granules des granulocytes éosinophiles et basophiles étaient également augmentés en taille par rapport à ceux des chats indemnes. Ces granules étaient, pour la plupart, de lysosomes (Kramer 1977, Prieur and Collier 1978, Collier et al. 1984).

Etude comparée

Chez la Souris, dont le syndrome correspond à la couleur de pelage beige, la mutation se situe sur un gène régulant le fonctionnement lysosomial, appelé *CHS1* ou gène *beige* (Perou et al. 1996). Des grains de mélanine anormaux entraînent des muqueuses pâles et un iris peu colorés. Le diagnostic de certitude peut être fondé sur la présence de gros granules de mélanine à l'intérieur du poil ainsi que la présence de granules dans les granulocytes neutrophiles d'un frottis sanguin.

Chez l'Homme, la différence majeure avec les modèles animaux de la maladie, est l'évolution rapide de la maladie et la pléiotropie des effets de la mutation du gène *CHS1*. Avant l'apparition de traitements efficaces les patients présentaient de désordres immunitaires sévères et d'anomalies neurologiques conduisant au décès dans l'enfance (Prieur and Collier 1978). Le gène *beige* (appelé *CHS1* pour Chediak-Higashi Syndrome 1 ou *LYST* pour Lysosomal Trafficking regulator) et ses mutations délétères ont été identifiés en 1996 chez l'Homme (Nagle et al. 1996).

Traitements

Il n'existe pas de traitement médicamenteux pour cette maladie chez le Chat.

En plus de la Souris, le Chat du fait de ses nombreuses similitudes avec l'Homme concernant ce syndrome, sert de modèle d'étude pour la maladie. Des essais de transplantations de moelle osseuse (Colgan et al. 1991) ou de transfusion de plaquettes (Cowles et al. 1992) ont été effectués chez le Chat avec des résultats encourageants. Ces essais ont permis le développement de traitements adaptés à la maladie humaine. La transplantation de moelle permet de corriger les désordres hématologiques et immunologiques mais ne permet hélas pas de corriger les symptômes neurologiques (Kaplan et al 2008).

4.Les céroïde-lipofuscinoses (NCL)

Introduction

Les céroides-lipofuscinoses neuronales (*Neuronal Ceroid Lipofuscinosis* ou NCL) forment un groupe hétérogène de maladies monogéniques transmises essentiellement sur le mode autosomique récessif. Se sont des maladies neurodégénératives d'apparition progressive caractérisée par l'accumulation de lipopigments autofluorescents (*Haltia 2006*). Il existe un grand nombre de NCL décrites chez l'Homme et le Chien et dans d'autres espèces (ovins, bovins, caprins, équidés, primates) et toutes ne peuvent pas être qualifiées de maladies de stockage lysosomiales car certains des nombreux gènes impliqués dans ces NCL ne codent pas pour des protéines lysosomiales (*Kyttala et al 2006*).

Plusieurs NCL ont été décrites chez le Chien et les gènes et mutations causales ont été identifiés chez le Teckel (*Awano et al. 2006a*), le Setter Irlandais (*Katz et al. 2005*), le Bulldog Américain (*Awano et al. 2006b*) et le Border Collie (*Melville et al. 2005*). Chez le Chat, les NCL ont été décrites chez le chat Domestic Shorthair (*Nakayama et al. 1993, Bildfell et al. 1995, Weissenbock et al. 1997*) et le Siamois (*Green and Little 1974*).

Ces maladies sont caractérisées par l'accumulation cytoplasmique d'un pigment autofluorescent mis en évidence par microscopie électronique et marquage, et identifié comme une céroïde-lipofuscine. Cette accumulation se retrouve dans les neurones du SNC et les neurones périphériques, accompagnée d'une microgliose et d'une astrocytose. On constate fréquemment une disparition (abiotrophie) de certains types cellulaires (cellules de Purkinje en particulier) (*Green et al. 1974, Nakayama et al. 1993, Bildfell et al. 1995*). Les signes cliniques sont variés : cécité (atrophie rétinienne), crises convulsives, ataxie et signent tous des désordres neurologiques. L'âge à l'apparition des symptômes peut être très variable, de même que l'évolution clinique (*Haltia 2006*).

Clinique et anatomo-histo-pathologie

Les chats malades ont présenté des symptômes entre l'âge 7 et 22 mois. Chez tous, la maladie a évolué en quelques mois. Les combinaisons de signes cliniques différaient selon les cas. Il a ainsi été rapporté des anomalies de la démarche, des crises convulsives ainsi qu'une hyperesthésie, des myoclonies, et des tremblements. Certains auteurs ont rapporté une vision réduite (*Weissenbock et al. 1997*) voire une cécité totale (*Bildfell et al. 1995*).

L'étude nécropsique a révélé fréquemment une atrophie du cerveau. Les caractéristiques histologiques étaient communes aux différents cas : perte neuronale, gliose et présence d'inclusions cytoplasmiques granulaires dans les neurones. Ce sont les propriétés histochimiques de coloration et d'autofluorescence (l'illumination des coupes par la lumière ultra-violette produit une autofluorescence jaune) de ces inclusions qui ont permis le diagnostic de NCL.

Chez le Chat, le mode de transmission autosomique récessif n'a pas été formellement prouvé.

Traitements

Il n'existe aucun traitement pour les NCL du Chat.

Des essais thérapeutiques sont menés chez l'Homme, transplantations de moelle essentiellement (*Yuza et al. 2005*). Le Chat ne constitue pas, à l'heure actuelle un modèle de choix pour l'étude des NCL, les connaissances en termes de pathologie moléculaire étant bien plus avancées chez le Chien et la Souris. Ce sont ces deux espèces qui constituent ainsi des modèles de choix pour les essais thérapeutiques, en particulier de thérapie génique (*Koppang 1992, Passini et al 2006*).

5.La maladie de Niemann-Pick type A

Introduction

La maladie de Niemann-Pick type A est une maladie de stockage lysosomiale provoquée par un déficit en enzyme sphingomyélinase acide (ASM). Les sphingomyélines s'accumulent dans les lysosomes et on constate un métabolisme aberrant du cholestérol. Ceci conduit à un dysfonctionnement de différents types cellulaires dans différents organes, dont le SNC (MIM 257200).

Clinique, anatomo-histo-pathologie et biochimie

Cette maladie a été rapportée chez des chats Siamois (*Wenger et al. 1980, Snyder et al. 1982*).

Wenger et collaborateurs ont examiné 3 chats Siamois de 3 portées non apparentées et ont décrit un modèle de la maladie de Niemann-Pick de type A chez ces Siamois.

Les chatons atteints ont présenté des symptômes neurologiques vers l'âge de 4 à 5 mois : tremblements, ataxie, faiblesse des postérieurs. Ils manquaient également d'appétit et d'intérêt pour leur environnement. Quand la maladie a évolué, il a été observé une dépression, une cécité apparente, de l'anorexie et des secousses continues de la tête.

Un examen des tissus par microscopie optique révèle une vacuolisation cytoplasmique des neurones, des hépatocytes et des cellules du système réticuloendothélial.

L'analyse qualitative par une chromatographie en couche fine des phospholipides du foie a révélé un excès de sphingomyéline et de cholestérol et une accumulation de gangliosides GM2 et GM3 dans le cerveau.

On n'a retrouvé aucune activité détectable de la sphingomyélinase acide dans le foie, les lymphocytes et le cerveau des chatons malades.

Les chatons atteints meurent généralement avant d'avoir atteint l'âge de 1 an.

Les bases génétiques de la maladie chez le chat n'ont pas encore été clairement établies. Cependant, l'activité de la sphingomyélinase à peu près égaux à la moitié de la normale chez les frères et sœurs phénotypiquement normaux des chatons atteints suggèrent fortement que cette sphingolipidose féline puisse avoir un mode de transmission autosomique récessif.

Traitement

Il n'existe pas de traitement pour cette maladie et des essais thérapeutiques sont menés chez la Souris (thérapie génique) pour espérer soigner l'Homme (*Dodge et al. 2005, Passini et al. 2007*).

B.Troubles sanguins

1.L'hémophilie A

Introduction

L'hémophilie A (déficit en facteur VIII), appelée hémophilie classique, est la plus répandue des coagulopathies sévères chez le Chat, ainsi que chez l'Homme et le Chien. Toute comme l'hémophilie B déjà décrite, c'est une maladie récessive liée au chromosome X (*Littlewood et al. 1989*). On trouve donc des mâles porteurs du gène délétère, cliniquement atteints, et des femelles hétérozygotes, porteuses asymptomatiques. On peut rencontrer des femelles homozygotes atteintes issues des croisements entre mâles atteints et femelles porteuses.

Clinique et hématologie

La sévérité de la maladie est corrélée à la taille de l'animal et au degré d'activité du facteur VIII dans le sang (*Johnstone et al. 1987*). Contrairement au Chien, chez lequel on rencontre des saignements spontanés (hématomes, hémarthrose), ces derniers sont plus rares chez le Chat, qui présente surtout des saignements post-traumatiques (en particulier suite à des injections intramusculaires ou même des vaccinations avec des vaccins vivants) ou post-

chirurgicaux (découverte lors d'une castration). Les cas rapportés sont des chats Domestic Shorthair.

Les analyses sanguines révèlent en général un déficit en facteur VIII et un temps de céphaline activée augmenté. Le facteur VIII circule lié au facteur de Von Willebrand de façon non covalente. Lors d'hémophilie classique, le facteur VIII est donc diminué en quantité dans le plasma et le facteur de Von Willebrand est observé en quantité normale ou augmentée.

Traitemen

Bien que du sang total soit fréquemment administré en première intention dans une situation d'urgence, une transfusion de plasma frais représente une thérapie bien plus adéquate. En effet, il apporte une quantité plus importante de facteur VIII par unité de volume que du sang et évite une sensibilisation des globules rouges (*Johnstone et al. 1987*). Pour le reste des traitements symptomatiques, se référer à ce qui a été indiqué pour l'hémophilie B en partie II.

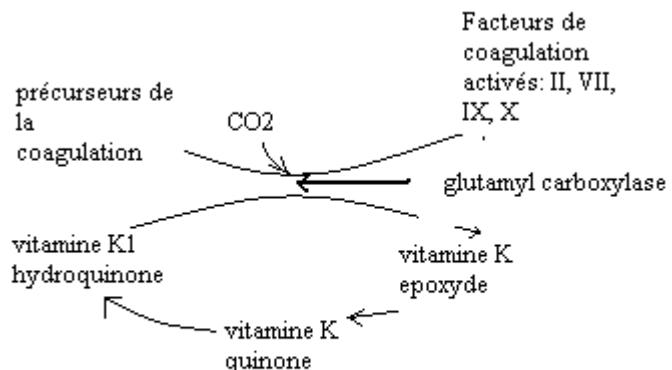
2.Le déficit en facteur XII

Le mode de transmission du déficit en facteur XII (facteur de Hageman), a été identifié grâce à l'étude du pedigree de quelques colonies de chats Domestic Shorthair atteints. Il est autosomique récessif, comme celui du déficit humain (*Kier et al. 1980*). Les individus hétérozygotes pour la mutation présentent une activité plasmatique du facteur XII d'environ 50% tandis que celle des individus homozygotes est d'environ 2%. Les chats homozygotes présentent en général un temps de céphaline activée augmenté avec un temps de saignement, un temps de prothrombine et une numération plaquettaire normaux. Ils ne présentent pas de symptômes cliniques et ce caractère reste extrêmement rare (*Green et al 1977, Kier et al. 1980*) et sûrement sous diagnostiquée compte tenu de l'absence de symptômes. Des cas de déficits combinés (facteur IX et XII notamment) ont parfois été observés (*Dillon et al 1988*).

3.Le déficit en facteurs de coagulation dépendants de la vitamine K

Des troubles complexes de la coagulation ont été rapportés chez le chat Devon Rex (*Littlewood et al. 1995, Maddison et al. 1990*). De façon similaire à ce que l'on observe dans la plupart des coagulopathies, les chats ont été présentés en consultation pour des saignements post-chirurgicaux (castration). L'exploration de la coagulation a mis en évidence un temps de prothrombine et de thromboplastine partielle augmentés. Ceci mettait en évidence un déficit dans la voie commune de coagulation ou un déficit multifactoriel. Des investigations plus poussées ont démontré des taux de facteurs II, VII, IX et X (facteurs dépendants de la vitamine K) diminués. Des études biochimiques (plasma, biopsies hépatiques) ont montré une activité enzymatique de la γ -glutamyl transférase diminuée. Cette enzyme hépatique permet la conversion des précurseurs de la coagulation en facteurs de coagulation activés dans le foie et est liée à l'oxydation de la vitamine K hydroquinone en vitamine K époxyde (FIGURE 33).

Figure 33: Schéma simplifié du métabolisme hépatique de la vitamine K



Les épisodes hémorragiques sont contrôlés grâce à une transfusion de plasma frais, moins risquée et plus efficace qu'une transfusion de sang total. L'administration de vitamine K1 doit être commencée le plus rapidement possible après les prélèvements sanguins, par une première injection intraveineuse, puis *per os*.

Un mode de transmission autosomique récessif est suggéré mais reste à vérifier (Littlewood *et al.* 1995).

4. Les porphyries

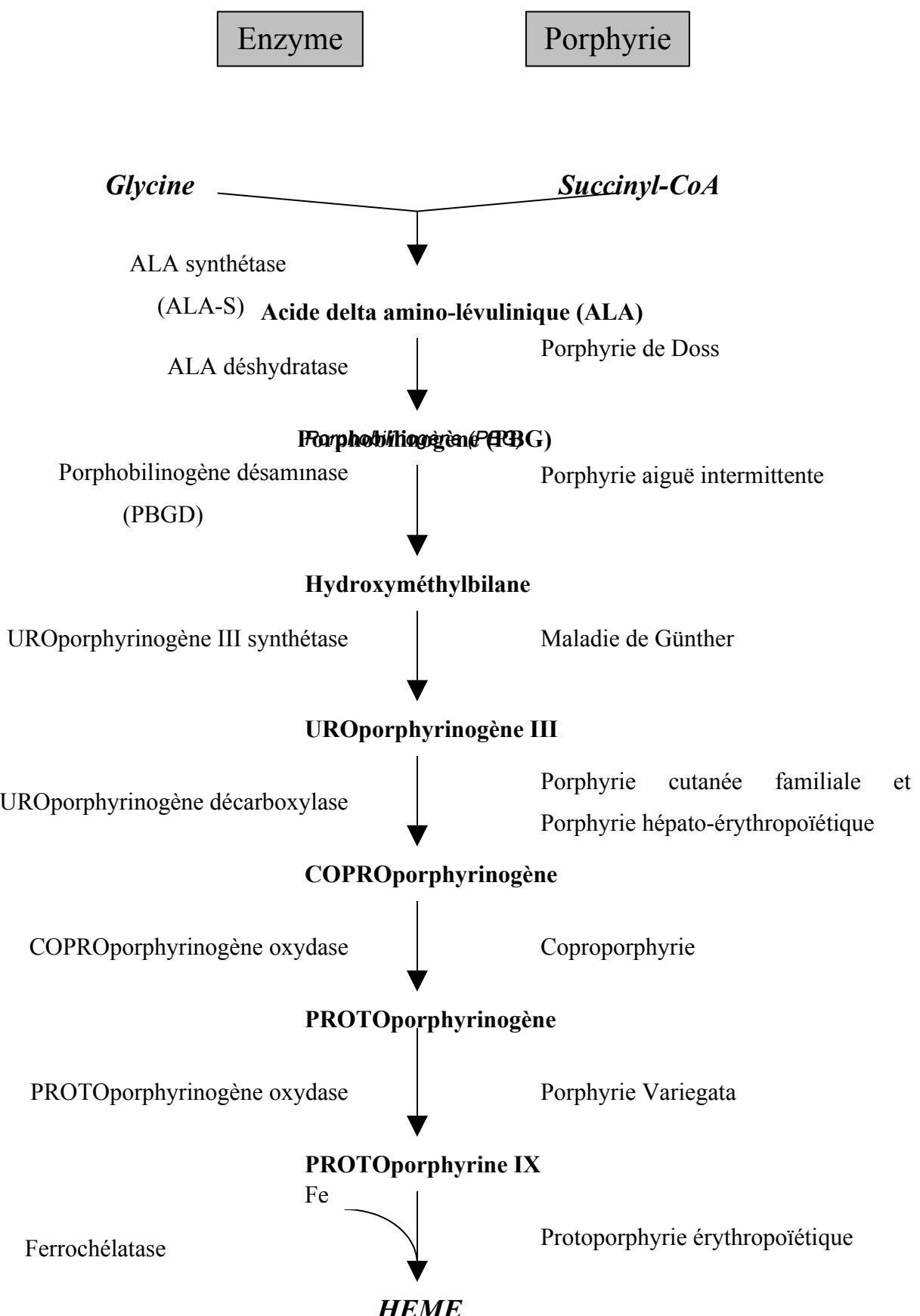
Introduction

Les porphyries sont des maladies métaboliques de l'Homme (Sassa 2006) et des animaux (nombreuses espèces concernées, Abitbol 2003), caractérisées par l'accumulation dans l'organisme de porphyrines ou de leurs précurseurs. Les porphyrines sont des composants organiques caractérisées par quatre noyaux pyrroïls connectés en une structure circulaire. Combinées à du fer, la porphyrine appelée protoporphyrine IX forme l'hème. L'hème participe à la formation de l'hémoglobine, des cytochromes, des catalases et des peroxydases. La synthèse des porphyrines se fait en six étapes, depuis l'acide aminolevulinique (ALA) jusqu'à la protoporphyrine IX. Chaque étape est catalysée par une enzyme. Chaque porphyrine est caractérisée par un déficit en une des enzymes et donc par l'accumulation de précurseurs (ALA, porphobilinogène PBG) ou de porphyrines (FIGURE 34). Les porphyries peuvent se classer en porphyrie hépatiques ou érythropoïétiques suivant le lieu où le déficit s'exprime, avec la possibilité de formes mixtes.

Lorsque les porphyrines sont produites et non utilisées, du fait d'un déficit enzymatique, on peut retrouver une photosensibilité et des dermatites par accumulation de porphyrines photoréactives, dans la peau. Les autres signes cliniques majeurs peuvent être une anémie hémolytique (si le taux en porphyrines dans les érythrocytes est élevé) et une coloration rouge des urines, des dents et des os accompagnés d'un dysfonctionnement hépatique sévère causé par l'accumulation de prophyrines dans le foie.

Si les précurseurs porphyriques (ALA, PBG) sont produits en excès sans réelle augmentation des porphyrines, les urines ne sont pas colorées et l'on n'observe pas de photosensibilisation, de dermatite ou d'anémie hémolytique. Les signes cliniques sont plutôt une douleur abdominale et des signes neuroviscéraux ou circulatoires (Sassa 2006).

Figure 34: Enzymes de la voie de biosynthèse de l'hème et porphyries humaines. D'après Sassa 2006.



Clinique, anatomo-histo-pathologie et biochimie

Deux syndromes, apparemment distincts, de porphyrie érythropoïétique congénitale ont été décrits chez le Chat. Le premier cas, décrit en 1964 (*Tobias et al. 1964*), était un chaton Domestic Shorthair, de trois mois et demi, présentant une coloration brun pâle des dents de lait puis des dents définitives et une coloration sanguine des urines. Sous lampe ultraviolette les dents ont présenté une fluorescence rouge. L'analyse des urines a révélé de grandes quantités d'uroporphyrine, de porphobilinogène et de coproporphyrine. Un des trois frères de portée de ce chaton présentait le même tableau clinique. Aucun des deux, maintenus en permanence à l'intérieur, ne présentait de photosensibilité.

En croisant la mère des chatons, également atteinte, avec quatre chats sains non apparentés, il a été possible de construire un pedigree destiné à déterminer le mode de transmission de la maladie. L'observation de chatons atteints dans la descendance a conduit à l'hypothèse d'une transmission autosomique dominante alors qu'elle est autosomique récessive chez l'Homme. En effet, compte tenu de la rareté la maladie dans l'espèce féline il était peu probable que les quatre chats sains, non apparentés à la malade et utilisés pour les croisements aient été hétérozygotes pour l'allèle délétère de la maladie (*Glenn et al 1968*).

Le second cas, très différent du premier d'un point de vue clinique, a été décrit dans une famille de Siamois (*Giddens et al. 1975*). Cette famille consistait en une femelle atteinte, accouplée à son frère indemne, ayant donné naissance à une portée de 5 individus : deux chatons morts à la naissance de statut inconnu et trois mâles dont deux atteints. Les animaux atteints présentaient une coloration brun-rouge de l'urine, des os et des dents. Cependant, contrairement au cas décrit par Tobias chez le Domestic Shorthair, ces Siamois présentaient un état léthargique avec une anémie macrocytaire et hypochrome associée à une anisocytose, à une poïkilocytose et à la présence d'hématies nucléées.

Ils présentaient également une atteinte rénale sévère avec une hypercellularité mésengiale, des lésions ischémiques des tubules et une urémie.

Les quantités d'uroporphyrine I et de coproporphyrine I excrétées dans les urines et les fèces étaient beaucoup plus élevées que chez le chat européen et les animaux présentaient une hépatomégalie et une splénomégalie. Tous les tissus examinés (rein, foie, rate, poumon, cœur, pancréas, intestin, testicule...) présentaient une accumulation anormale plus ou moins sévère de porphyrines.

Notons que si les porphyries peuvent être héréditaires, elles peuvent être également acquises. Les exemples les plus fréquents sont l'intoxication par le plomb, dont la quantité peut être mesurée dans le sang pour aider au diagnostic différentiel, ou par la griséofulvine (antifongique).

C.Les affections neuromusculaires et neurologiques

1.La myopathie du Rex Devon (spasticité)

Introduction

Cette myopathie, à tort nommée « spasticité », est rapportée depuis 1974 chez le chat Rex Devon et se caractérise par une faiblesse musculaire généralisée (*Carville 1995*).

Clinique, anatomo-histo-pathologie et biochimie

Le signe clinique le plus constant et le plus évident est la ventroflexion passive de la tête et du cou. D'autres signes sont rapportés : protrusion des deux omoplates, démarche anormale avec des membres antérieurs montés très haut, difficulté de préhension des aliments (le décès par étouffement est fréquent chez ces animaux) (FIGURE 35). Tous ces signes sont exacerbés lors d'un effort intense ou lors d'un stress (*Malik et al. 1993*).

Figure 35: Chaton Rex Devon atteint de myopathie. (*Gaschen et al. 2004*)



Noter la protrusion des omoplates et la ventroflexion de la nuque.

Le diagnostic peut être établi grâce à des biopsies musculaires au cours desquelles on retrouve des signes évocateurs de dystrophie musculaire : variation dans le diamètre des fibres, foyers de nécrose et de régénération, fibrose, centralisation des noyaux. Aucune élévation de la CK plasmatique n'a été observée chez les chats malades (*Malik et al. 1993*).

L'âge d'apparition des signes cliniques se situe entre la naissance et 4 mois. La maladie est héritée sur un mode autosomique récessif (*Robinson 1992*). Compte tenu du fort métissage de la race Sphynx avec la race Rex Devon à ses débuts, la maladie est maintenant observée chez le chat de race Sphynx (données personnelles Laboratoire de Neurobiologie et Consultation de Génétique de l'ENVA, FIGURE 36).

Figure 36: Femelle Sphynx de 4 mois atteinte de myopathie congénitale. Photo copyright S. Blot ®.



Notez la flexion excessive de la nuque et la protrusion des omoplates témoins d'une hypotonie des muscles dorsaux du cou et de la ceinture thoracique.

Il n'existe pas de traitement et l'évolution clinique est variable d'un individu à l'autre (quelques mois à plusieurs années) le risque majeur étant le décès du chat suite à un étouffement par les aliments, dû à un dysfonctionnement des muscles du larynx (Malik *et al.* 1993).

2. La myotonie congénitale

Introduction

La myotonie congénitale est une affection se manifestant par une difficulté à la décontraction musculaire en relation avec un état d'hyperexcitabilité de la membrane de la fibre musculaire. Elle se traduit par une rigidité musculaire et des spasmes. Elle est décrite chez l'Homme chez qui elle peut se transmettre de manière autosomique dominante ou récessive. Des mutations du gène *CLC-1* (*chloride channel-1*), codant pour un canal chlore musculaire, ont été identifiées chez l'Homme (Koch *et al.* 1992).

Clinique, anatomo-histo-pathologie et biochimie

Chez le Domestic Shorthair, la maladie se traduit par une démarche raide et une hypertrophie de certains muscles. La raideur est augmentée au réveil et par temps froid. Lorsque les chatons sont effrayés ils peuvent tomber latéralement, les membres rigides en extension. Des spasmes des paupières et des muscles faciaux ont également été observés lorsque l'on effraye les chats (FIGURE 37). L'électromyogramme est anormal, le taux de CK est normal, les analyses histologiques des coupes musculaires ont révélé des variations dans le diamètre des fibres, une centralisation nucléaire et une prolifération des noyaux sarcolemmaux (Hickford *et al.* 1998, Toll *et al.* 1998). L'origine moléculaire de la maladie n'a pas été explorée chez le Chat. Les animaux atteints décrits par Hickford et collaborateurs étaient tous apparentés et un mode de transmission autosomique récessif a été suggéré.

Figure 37: Chat atteint de myotonie congénitale (Gaschen et al. 2004).



Notez la contraction de la babine droite et la fermeture de l'œil droit qui restent figés suite à une frayeur de l'animal.

La maladie ne nécessite pas de traitement particulier et les chats atteints ont une espérance de vie normale, dans de bonnes conditions (Gaschen et al. 2004).

3.La polyneuropathie du Birman

Une dégénérescence des neurones et des axones, centrale et périphérique, a été rapportée chez des chatons Birmans âgés de 8 à 10 semaines. Il a été observé une hypermétrie, de l'ataxie, une faiblesse des membres postérieurs associée à une plantigradie et un déficit proprioceptif. Des potentiels de fibrillations ont été mis en évidence lors de l'EMG, confirmant l'existence d'une neuropathie motrice périphérique (Moreau et al. 1991).

L'analyse histologique des tissus nerveux et musculaires des animaux ont révélé une démyélinisation et une dégénérescence des neurones périphériques, de la moelle épinière et du cervelet.

Les trois chatons atteints examinés provenaient de l'accouplement de deux Birman indemnes. Ces mêmes reproducteurs avaient déjà produit une portée avec un chaton atteint auparavant. Un mode de transmission autosomique récessif a donc été suggéré (Moreau et al. 1991).

4.La dégénérescence cérébelleuse

Introduction

La dégénérescence cérébelleuse (ou abiotrophie cérébelleuse) se caractérise par une dégénérescence spontanée et rapide d'une ou plusieurs populations de neurones du cervelet.

Elle peut donc revêtir des entités nosologiques très différentes et avoir des origines moléculaires très diverses. Elle a été décrite dans plusieurs espèces d'animaux domestiques, en particulier chez le Chien. Chez le Chat, elle reste une entité rare.

Clinique et anatomo-histo-pathologie

Les chatons naissent sans signes cliniques. Les symptômes peuvent se déclarer au bout de quelques jours à quelques semaines. La forme précoce est la plus fréquemment rencontrée. Les signes cliniques sont ceux d'une atteinte du cervelet, soit principalement une ataxie.

Des croisements expérimentaux entre chats Domestic Shorthair atteints ont permis de mettre en évidence un mode de transmission autosomique récessif (*Inada et al. 1996*).

L'imagerie médicale (IRM) montre un cervelet atrophié et l'examen histologique révèle une disparition des cellules de Purkinje (*Inada et al. 1996, Willoughby et al. 2002*). De très rares cas de dégénérescence cérébelleuse ont été décrits chez des chats adultes : chez un Siamois jeune adulte (*Shamir et al. 1999*) ou chez un Persan adulte (*Negrin et al. 2006*).

Diagnostic

Lorsqu'une atteinte cérébelleuse est diagnostiquée chez un jeune chat, la dégénérescence d'origine héréditaire doit être prise en compte dans le diagnostic différentiel (typhus, maladie de stockage lysosomiale, etc.), en particulier lorsque plusieurs chats de la portée sont atteints.

5. Le méningoencéphalocoele du Burmese

Un rare syndrome associant un méningoencéphalocoele et des anomalies crânio-faciales (FIGURE 38) a été décrit chez des chatons Burmese issus de mariages entre chats connus pour transmettre cette anomalie (*Zook et al. 1983*). L'analyse statistique des proportions de chatons atteints et sains, dans les portées, était concordante avec l'action d'un allèle délétère autosomique récessif (nommé *mc*) (*Sponenberg et Graf-Webster 1986*).

Figure 38: Chaton Burmese atteint de méningo-encéphalocoele associé à des anomalies crânio-faciales (*Zook et al. 1983*).



D.Les maladies cutanées

1.Le syndrome d'Elhers-Danlos

Introduction

Le syndrome d'Elhers-Danlos ou asthénie cutanée regroupe un ensemble complexe de maladies des tissus conjonctifs. A l'origine de la maladie on observe un collagène anormal dans la peau. Chez l'Homme, la maladie se traduit par une fragilité excessive et/ou une hyperlaxité de la peau, une hyperlaxité ligamentaire associée ou non une fragilité vasculaire. Ainsi, selon les symptômes présentés par les patients et les tissus touchés on distingue une dizaine de types différents de syndrome d'Elhers-Danlos (*Byers 1994*). La maladie est, entre autres, décrite chez le Chat, le Chien et le Vison (*Hegreberg et al. 1975*).

Etiologie moléculaire

Plusieurs gènes codent pour les peptides formant le procollagène et pour les enzymes participant à la maturation du procollagène. Une mutation dans l'un de ces gènes peut entraîner un syndrome d'Elhers-Danlos (*Plotnick et al. 1992, Germain 2007*). La maladie a été rapportée chez des Domestic Shorthair, des chats Persan et Himalayen (Persan *colorpoint*). Des déficiences particulières ont été décrites chez des chats Domestic Shorthair comme le déficit en N-protéase du procollagène I (syndrome d'Elhers-Danlos de type VII) (*Counts et al. 1980, Holbrooks et al. 1980*). Les différentes mutations de ces gènes codant directement pour les peptides de structure du collagène ou des gènes codant pour les enzymes agissant sur le procollagène se transmettent de manière autosomique dominante, récessive ou encore liée à l'X (*Germain 2007*).

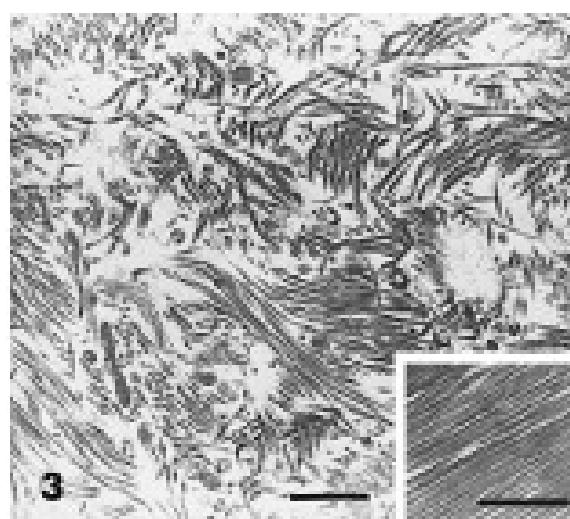
Chez le Chat, le mode de transmission, monogénique, n'a pas été élucidé.

Clinique, anatomo-histo-pathologie et diagnostic

Les animaux atteints naissent avec une peau extrêmement fragile, laxe et hyperextensible, présentant des lacerations causées par des égratignures légères (*Plotnick et al. 1992*).

Le diagnostic du syndrome est établi suite à l'observation des signes cliniques et à l'examen, au microscope, de biopsie de peau. Sur ces biopsies on observe du tissu conjonctif en quantité moindre et des fibres de collagène raccourcies et fragmentées. On note que les fibres d'un même groupe sont désorientées avec des diamètres qui varient (*Sequeira et al. 1999*) (FIGURE 39).

Figure 39 : Peau provenant de la région de la tubérosité iliaque d'un chat atteint d'asthénie cutanée. (Sequeira et al. 1999).



*Les groupes de fibres de collagène sont dispersées mais conservent une striation transverse. En bas à droite : chat normal. Noter la disposition parallèle des fibres.
Marque = 1μm.*

Traitement

Les chats atteints peuvent avoir une qualité de vie satisfaisante dans un environnement où le risque de traumatisme est minimal (en intérieur, sans autre animaux). Certains chats atteints doivent subir une onychectomie afin d'éviter des mutilations importantes lorsque l'animal se gratte (*Plotnick et al. 1992*).

2.L'*epitheliogenesis imperfecta*

Introduction

L'epitheliogenesis imperfecta est une maladie caractérisée par l'absence de toutes les couches de l'épiderme et l'absence d'épithélium squameux des membranes muqueuses (*Wright 1986*). Cette maladie a été plusieurs fois rapportée chez des veaux, des porcelets, plus rarement chez des poulains et des agneaux et enfin, de façon extrêmement rare, chez des chatons.

Clinique et anatomo-histo-pathologie

A ce jour, le diagnostic n'a été posé que pour une portée de chatons Siamois (*Munday 1970*). Chez ces animaux, ont été retrouvés des ulcères linéaires sur la langue.

Lors de l'analyse des coupes histologiques, on a observé un épithélium aminci voire absent, laissant le derme et les sous muqueuses exposés.

Chez les grands animaux (poulains, agneaux), de larges zones du corps se retrouvent sans épiderme, les sabots sont absents, la langue et le palais présentent de nombreuses zones ulcérées. Les fœtus avec des lésions très étendues avortent, ceux qui sont viables à la naissance meurent rapidement de septicémie ou de déshydratation par perte de sérum au niveau des zones sans épithélium. Chez les chevaux, les porcelets et les veaux, la maladie est transmise sur un mode autosomique récessif. Le mode de transmission, bien qu'il semble monogénique, n'a pas été clairement déterminé chez le Chat (*Wright 1986*).

3.La séborrhée faciale du Persan

Les premiers cas de séborrhée faciale du Chat décrits l'ont été chez des chats Persan du Royaume-Uni. Les lésions étaient situées sur la tête et la face.

De façon générale, ces lésions commençaient par des dépôts noirâtres autour des yeux, de la bouche et du menton. Ensuite, une inflammation s'installait, entraînant l'extension des lésions sur toute la face. Le prurit a augmenté et en fin d'évolution on a observé des lésions d'alopécie et des croûtes. La présence de germes et de levures était parfois observée.

Un mode de transmission autosomique récessif fut suspecté (*Bond 2000, Gough and Thomas 2004*).

E.Autres maladies

1.La dysplasie des cônes et des bâtonnets

Introduction

Rappelons que cette maladie fait partie d'une des deux maladies rétiniennes citées précédemment (partie II) et observées chez l'Abyssin.

Cette maladie touche les cônes et les bâtonnets mais de façon plus précoce que la rdAc et est transmise sur le mode autosomique dominant (*Barnett et al. 1985, Barnett et al. 1987*). Elle est appelée dysplasie des cônes et des bâtonnets ou Rdy (*Rod-cone dysplasia*).

Clinique et diagnostic

Le premier signe de la maladie fut une dilatation marquée des pupilles qui survint vers l'âge de 2-3 semaines. Les réflexes pupillaires étaient diminués mais persistaient jusqu'à tard dans la maladie. Vers l'âge de 4-5 semaines les chatons Rdy développaient un nystagmus intermittent de direction variable qui diminuerait par la suite.

A 2 mois, on a observé des altérations du fond d'œil : celui-ci manquait d'éclat et l'on perdait les détails du tapis ; le tapis devint ensuite hyper réfléchissant. Une atténuation progressive des vaisseaux produisit une rétine avasculaire vers 1 an. Une dégénérescence du tapis, une atrophie optique et une dépigmentation en taches de l'épithélium pigmentaire dans la zone sans tapis ont aussi été observées (*Barnett et al. 1985, Barnett et al. 1987*).

Les lésions histopathologiques de la rétine ont été également décrites. Les cônes et les bâtonnets semblaient être atteints de manière équivalente par cette dystrophie qui se caractérise par un développement retardé et anormal des cellules visuelles (*Leon and Curtis 1990*).

La maladie évolue vers une cécité dès l'âge de 12-16 mois.

Précisons que des dysplasies rétiniennes peuvent être congénitales non héréditaires suite à l'infection périnatale du chaton par le virus de la panleucopénie féline ou de la leucémie.

Etiologie moléculaire

Une étude menée en 2002 et visant à identifier le gène en cause dans la Rdy de l'Abyssin permis de tester la candidature (approche gène candidat) de trois gènes impliqués dans des rétinites pigmentaires autosomiques dominantes humaines. Cette étude a permis d'exclure formellement la candidature des gènes *PDE6G* (codant pour la sous unité γ de la protéine de transduction visuelle : cyclic guanosine monophosphate-phosphodiesterase) et *ROM1* (codant pour une protéine de structure de la rétine) et d'exclure très probablement la candidature du gène *RHO* (codant pour la rhodopsine, initiant la cascade de transduction du signal visuel) pour la Rdy de l'Abyssin.

La Rdy constitue cependant toujours un excellent modèle pour les rétinites pigmentaires humaines autosomiques dominantes. En effet, la plupart des maladies

rétniennes animales se transmettent sur le mode autosomique récessif (*Gould and Sargan 2002*).

2.La PRA du Persan

Des atrophies rétniennes autres que la rdAc de l'Abyssin ont été étudiées, entre autres chez le chat Persan, chez qui une atrophie rétinienne d'apparition précoce, transmise sur le mode autosomique récessif a été mise en évidence.

Les premiers signes apparaissent très tôt, vers l'âge de trois semaines ; progressent rapidement vers l'âge de 5-7 semaines ; jusqu'à une perte complète des photorécepteurs vers l'âge de 17 semaines.

Les signes principaux sont les mêmes que chez l'Abyssin : disparition de la vascularisation rétinienne et hyper réflectivité du tapis (*Rah et al. 2005*). L'analyse moléculaire de cette atrophie du Persan n'a pas été réalisée.

3.L'ostéochondrodysplasie

Introduction

L'ostéochondrodysplasie est une maladie touchant uniquement le chat de race Scottish Fold, caractérisé par ses oreilles repliées vers l'avant et les bas (FIGURE 40).

Figure 40: Scottish fold femelle (*Malik et al. 1999*).



Noter les oreilles repliées vers l'avant et le bas.

La race Scottish Fold a été créée à partir de 1961 en Ecosse lorsqu'une femelle British Shorthair a présenté des oreilles repliées, suite à une mutation spontanée. Des chats présentant ce caractère physique ont alors été sélectionnés et élevés. Des anomalies squelettiques ont par la suite été décrites, entraînant l'interdiction de cette race au Royaume Uni par le conseil de protection de la santé féline, the *British Governing Council of the Cat Fancy* (GCCF). Les Etats-Unis et la France ont quant à eux continué l'élevage du Scottish Fold (*Maggitti 1993*).

Clinique et mode de transmission

Des analyses génétiques préliminaires ont montré que cette particularité résulte d'une anomalie du cartilage est due à une mutation appelée *Fd*, transmise sur le mode autosomique dominant.

Les chats non Scottish Fold, sont donc de génotype *fd/fd*, les Scottish Fold peuvent être *Fd/fd* ou *Fd/Fd*.

Les chats homozygotes *Fd* (*Fd/Fd*) présentent, en plus des oreilles aplatis, des anomalies squelettiques avec des lésions visibles radiographiquement. De plus, il a été mis en évidence en 1999, que même les chats hétérozygotes (*Fd/fd*) peuvent développer de façon tardive et moins sévère des lésions osseuses (FIGURE 41) (Malik *et al.* 1999). Le syndrome osseux dont souffrent particulièrement les Scottish Fold homozygotes *Fd/Fd* comprend un nombre variable des anomalies suivantes : irrégularité de taille et de forme pour les os du tarse, du carpe, du métatarsé, du métacarpe, des phalanges et des vertèbres caudales, des exostoses au niveau des articulations associées à de l'ostéopénie. Ces anomalies sont dues à un défaut de fonctionnement et de maturation du cartilage.

Figure 41: Radiographie du métacarpe et des phalanges d'un chat hétérozygote *Fd/fd* (Malik *et al.* 1999).



Notez les os raccourcis et les remaniements articulaires importants qui entraînent une ankylose.

Chez les chats *Fd/Fd* présentant des anomalies radiographiques, les signes cliniques sont : une réduction de la taille, des boiteries sévères, des difficultés pour sauter, des malformations aux extrémités des membres et à la queue. La réduction de la taille de la queue peut également être observée chez les chats hétérozygotes *Fd/fd* (FIGURE 42). En ce qui concerne ces hétérozygotes, une étude sur un nombre limité de sujets français a montré que le pronostic était impossible à poser. Si la plupart des sujets avait des lésions minimes semblant stables et ne pas occasionner de gène locomotrice, quelques sujets ont développé des lésions se traduisant par des troubles locomoteurs (Bernez 2003).

Figure 42: Queue d'un chat Scottish Fold hétérozygote *Fd/fd* (Malik *et al.* 1999).



La queue est plus courte que chez un chat fd/fd et inflexible.

Traitement

Plusieurs types de traitements ont été essayés pour soulager l'animal de la douleur que lui causent les remaniements et l'ankylose articulaire : pose de matériel d'arthrodèse (*Mathews et al. 1995*), radiothérapie (*Hubbler et al. 2004*), ou encore injections de chondroprotecteurs et d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (*Malik et al. 1999*). Ces traitements, en particulier les anti-inflammatoires et les chondroprotecteurs n'entraînent pas une réversibilité des symptômes mais permettent de soulager les douleurs articulaires en protégeant le cartilage de la destruction, en participant à une meilleure mobilité de l'articulation et en relançant la synthèse de cartilage (*Chang et al. 2007*).

Conseil génétique

Etant donné que tous les Scottish Fold homozygotes *Fd/Fd* présentent à court ou moyen terme des anomalies pouvant les handicaper gravement, les croisements entre Scottish Fold sont fortement déconseillés et l'on conseille plutôt les croisements entre des chats non Fold (British Shorthair) et des Scottish Fold hétérozygotes *Fd/fd*. On obtient alors 50% des chats aux oreilles normales appelé Scottish Straight (identiques phénotypiquement à des British Shorthair) et 50% de chats aux oreilles aplatis nommés Scottish Fold (LOOF : <http://loof.asso.fr>).

4.La féminisation des testicules

Introduction

Une différentiation sexuelle normale, chez les Mammifères, est le résultat de trois étapes établissant le sexe chromosomique, le sexe gonadique et le sexe phénotypique. Le sexe chromosomique est établi lors de la fécondation. Chez le mâle, un locus majeur, situé sur le chromosome Y participe à la différentiation de la gonade indifférenciée en gonade mâle (testicule), établissant ainsi le sexe gonadique mâle. Les hormones sécrétées par la gonade (testicule ou ovaire) établissent le sexe phénotypique (*Meyers-Wallen et al. 1993*).

Clinique et anatomopathologie

La féminisation des testicules est une anomalie du sexe phénotypique. Les individus atteints ont un caryotype normal de chat mâle (38XY), des testicules non descendus, des

structures dérivées des canaux de Muller sous-développées (épididyme, canaux déférents et vésicule séminale) et des caractéristiques sexuelles secondaires femelles (incluant un vagin en cul de sac, les lèvres vulvaires et un clitoris) (Meyers-Wallen *et al.* 1989).

Origine génétique

Dans toutes les espèces qui ont été étudiées car présentant cette anomalie génétique, dont l'Homme et la Souris, le mode de transmission est décrit comme récessif lié à l'X. Un gène situé sur ce chromosome entraîne une déficience en récepteurs aux androgènes : les androgènes produits par les testicules ne peuvent donc plus exercer leurs effets biologiques (Meyers-Wallen *et al.* 1993).

Traitement

Les chats atteints décrits (Domestic Shorthair) sont donc présumés être des femelles normales et la découverte se fait à l'occasion d'une ovariectomie, ou lorsque les propriétaires consultent pour infertilité ou pour l'absence de signes d'œstrus. Les testicules sont retrouvés, en général dans l'abdomen, et moins fréquemment dans l'anneau inguinal interne ou externe ou en arrière de la vulve. On conseille de retirer ces testicules afin d'éviter leur évolution tumorale du fait de leur situation ectopique.

Chez le Chat, il est probable que le mode de transmission soit, comme chez l'Homme et la Souris, récessif lié à l'X mais aucune étude n'a été effectuée pour confirmer cette hypothèse.

5.L'hyperoxalurie primaire

Introduction

Les hyperoxaluries primaires (HP) forment un groupe de maladies héréditaires décrites chez l'Homme, le Chien et le Chat. Chez l'Homme, deux formes d'HP sont décrites : le type I caractérisé par une oxalurie et une hyperglycolaturie, le type II caractérisé par une excrétion urinaire d'acide L-glycérique.

L'HP de type I, due à un déficit en alanine-glyoxylate-aminotransférase (AGT), est cliniquement caractérisée par une insuffisance rénale progressive associée parfois à des signes neurologiques. Le type II, due à un déficit de l'activité hépatique de la D-glycérate déshydrogénase, se présente sous la forme d'une insuffisance rénale aiguë sans description de signes neurologiques associés.

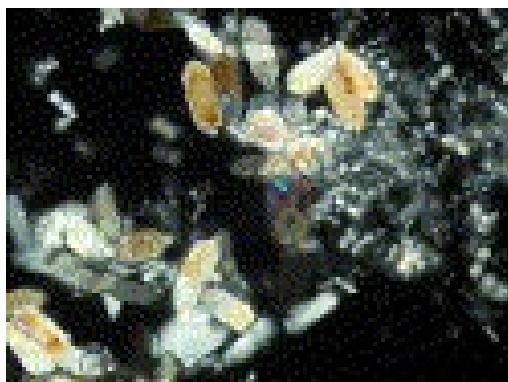
L'HP féline, due à un déficit de l'activité hépatique de la D-glycérate déshydrogénase, présente cliniquement une forme intermédiaire, avec des animaux souffrant d'une insuffisance rénale aiguë associée à des signes neurologiques.

Clinique et anatomo-histo-pathologie

Les premiers cas ont été décrits à la fin des années 80 (Blakemore *et al.* 1988, McKerrel *et al.* 1989) puis plus récemment chez un jeune chat mâle Domestic Shorthair de 7 mois présenté pour dysorexie et faiblesse (De Lorenzi *et al.* 2005). Deux aspects du tableau clinique sont à retenir :

- l'atteinte neuromusculaire : atrophie musculaire généralisée et réflexes spinaux diminués à absents. Lors des analyses nécropsiques, il a été identifié une atteinte de la moelle épinière et des motoneurones, élargis et dégénérés et une accumulation de neurofilaments dans les axones. Cette accumulation n'est pas décrite chez l'Homme.
- L'atteinte rénale : il a été noté, lors des examens biochimiques sanguins, des valeurs d'urée et de créatinine élevées ; une cristallurie (cristaux de monohydrates d'oxalates de calcium, (FIGURE 43) et une néphromégalie bilatérale. Lors des analyses nécropsiques, il a été constaté une accumulation d'oxalates de calcium, à la fois dans la lumière des tubules et dans l'interstitium du rein.

Figure 43: Sédiment urinaire d'un chat atteint d'hyperoxalurie primaire. (De Lorenzi et al. 2005)



Plusieurs calculs de monohydrates d'oxalates de calcium sont observés sous lumière polarisée (grossissement x400).

Diagnostic

L'étiologie moléculaire de la maladie, transmise sur un mode autosomique récessif, est encore inconnue. Les commémoratifs et l'anamnèse doivent aider au diagnostic différentiel. En particulier lorsque l'on observe une cristallurie aux oxalates de calcium, qui peut être également secondaire à une intoxication par l'éthylène glycol (Thrall et al. 1984) ou par certaines plantes (*Rumex Venosus* entre autres) (Dickie et al. 1978).

6. Le syndrome Manx

Introduction

La race Manx est une race ancienne de plus de 300 ans, originaire de l'Île de Man située au large de la mer irlandaise. Cette race a certainement les mêmes racines que le British Shorthair. L'origine de ces chats avec une absence de queue totale ou relative est sûrement due à une mutation isolée apparue il y a bien longtemps sur l'île. Ces chats sont fréquents sur l'île ce qui à depuis fort longtemps entraîné une grande curiosité et de nombreux mythes et légendes sur ces chats, qui depuis se sont exportés dans le monde (Deforest et al. 1979).

Clinique

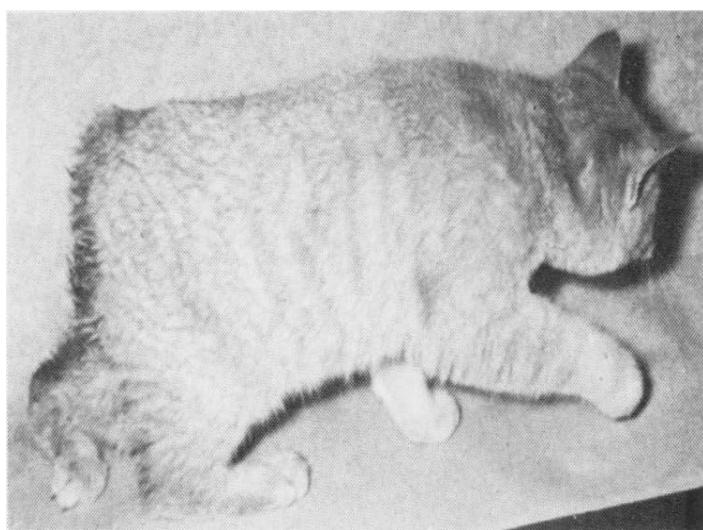
L'absence de queue se transmet sur le mode autosomique dominant (mutation *M*). La présence de la mutation est létale à l'état homozygote (chatons *M/M* mort-nés). Quatre types de queues ont été décrits chez le chat Manx (*Deforest et al. 1979*, <http://loof.asso.fr>) :

- Le *rumpy* : absence totale de queue (FIGURE 44),
- le *rumpy-riser* : présence d'1 à 3 vertèbres sacrées formant un renflement,
- le *stumpy* : présence de 1 à 3 vertèbres caudales, formant une très courte queue,
- le *longy* : chat non porteur de la mutation *M* et présentant une longueur de queue normale.

L'influence du gène Manx peut se retrouver tout le long de la colonne vertébrale (*Vella et al. 1999*), on note en effet :

- une diminution du nombre et une fusion de vertèbres autres que les coccyggiennes.
- Des malformations osseuses du sacrum et du bassin.
- Des *spina bifida* à plusieurs degrés (fermeture incomplète du tube neural lors de l'embryogenèse).
- Un arrêt prématuré de la moelle épinière pouvant entraîner une parésie postérieure, un déficit sensitif, une incontinence fécale et urinaire.

Figure 44: Chaton femelle Manx *rumpy*. (*Deforest et al. 1979*).



Noter la plantigradie et la rotation médiale des postérieurs.

Conseil génétique

La race Manx est une race reconnue aussi bien en France qu'aux Etats-Unis. Les mariages des chats *rympy*, *rumpy-riser* et *stumpy* ne sont autorisés qu'avec des Manx *longy*, des Manx Longhair *longy* (Cymric), des British Shorthair et des British Longhair (LOOF : <http://loof.asso.fr>).

7.L’amyloïdose

Introduction

L’amyloïdose féline est une maladie rare caractérisée par des dépôts de substance amyloïde dans plusieurs organes. Elle peut être acquise (inflammation chronique, myélome, ...) ou héréditaire.

Clinique et anatomo-histo-pathologie

Chez le chat Abyssin, l'amyloïdose rénale est une maladie familiale dont le mode de transmission est suspecté comme étant autosomique dominant, avec une pénétrance incomplète (*DiBartola et al. 1986*). La maladie est caractérisée par des dépôts rénaux médullaires principalement et plus rarement corticaux de protéine amyloïde AA. Cela entraîne une nécrose papillaire ainsi qu'une néphrite tubulo-interstitielle chronique. Les chats atteints sont généralement présentés entre l'âge de un et cinq ans en consultation. Les mâles comme les femelles peuvent être touchés. Sur une biopsie rénale, les dépôts d'amyloïde sont visibles histologiquement dans le rein entre 9 et 24 mois. Ces dépôts entraînent l'apparition d'une insuffisance rénale chronique dès l'âge de trois ans. Les analyses histologiques mettent en évidence des dépôts d'amyloïde, colorée par le Rouge Congo, en grande partie médullaires (*Boyce et al. 1984*). La séquence protéique de l'amyloïde féline a été caractérisée depuis longtemps et montre une forte homologie avec la protéine humaine (*DiBartola et al. 1985*).

Une amyloïdose systémique a été décrite chez le Siamois et l'Oriental. L'analyse des pedigrees des chats atteints suggère une origine familiale. Des dépôts d'amyloïde ont été retrouvés dans le foie, les intestins et les reins. L'analyse de la séquence protéique de la substance amyloïde a révélé des différences (deux substitutions d'acides aminés) par rapport à la séquence de la protéine amyloïde de l'Abyssin (*Van Der Linde-Spiman et al. 1997*).

Etiologie moléculaire

Une étude récente a permis le séquençage de l'ADN codant pour l'amyloïde AA chez l'Abyssin, le Siamois et le Domestic Shorthair. L'accumulation d'amyloïde dans l'organisme serait en fait dû à la présence de plusieurs gènes ainsi qu'à l'influence d'autres facteurs comme un processus inflammatoire chronique ou infectieux (*Van Rossum et al. 2004*). Le caractère monogénique de la maladie serait ainsi remis en cause.

DISCUSSION

Origine et particularités des maladies génétiques félines.

Bien que certains traitements médicamenteux ou certaines agressions physiques (rayonnements) et chimiques (agents mutagènes tels que les agents intercalants) puissent engendrer une plus grande fréquence de mutations dans l'ADN, qu'en l'absence d'exposition, la plupart des mutations à l'origine des maladies héréditaires félines apparaissent de façon spontanée et totalement aléatoire. Cependant la majorité de ces maladies n'a été rapportée que dans une seule famille ou dans une seule race de chats. Cette forte agrégation familiale ou raciale suggère une origine commune aux différents malades. En effet, pour nombre de maladies génétiques, la mutation responsable des symptômes a été identifiée et elle est identique chez tous les animaux malades et permet le développement d'un test de diagnostic génétique. Cette mutation a été héritée d'un ancêtre commun à tous les chats malades. Cet effet fondateur, très fréquemment observé dans les maladies génétiques canines (*Ostrander et al. 2006*) se révèle également présent chez le Chat.

D'autre part, nous nous sommes intéressés dans ce manuscrit à 41 des maladies décrites comme ayant une origine génétiques, pour lesquelles un mode de transmission monogénique a été identifié. Parmi ces 41 maladies monogéniques, 37 ont un mode de transmission décrit et 28 sont de transmission autosomique récessive, 6 de transmission autosomique dominante et 3 sont de transmission récessive liée au chromosome X. Ainsi la majorité des maladies génétiques félines sont de transmission autosomique récessive.

Chez le Chien il en est de même. En revanche, chez l'Homme, le mode de transmission le plus fréquemment rencontré dans les maladies monogéniques est autosomique dominant (*Ostrander et al. 2006*).

Chez les carnivores domestiques il est en effet relativement simple de contre sélectionner un caractère dominant, en ne mettant pas à la reproduction les animaux atteints. Cependant, il semble que l'origine même des races de chats puisse expliquer cette différence de modes de transmission entre les maladies génétiques humaines et félines. Si les premières traces de chats domestiqués remontent à plus de 6000 ans avant Jésus Christ à Chypre (*Pennisi 2004*), c'est l'expansion du christianisme qui va contribuer à sa répartition mondiale. Il y a environ 2000 ans on le trouve en Asie, au Japon, en Europe Centrale et en Grande Bretagne. Mais il faut attendre le début du XIXème siècle et l'exposition du Crystal Palace en 1871 pour que débute l'élevage des races de chats domestiques telles que nous les connaissons aujourd'hui. La définition des races félines et de leurs standards a donc débuté récemment dans l'histoire du Chat domestique et a provoqué l'isolement génétique de groupes d'individus sélectionnés sur des critères morphologiques, pigmentaires ou encore comportementaux. Chaque race de chat descend d'un petit nombre d'individus fondateurs. De façon à perpétuer les caractéristiques de chaque race et pour obtenir des individus conformes au standard, les éleveurs ont favorisé les croisements consanguins et éliminé de la reproduction les animaux hors standard. Cet usage de la consanguinité, nécessaire au maintien des caractéristiques de la race et inévitable du fait du développement de livres généalogiques fermés, associé à l'étroitesse du pool génétique à l'origine de chaque race a contribué à augmenter l'homozygotie des animaux de race. Cette homozygotie a permis de révéler la présence des maladies génétiques à mode de transmission autosomique récessif, en faisant apparaître des individus homozygotes mutés et donc malades, pour un certain nombre d'allèles délétères.

Enfin, l'utilisation intensive d'étalons champions, plus rarement de femelles championnes, a

contribué à disséminer certains allèles délétères récessifs dans les races de chats, lorsque ces reproducteurs étaient porteurs sains.

A notre connaissance, chez le Chat domestique, aucune maladie génétique se transmettant sur le mode dominant lié au chromosome X ou maternel (héritémitochondriale) n'a encore été décrite. Ces modes de transmissions sont décrits chez l'Homme et le Chien (*Ostrander et al. 2006*) et il est probable que l'avancée des connaissances en génétique féline permettra d'identifier ces modes de transmission chez le Chat.

Le conseil génétique en élevage : mise en place de plans de gestion des maladies héréditaires félines.

A l'origine de la description d'une nouvelle maladie génétique féline on trouve fréquemment un éleveur, qui observant une anomalie chez plusieurs de ses chatons ou de ses adultes issus d'une même fratrie, consulte son vétérinaire traitant. Le déterminisme génétique d'une nouvelle maladie est souvent difficile à prouver, à l'exception des cas où l'éleveur désirant contribuer à la recherche sur la santé féline, réitère le mariage ayant produit les chats malades et recontacte le praticien s'il obtient à nouveau des descendants malades. Si aucune cause infectieuse ou environnementale (traitement médicamenteux, alimentation...) ne peut être identifiée, il est très fortement probable que l'anomalie soit d'origine congénitale et héréditaire.

D'autre part, face à une anomalie observée dans une fratrie ou chez des chats apparentés, il peut être précieux de consulter la base de données répertoriant les maladies et caractères d'intérêt d'origine génétique chez les animaux (OMIA: *Online Mendelian Inheritance in Animals* : <http://omia.angis.org.au/>). L'anomalie peut en effet avoir déjà été décrite dans la race ou dans une autre race.

Face à la description de cas avérés d'une maladie génétique féline il convient de mettre en place un plan de gestion de la maladie, de façon à éviter la propagation de l'allèle délétère en cause dans la race. Ce plan de gestion de la maladie doit résulter de décisions concertées et consensuelles entre les différents acteurs de l'élevage félin français:

- les éleveurs via leurs clubs de races,
- le LOOF (Livre Officiel des Origines Félines),
- les vétérinaires et chercheurs impliqués dans le plan.

Tout d'abord, ce plan de gestion de la maladie doit être adapté au mode de transmission de l'affection. Une maladie de transmission autosomique dominante à pénétrance complète, d'apparition précoce sera bien évidemment beaucoup plus facile à éliminer qu'une maladie récessive (présence de porteurs sains) et/ou à pénétrance incomplète (animaux n'exprimant pas leur génotype) et/ou d'apparition tardive (après la mise à la reproduction).

Ce plan doit être adapté aux possibilités de dépistage de la maladie. Il est donc nécessaire d'avoir à sa disposition un test de diagnostic, qu'il soit phénotypique ou génétique. Ce test doit être sensible c'est-à-dire qu'il ne doit pas présenter de faux négatifs : animaux malades ou porteurs mais qui apparaissent totalement sains avec le test. Il doit être spécifique c'est-à-dire ne pas faire apparaître de faux positifs : animaux phénotypiquement et génétiquement sains mais apparaissant comme atteints avec le test. Il doit être précoce : réalisable avant l'âge de mise à la reproduction. Ce test doit si possible permettre de mettre en évidence les porteurs sains qui phénotypiquement sont en bonne santé. Son coût ne doit pas être trop élevé de façon à permettre son emploi par le plus grand nombre d'éleveurs possible.

Enfin, sa réalisation ne doit pas comporter de risque pour la santé de l'animal testé (innocuité).

La mise en place d'un plan de lutte contre une maladie génétique animale, quelle que soit l'espèce, doit tenir compte de la fréquence de l'allèle délétère dans la population concernée. En effet, les recommandations concernant les accouplements envisageables ou non et l'éviction de certains individus des programmes de reproduction ne seront pas identiques face à une prévalence de l'allèle délétère de 10% ou de 30%. On comprend aisément qu'il est envisageable d'écarte de la reproduction 10% d'un effectif racial alors qu'il devient inconcevable d'en écarter 30%.

Le plan doit également être adapté aux structures et contraintes d'élevage. En particulier, la gestion d'une maladie génétique ne sera pas envisagée de manière identique dans une race à petit effectif (en France, le Manx ou l'American Curl par exemple) et dans une race à grand effectif (en France, le Persan ou le Sacré de Birmanie par exemple).

Enfin, de façon générale, ce plan de gestion devra être financé. Si le gène et la mutation en cause n'ont pas encore été identifiés, la mise en place d'un test génétique passe par des études génétiques qui peuvent être variées (voir partie I) mais qui nécessitent toujours de forts moyens financiers. Le LOOF et les clubs de races doivent pouvoir aider techniquement et financièrement les vétérinaires et chercheurs qui souhaitent développer le test génétique. D'autre part, il serait également intéressant de soutenir financièrement les élevages qui s'impliquent dans cette recherche (réalisation d'accouplements à perte, envoi de prélèvements...) ainsi que ceux qui participeront activement à la gestion de la maladie une fois le test élaboré, en faisant tester systématiquement tous leurs reproducteurs (réduction sur le prix du test par exemple).

Ainsi il apparaît que la mise en place d'un plan de gestion d'une maladie héréditaire féline reste une tâche ambitieuse et complexe. A l'avenir, l'élevage félin français ne pourra cependant pas se passer de tels plans. L'importance grandissante de la génétique pathologique féline, suite à l'amélioration de conditions de vie et de suivi médical des élevages, aux progrès de la médecine vétérinaire et à la plus grande médicalisation des chats domestiques, ne peut plus être ignorée des acteurs de l'élevage félin français.

Gestion de la PKD du Persan, une maladie autosomique dominante à pénétrance complète.

La PKD ou maladie polykystique des reins atteint préférentiellement les races Persan, Exotic Shorthair et British Shorthair. Il s'agit d'une maladie fatale de transmission autosomique dominante à pénétrance complète.

Les premiers cas de PKD féline ont été rapportés, dans la littérature vétérinaire, dans les années 60 chez des chats de type Persan (*Silvestro 1967, Battershell et Garcia 1969*). Le caractère transmissible de la maladie a été établi chez le Persan en 1990 (*Biller et al 1990*). Le diagnostic des chats atteints était réalisé par échographie, méthode toujours d'actualité et présentant une excellente sensibilité lorsque l'examen est réalisé après l'âge de 10 mois (*Biller et al. 1996, Cannon et al. 2001*). En 2004 le gène et la mutation en cause sont identifiés chez le Persan (*Lyons et al. 2004*). Depuis, différents laboratoires en France et dans le monde proposent le test génétique pour la PKD [Antagene, Genindexe (France), Laboklin (Allemagne), AHT (Grande Bretagne), VetGen, VGL (Etats-Unis)...].

Les premières données de prévalence de la maladie, chez le Persan, ont été publiées avant la découverte de la mutation causale, entre 1999 et 2003. En Allemagne la prévalence était de 43,3% (*Gerwing et al. 1999*), en Australie de 45% (*Beck et Lavelle 2001*), en France de 41,8% (*Barthez et al. 2003*). Il apparaît donc qu'entre 1990 et 2000, l'intérêt du diagnostic échographique et du retrait de la reproduction des chats atteints a été sous estimé dans le schéma de sélection de la race. Or la PKD est de transmission autosomique dominante, à

pénétrance complète. Tout chat qui présente un/des kyste(s) rénal(aux) à l'échographie est susceptible de développer une atteinte rénale fatale en quelques mois à quelques années mais surtout transmet la maladie à 50% de sa descendance en moyenne. Il n'existe pas de porteurs sains. Pour la mise en place d'un plan de lutte contre la maladie, la situation était idéale : pas de porteurs sains, test diagnostic sensible, spécifique, non invasif, de coût modéré, réalisable avant l'entrée en reproduction, dans une race à grand effectif. Le retrait progressif des schémas d'accouplements des animaux atteints aurait pu permettre de diminuer de façon importante le nombre de chats malades et d'éliminer l'allèle délétère de la population Persan, en quelques années. Les dernières données de prévalence de la maladie en France, publiées par le laboratoire Antagene, font état de 26% de chats atteints chez le Persan (source Antagene 2007) alors qu'en Italie, des données de prévalence collectées entre 2003 et 2005 font état de 41% de Persan atteints (Bonazzi *et al.* 2007). Enfin, en Slovénie, la prévalence de la maladie, chez le Persan, reste de 36% (Domanjko-Petrick *et al.* 2007). La tendance semble donc à la diminution du nombre de Persan atteints en Europe. Cette diminution est cependant très discrète. L'avènement du test génétique facilite de façon considérable le travail des éleveurs. Les chatons peuvent être testés dès leur première semaine de vie et le test n'a pas à être renouvelé ultérieurement. Il est donc étonnant d'observer encore à l'heure actuelle de telles proportions de chats atteints. Seule une prise de conscience collective de la part des clubs de race Persan et des instances de la filière féline de part le monde permettra de mettre en place un plan de lutte coordonné et efficace. A l'heure actuelle, compte tenu de la très forte prévalence de l'allèle délétère dans la race, il est devenu impossible de soustraire de la reproduction tous les individus *PKD* positifs. L'établissement d'un programme d'éradication de la maladie sur plusieurs générations reste la seule solution envisageable, de façon à faire baisser la prévalence de la maladie tout en conservant une bonne diversité génétique à la race. Rappelons en effet que la *PKD* est une maladie très invalidante pour l'animal, pour laquelle il n'existe aucun traitement curatif et dont l'issue est toujours fatale. Le conseil génétique concernant la *PKD* pourrait se résumer de la façon suivante : il est fortement conseillé de faire tester génétiquement tout individu devant être mis à la reproduction non issu de l'accouplement de deux parents testés indemnes. Le résultat du test *PKD* obtenu, il est très fortement déconseillé de faire reproduire un chat porteur de la mutation ou chez lequel des kystes ont été observés en échographie des reins. Cependant, si un chat porteur présente un excellent patrimoine génétique (conformation, type, couleur), il serait dommage de perdre ce patrimoine. Dans ce cas uniquement, un mariage avec un individu sain peut être envisagé. L'obtention de chatons de grande qualité et sains permettra de poursuivre la lignée. Tous les chatons devront être testés génétiquement pour la mutation. Les atteints (aussi appelés porteurs) seront écartés de la reproduction. Le parent porteur sera lui aussi retiré de la reproduction afin qu'il ne transmette plus la maladie.

Gestion de la MCH du Maine Coon, une maladie hétérogène.

La MCH ou myocardiopathie hypertrophique est décrite dans de nombreuses races de chats. Elle est, en France, particulièrement préoccupante chez le Maine Coon. L'examen de choix est une échocardiographie pratiquée dès 12 mois et renouvelée tous les ans chez les reproducteurs. La CMH, chez le Maine Coon, est décrite comme autosomique dominante à pénétrance incomplète. En 2005, Meurs et collaborateurs mettent en évidence une mutation ponctuelle dans le gène *MYBPC3* (*Myosin binding protein C*), responsable de MCH dans une famille de chats Maine Coon (Meurs *et al.* 2005). Cette mutation a été appelée *HCM1* ou *A* (*Hypertrophic CardioMyopathy mutation-1* ou *A*). Dans cette famille la transmission de la MCH avait été identifiée comme autosomique dominante à pénétrance complète, les chats atteints étant hétérozygotes et les homozygotes mourant *in utero* (Kittleson *et al.* 1999).

L'identification d'une mutation causale a permis le développement d'un test génétique. A l'ENVA, de nombreux Maine Coon sont vus chaque année en consultation de cardiologie, pour le dépistage échocardiographique de la MCH. Après plus d'une année d'exploitation commerciale du test *HCM1*, les résultats de l'échocardiographie et du test génétique ont été confrontés et la situation à l'échelle de la race semble bien plus complexe que dans la famille de Maine Coon américains étudiés par Meurs et Kittleson. En effet, s'il existe bien des animaux hétérozygotes pour la mutation *HCM1*, atteints cliniquement et/ou échocardiographiquement de MCH, ils ne le sont pas tous, même lorsque l'examen échographique est réalisé à un âge avancé (10 ans, données personnelles Unité de Cardiologie d'Alfort et Consultation de Génétique d'Alfort). D'autre part, il a été observé des animaux homozygotes pour la mutation, âgés de plus de 2 ans. Enfin, certains Maine Coon atteints cliniquement de MCH se sont révélés homozygotes pour l'allèle normal du gène *MYBPC3* (homozygotes sains). Une étude réalisée en collaboration entre l'Unité de Cardiologie d'Alfort et Antagene a permis de montrer que parmi 1273 Maine Coon sans statut clinique connus vis-à-vis de la MCH, 57,6% étaient homozygotes sains, 38,7% étaient hétérozygotes et 3,7% étaient homozygotes mutés. D'autre part, une seconde enquête menée sur 171 Maine Coon diagnostiqués échocardiographiquement pour la MCH, a permis de montrer que 7 chats atteints cliniquement de MCH ne portaient pas la mutation *HCM1* [source : www.antagene.com]. Il semble donc que la mutation *HCM1* soit responsable d'une partie seulement des cas de MCH héréditaire chez le Maine Coon et que d'autres mutations, dans le même gène ou dans d'autres puissent également être impliquées. Chez l'Homme, plus de 250 mutations, dans 13 gènes différents ont été identifiées comme responsables de MCH (Lind *et al.* 2006). La situation n'est certainement pas aussi complexe chez le Maine Coon mais la présence d'autres mutations prédisposant à la MCH, pouvant agir de façon indépendante ou cumulative avec la mutation *HCM1*, est très probable. Très récemment, l'équipe du Pr. Jorgen Koch (Université de Copenhague, Danemark) a mis en évidence une seconde mutation qui serait responsable de MCH chez le Maine Coon, toujours dans le gène *MYBPC3*, appelée *HCM2* ou *B* (source : www.laboklin.com). La suite des recherches dira si cette mutation peut être retrouvée à l'état hétérozygote, homozygote, ou encore à l'état hétérozygote composite avec la mutation *HCM1*, chez les Maine Coon atteints de MCH, et dans quelles proportions. Malgré une situation complexe, le conseil génétique concernant la MCH chez le Maine Coon pourrait être résumé de la façon suivante : il est recommandé de faire tester génétiquement pour la mutation *HCM1*, et échocardiographiquement, tous les chats devant être mis à la reproduction. D'autre part, il est conseillé de faire faire régulièrement un examen échocardiographique aux chats de race Maine Coon, en particulier s'ils sont hétérozygotes ou homozygotes mutés, de façon à détecter et prévenir le plus rapidement possible les signes de souffrance cardiaque. Le résultat du test *HCM1* et de l'échocardiographie obtenus, il est très fortement déconseillé de faire reproduire un chat homozygote positif pour la mutation *HCM1* ou chez lequel un épaississement du muscle cardiaque a été détecté à l'échographie.

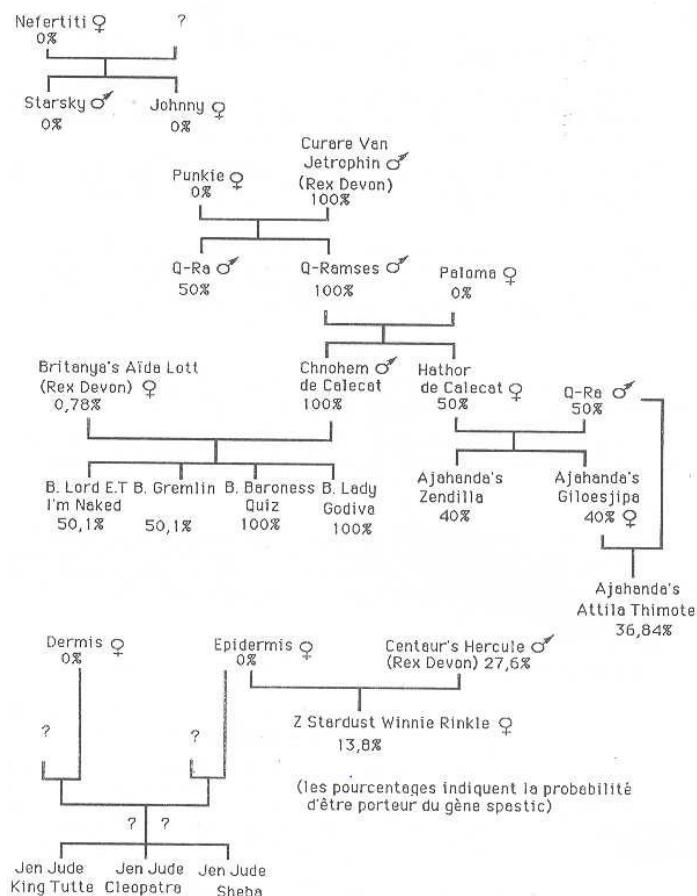
Il est également grandement déconseillé de faire reproduire un chat hétérozygote pour la mutation *HCM1*. Cependant, si un chat hétérozygote présente un excellent patrimoine génétique (conformation, type, couleur), il serait dommage de perdre ce patrimoine. Dans ce cas uniquement, un mariage avec un individu homozygote négatif (donc non porteur génétiquement de la mutation *HCM1*) peut être envisagé. L'obtention de chatons de grande qualité et homozygotes négatifs permettra de poursuivre la lignée. Tous les chatons devront donc être testés génétiquement vis-à-vis de la mutation *HCM1*. Les chatons hétérozygotes seront écartés de la reproduction. Le parent hétérozygote sera lui aussi retiré de la reproduction afin qu'il ne transmette plus la mutation. En fonction des résultats de l'étude à venir sur la mutation *HCM2*, ces conseils pourront être adaptés à la mutation *HCM2*.

La gestion de la myopathie (spasticity) du Rex Devon et du Sphynx, une maladie récessive, sans test disponible.

La myopathie congénitale du Rex Devon est une maladie de transmission autosomique récessive, décrite depuis le début des années 70 (Carville 1995), se traduisant par une faiblesse musculaire importante. Les chatons atteints développent les premiers signes de la maladie avant l'âge de 4 mois et présentent une ventroflexion de la nuque caractéristique, une protrusion des omoplates, une démarche hypermétrique et une rigidité des membres antérieurs portés très haut lorsque l'animal se déplace. Le décès de l'animal survient fréquemment à la suite d'un étouffement par les aliments, provoqué par la faiblesse des muscles du larynx. L'analyse histologique est évocatrice d'un tableau clinique de dystrophie musculaire (Malik *et al.* 1993).

Durant les années 80 et 90, un grand travail de recensement des Rex Devon porteurs et atteints de la myopathie a été effectué, permettant la mise en place d'une base de données, tenue par deux éleveurs de la race. Chaque chat était inscrit dans la base, avec la probabilité qu'il avait d'être porteur du gène de la myopathie, calculée à partir de son ascendance. Ainsi il devenait plus facile, pour les éleveurs, d'éviter les accouplements à risque. Ce travail aurait également pu bénéficier à l'élevage du Sphynx, qui au commencement de la race a été fortement métissé avec le Rex Devon (Carville 1995). Le schéma de la généalogie des premiers Sphynx, issu de la thèse de Doctorat Vétérinaire du Dr. Carville, d'après Rey du Boissieu 1992, illustre ce travail (FIGURE 45). Les pourcentages sous les noms des chats indiquent la probabilité d'être porteur du gène de la myopathie (gène *spastic*).

Figure 45: Généalogie des premiers Sphynx, indiquant le risque d'être porteur du gène responsable de la myopathie. D'après Carville 1995.



On constate sur cette figure que parmi les Rex Devon métissés avec les premiers Sphynx, certains étaient des porteurs confirmés de la myopathie (hétérozygotes). Il s'agissait en effet de chats ayant produit des chatons myopathes (Carville 1995). Ainsi la myopathie du Rex Devon a été introduite dans la race Sphynx.

Depuis la fin des années 90, l'intense effort de sélection contre la myopathie semble avoir porté ses fruits car très peu de cas de myopathie ont été recensés dans la race (à notre connaissance aucune publication originale depuis *Malik et al. 1993*). Cependant, la maladie n'a pas disparu de la race Rex Devon, ni de la race Sphynx, plusieurs cas documentés ayant été rapportés dans ces deux races entre 1998 et 2006 (données personnelles de la Consultation de Génétique de l'ENVA). Ainsi, malgré l'absence de test génétique et le caractère récessif de la maladie, la volonté commune de plusieurs éleveurs de lutter contre une affection génétique a pu se concrétiser et bénéficier à l'ensemble des éleveurs. L'immense travail accompli ne doit cependant pas être arrêté, sous peine de voir réapparaître des cas de myopathie de plus en plus fréquents. L'allèle délétère ne peut pas être totalement éliminé, compte tenu du caractère récessif de la maladie et donc de la présence de porteurs sains hétérozygotes indétectables. L'avenir de la lutte contre la myopathie du Rex Devon et du Sphynx passera certainement par l'identification du gène et de la mutation causale et par la mise au point d'un test génétique permettant de dépister les hétérozygotes asymptomatiques.

CONCLUSION

L'espèce féline compte plus de 60 races au sein desquelles plus de 270 maladies d'origine génétique ségrègent. Nous n'avons abordé dans cet ouvrage qu'une trentaine de maladies génétiques, avec un seul gène *a priori* mis en cause pour chacune, ce qui laisse entrevoir la complexité de la génétique féline avec l'existence d'un grand nombre de maladies dues à plusieurs gènes, la découverte permanente de nouvelles affections d'origine génétique et les mises à jour des connaissances et remises en question concernant des maladies déjà décrites.

Jusqu'à présent, l'identification d'un ou plusieurs gènes responsables de maladies génétiques chez le Chat est longue et difficile. Les deux stratégies le plus souvent employées reposent sur la recherche de la localisation chromosomique du locus en cause par l'identification d'une liaison génétique avec des marqueurs moléculaires proches ou par l'approche dite « gène candidat ». Les moyens et outils mis à la disposition des généticiens pour l'identification de gènes chez le Chat restent malheureusement sans commune mesure avec les efforts entrepris pour la même démarche chez l'Homme. L'identification de gènes morbides chez le Chat reste donc plus limitée. Cependant, des progrès considérables se sont fait en génétique féline, en particulier grâce au séquençage du génome du Chat, ce qui, on l'espère, va rapidement aboutir à l'identification rapide et massive de nouveaux gènes impliqués dans des maladies héréditaires. De ce fait, les tests ADN disponibles, déjà en constante augmentation, devraient proliférer.

Les perspectives ouvertes par les progrès de la génétique féline ne concernent pas uniquement le Chat. Elles sont également très prometteuses pour l'Homme, le Chat pouvant constituer un modèle pertinent pour différentes maladies génétiques humaines. Ainsi les vétérinaires peuvent contribuer de façon importante, à la fois à l'amélioration de la santé du Chat mais aussi à celle de l'Homme au travers de l'identification de nouveaux gènes ou par le développement de nouvelles approches thérapeutiques. Ces liens accrus entre médecine vétérinaire et médecine humaine peuvent indéniablement apporter un bénéfice réciproque pour les deux espèces.

Il est donc certain qu'une nouvelle ère diagnostique commence. Mais loin d'être une fin en soi, le diagnostic génétique vient compléter les différentes approches existantes, complétant les méthodes de diagnostic traditionnelles. C'est l'analyse de l'ensemble des résultats, avec toute la rigueur requise pour leur interprétation, qui permettra au praticien de bénéficier de la pertinence et de la performance diagnostique de ces nouveaux outils.

ANNEXES

Tableau 1 : Les maladies génétiques monogéniques du Chat

LOCALISATION PRINCIPALE	MALADIES	RACES PRÉDISPOSEES
Appareil génital	Féminisation des testicules	Domestic Shorthair
Articulaire et osseuse	Mucopolysaccharidose type I Mucopolysaccharidose type VI Mucopolysaccharidose type VII Mucolipidose de type II Osteochondrodysplasie Syndrome Manx	Domestic Shorthair Siamois, Domestic Shorthair Domestic Shorthair Domestic Shorthair Scottish Fold Manx
Cardiaque	Myocardiopathie hypertrophique	Maine Coon, Ragdoll
Hépatique	Amyloïdose	Siamois, Oriental
Nerveuse	Gangliosidoses GM1 Gangliosidose GM2 Gangliosidose GM2A Alpha-mannosidose Maladie de Niemann-Pick C Glycogénose de type II Maladie de Krabbe Céroïde-lipofuscinose Maladie de Niemann-Pick type A Dégénérescence cérébelleuse Meningoencéphalocoele Hyperoxalurie	Korat, Siamois, Domestic Shorthair Korat, Domestic Shorthair Domestic Shorthair Persan, Domestic Shorthair/Longhair Domestic Shorthair Domestic Shorthair Domestic Shorthair/Longhair Siamois, Domestic Shorthair Siamois Domestic Shorthair Burmese Domestic Shorthair
Neuromusculaire	Atrophie musculaire spinale Myopathie congénitale Glycogénose de type IV HFMD Polyneuropathie Myotonie congénitale	Maine Coon Devon Rex, Sphynx Norvégien Domestic Shorthair Sacré de Birmanie Domestic Shorthair
Oculaire	Atrophie progressive de la rétine rdAc Dysplasie des cônes et des bâtonnets Rdy Syndrome Chediak Higashi Atrophie progressive de la rétine	Abyssin Abyssin Persan Persan
Peau et tissus conjonctifs	<i>Epitheliogenesis imperfecta</i> Séborrhée primaire Syndrome Elhers-Danlos	Siamois Persan Persan, Domestic Shorthair
Rénale	Polykystose rénale Amyloïdose	Persan et apparentés Abyssin
Sanguine	Déficit en pyruvate kinase Déficit en facteur XII Déficit en facteurs de coagulation dépendants de la vitamine K Hémophilie A Hémophilie B Porphyries	Abyssin, Somali, Domestic Shorthair Domestic Shorthair Devon Rex Domestic Shorthair British Shorthair, Siamois, Domestic Shorthair Siamois, Domestic Shorthair
Inclassable car très variées	Hyperlipoprotéinémie	Domestic Shorthair

De nombreuses maladies sont multiviscérales (en particulier les maladies de stockage lysosomiales), aussi seule la localisation principale des lésions entraînées par la maladie sera retenue pour ce classement. Toutes les maladies du document sont citées même si pour

certaines, le caractère monogénique n'a pas été formellement prouvé (exemple : l'amyloïdose).

Tableau 2 : Maladies génétiques monogéniques félines et prédispositions raciales

RACE	MALADIES GÉNÉTIQUES
Abyssin, (Somali)	Atrophie rétinienne rdAc, dysplasie des cônes et des bâtonnets Ryd , déficit en pyruvate kinase, amyloïdose
Birman	Polyneuropathie
British Shorthair	Polykystose rénale , hémophilie B
Burmese	Meningoencephalocele
Devon Rex	Myopathie congénitale, coagulopathie dépendante de la vitamine K
Domestic Shorthair/Longhair	α -mannosidose, atrophie rétinienne, myocardiopathie hypertrophique, céroïde-lipofuscinose, déficit en facteur XII, déficit en pyruvate kinase, dégénérescence cérébelleuse, HFMD, gangliosidoses (tous les types), hémophilie A et B, hyperoxalurie primaire, féminisation des testicules, maladie de Krabbe, maladie de Niemann-Pick C, mucolipidose de type II, porphyries, mucopolysaccharidoses (tous les types), syndrome Elhers-Danlos, syndrome Chediak-Higashi
Exotic Shorthair	Polykystose rénale
Korat	Gangliosidoses GM1, GM2
Maine Coon	Myocardiopathie hypertrophique, polykystose rénale, atrophie musculaire spinale
Manx	Syndrome Manx
Norvégien	Glycogénose de type IV
Persan, (Himalayen)	Polykystose rénale, atrophie rétinienne , dégénérescence cérébelleuse, séborrhée primaire, syndrome Chediak-Higashi, syndrome d'Ehler-Danlos, α -mannosidose
Ragdoll	Myocardiopathie hypertrophique
Scottish Fold	Osteochondrodysplasie
Siamois, (Oriental)	Gangliosidose GM1, mucopolysaccharidose de type VI , céroïde-lipofuscinose, dégénérescence cérébelleuse, <i>epitheliogenesis imperfecta</i> , hémophilie B, amyloïdose, hyperlipoprotéinémie, porphyries
Sphynx	Myopathie congénitale

En gras : prédisposition de la race à la maladie, en caractères normaux : cas décrits dans cette race. Toutes les maladies du document sont citées même si pour certaines, le caractère monogénique n'a pas été formellement prouvé (exemple : l'amyloïdose).

Tableau 3 : Les tests génétiques disponibles dans l'espèce féline (au 01/12/2007)

Maladies	Races	Laboratoires
Myocardiopathie hypertrophique (MCH)	Maine Coon (mutation <i>HCM1</i> ou <i>HCM^A</i>)	Antagene, Genindexe
	Ragdoll	Antagene
	Maine Coon (mutation <i>HCM2</i> ou <i>HCM^B</i>)	Laboklin
Polykystose rénale (PKD)	Persan	Antagene, Genindexe
	Exotic Shorthair, British Shorthair, Maine Coon	Antagene
Gangliosidose GM1	Korat, Siamois	Laboklin
Gangliosidose GM2	Korat	Laboklin
Mucopolysaccharidose de type VI (MPS VI)	Domestic Shorthair, Siamois	Université de Pennsylvanie
Mucopolysaccharidose de type VII (MPS VII)	Domestic Shorthair	Université de Pennsylvanie
α -mannosidose	Domestic Shorthair, Domestic Longhair Persan	Université de Pennsylvanie

Glycogénose de type IV (GSD IV)	Norvégien	Antagene, Genindexe
Déficit en pyruvate kinase (PK def)	Abyssin, Somali, Domestic Shorthair	Laboklin
Atrophie musculaire spinale (SMA)	Maine Coon	Antagene, Genindexe
Atrophie progressive de la rétine rdAc	Abyssin, Somali	Laboklin

De nombreux laboratoires proposent des tests identiques aussi, pour un test donné nous indiquerons tous les laboratoires français le proposant, puis à défaut, un laboratoire européen le proposant, puis à défaut, un laboratoire hors Europe le proposant.

1) Laboratoires français :

- Antagene : www.antagene.com
- Genindexe : www.genindexe.com

2) Laboratoire européen (allemand):

- Laboklin : www.laboklin.com

3) Laboratoire hors Europe

- Université de Pennsylvanie :

<http://w3.vet.upenn.edu/research/centers/penngen/>

Tableau 4 : Les maladies de stockage lysosomiales félines

Sous groupe	Nom de la maladie	Enzyme déficiente	Gène en cause	Races touchées
Oligosaccharidoses et glycoprotéinoïses	α -mannosidose	α -mannosidase	<i>MAN2B1</i>	Domestic Shorthair et Longhair, Persan
	Glycogénose de type II <i>Maladie de Pompe</i>	α -glucosidase	<i>GAA</i>	Domestic Shorthair
Sphingolipidoses	Gangliosidose GM1	β -galactosidase	<i>GLB1</i>	Siamois, Korat, Domestic Shorthair
	Gangliosidose GM2 <i>Maladie de Sandhoff</i>	β -hexosaminidase	<i>HEXB</i>	Korat, Domestic Shorthair
	Gangliosidose GM2A	protéine d'activation	<i>GM2A</i>	Domestic Shorthair
	Leucodystrophie à cellules globoïdes <i>Maladie de Krabbe</i>	β -galactocérebrosidase	<i>GALC</i>	Domestic Shorthair et Longhair
	Maladie de Niemann-Pick type A	Sphingomyélinase acide (ASM)	<i>ASM</i>	Siamois

Mucopolysaccharidoses	Mucopolysaccharidose de type I MPSI <i>Maladie de Hurler</i>	α -iduronidase	<i>IDUA</i>	Domestic Shorthair
	mucopolysaccharidose de type VI MPSVI <i>Maladie de Morteaux-Lamy</i>	arylsulfatase B	<i>ASB</i>	Siamois, Domestic Shorthair
	Mucopolysaccharidose de type VII MPSVII	β -glucuronidase	<i>GUSB</i>	Domestic Shorthair
Défaut d'une protéine membranaire	Maladie de Niemann-Pick type C	Protéine de transport liant le cholestérol	<i>NPCI</i>	Domestic Shorthair
Autres types	Mucolipidose de type II	N-acétylglucosaminyl-1-phosphotransférase	<i>NPTA</i>	Domestic Shorthair
	Céroïde-lipofuscinose	?	?	Siamois Domestic Shorthair
	Syndrome Chediak-Higashi	?	?	Persan

La classification des maladies a été établie d'après *Futerman et van Meer 2004*.

BIBLIOGRAPHIE

First International Feline Genetic Disease Conference In: School of Veterinary Medicine, University of Pennsylvania, Veterinary Hospital, 3850 Spruce Street, Philadelphia, PA 1998.

Abitbol M. La mutation Ferrochelatase Deficiency de la Souris de laboratoire: un modèle de protoporphyrine erythropoietique. In: Thèse Med. Vet. Alfort: 2003:113p.

Ahmad, I., RE. Hunter, JD. Flax, E. Y. Snyder and RP. Erickson. Neural stem cell implantation extends life in Niemann-Pick C1 mice. *J Appl Genet* 2007;48(3): 269-72.

Akeboshi, H., Y. Chiba, Y. Kasahara, M. Takashiba, Y. Takaoka, M. Ohsawa, Y. Tajima, I. Kawashima, D. Tsuji, K. Itoh, H. Sakuraba and Y. Jigami. Production of recombinant beta-hexosaminidase A, a potential enzyme for replacement therapy for Tay-Sachs and Sandhoff diseases, in the methylotrophic yeast *Ogataea minuta*. *Appl Environ Microbiol* 2007;73(15): 4805-12.

Alleman AR. Molecular tools for the diagnosis of animal diseases. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 1996 Sept;26:1223-1237.

Allikian MJ, McNally EM. Processing and assembly of the dystrophin glycoprotein complex. *Traffic* 2007;8:177-183.

Amberger C, Lombard C. Cardiomyopathies félines - 2. Cardiomyopathies hypertrophiques. *Le Point Vétérinaire* 1999;30:365-370.

André C, Renier C, Galibert F, Chaudieu C. Les tests génétiques dans l'espèce canine: utilité, usage, résultats. *Prat Med Chir Anim Comp* 2000;5:343-349.

Auclair D, Hopwood JJ, Lemont JF, Chen L, Byers S. Long-term intra-articular administration of recombinant human N-acetylgalactosamine-4-sulfatase in feline mucopolysaccharidosis VI. *Mol Genet Metab* 2007;91:352-361.

Awano T, Katz ML, O'Brien DP, Sohar I, Lobel P, Coates JR, et al. A frame shift mutation in canine TPP1 (the ortholog of human CLN2) in a juvenile Dachshund with neuronal ceroid lipofuscinosis. *Mol Genet Metab* 2006a;89:254-260.

Awano T, Katz ML, O'Brien DP, Taylor JF, Evans J, Khan S, et al. A mutation in the cathepsin D gene (CTSD) in American Bulldogs with neuronal ceroid lipofuscinosis. *Mol Genet Metab* 2006b;87:341-348.

Baker HJ, Lindsey JR, McKhann GM, Farrell DF. Neuronal GM1 gangliosidosis in a Siamese cat with beta-galactosidase deficiency. *Science* 1971;174:838-839.

Baker HJ, Lindsey JR. Animal model: feline GM1 gangliosidosis. *Am J Pathol* 1974;74:649-652.

Baker HJ, Mole J, Lindsey J, Creel R. Animal models of human ganglioside storage diseases. *Fed Proceed* 1976;35:1193-1201.

Bannasch DL, Hughes AM. Recent advances in small animal genetics. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 2006 May;36:461-474.

Barker C, Blakemore WF, Dell A. GM1 gangliosidosis (type I) in a cat. *Biochem J* 1986;235:151-158.

Barnett KC, Curtis R. Autosomal dominant progressive retinal atrophy in Abyssinian cats. *J Hered* 1985;76:168-170.

Barnett KC, Curtis R, Leon A. An early-onset retinal dystrophy with dominant inheritance in the Abyssinian cat. Clinical and pathological findings. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1987;28:131-139.

Barthez PY, Rivier P, Begon D. Prevalence of polycystic kidney disease in Persian related cats in France. *J Feline Med Surg* 2003;5:345-347.

Beck C, Lavelle RB. Feline polycystic kidney disease in Persian and other cats: a prospective study using ultrasonography. *Aust Vet J* 2001;79:181-184.

Beck M. New therapeutic options for lysosomal storage disorders: enzyme replacement, small molecules and gene therapy. *Hum Genet* 2007;121:1-22.

Beekman GK. Mucopolysaccharidosis VI in a kitten : A case report and discussion of feline Maroteaux-Lamy Syndrome. *Feline Practice* 1993;21:7-11.

Berg T, Tollersrud OK, Walkley SU, Siegel D, Nilssen O. Purification of feline lysosomal alpha-mannosidase, determination of its cDNA sequence and identification of a mutation causing alpha-mannosidosis in Persian cats. *Biochem J* 1997;328 (Pt 3):863-870.

Bernez V. Contribution à l'étude du phénotype chez le Scottish Fold. In: Thèse Med. Vet. Alfort: 2003:100p.

Bielicki, J, Crawley AC, Davey RC, Varnai JC, Hopwood JJ. Advantages of using same species enzyme for replacement therapy in a feline model of mucopolysaccharidosis type VI. *J Biol Chem* 1999;274(51): 36335-43.

Bildfell R, Matwichuk C, Mitchell S, Ward P. Neuronal ceroid-lipofuscinosis in a cat. *Vet Pathol* 1995;32:485-488.

Biller DS, DiBartola SP, Eaton KA, Pflueger S, Wellman ML, Radin MJ. Inheritance of polycystic kidney disease in Persian cats. *J Hered* 1996;87:1-5.

Blakemore WF, Heath MF, Bennett MJ, Cromby CH, Pollitt RJ. Primary hyperoxaluria and L-glyceric aciduria in the cat. *J Inherit Metab Dis* 1988;11 Suppl 2:215-217.

Bonazzi M, Volta A, Gnudi G, Bottarelli E, Gazzola M, Bertoni G. Prevalence of the polycystic kidney disease and renal and urinary bladder ultrasonographic abnormalities in Persian and Exotic Shorthair cats in Italy. *J Feline Med Surg* 2007;9:387-391.

Bond R. An idiopathic facial dermatitis of Persian cats. *Vet Dermatol* 2000;11:35-41.

Bosshard NU, Hubler M, Arnold S, Briner J, Spycher MA, Sommerlade HJ, et al. Spontaneous mucolipidosis in a cat: an animal model of human I-cell disease. *Vet Pathol* 1996;33:1-13.

Boyce JT, DiBartola SP, Chew DJ, Gasper PW. Familial renal amyloidosis in Abyssinian cats. *Vet Pathol* 1984;21:33-38.

Brooks DA., King BM, Crawley AC, Byers S, Hopwood JJ. Enzyme replacement therapy in Mucopolysaccharidosis VI: evidence for immune responses and altered efficacy of treatment in animal models. *Biochim Biophys Acta* 1997;1361(2): 203-16.

Brown DE, Thrall MA, Walkley SU, Wenger DA, Mitchell TW, Smith MO, et al. Feline Niemann-Pick disease type C. *Am J Pathol* 1994;144:1412-1415.

Byers PH. Ehlers-Danlos syndrome: recent advances and current understanding of the clinical and genetic heterogeneity. *J Invest Dermatol* 1994;103:47S-52S.

Cachon-Gonzales MB, Wang SZ, Lynch A, Ziegler R, Cheng SH, Cox TM. Effective gene therapy in an authentic model of Tays-Sachs related diseases. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007;103:10373-10378.

Cannon MJ, MacKay AD, Barr FJ, Rudorf H, Bradley KJ, Gruffydd-Jones TJ. Prevalence of polycystic kidney disease in Persian cats in the United Kingdom. *Vet Rec* 2001;149:409-411.

Carpenter JL, Hoffman EP, Romanul FC, Kunkel LM, Rosales RK, Ma NS, et al. Feline muscular dystrophy with dystrophin deficiency. *Am J Pathol* 1989;135:909-919.

Carville L. *Les races félines caractérisées par une modification de la texture du pelage: Rex, Sphinx, American Wirehair*. In: Thèse Méd. Vét. . Alfort: 1995:147p.

Casal M, Haskins M. Large animal models and gene therapy. *Eur J Hum Genet* 2006;14:266-272.

Chang J, Jung J, Oh S, Lee S, Kim G, Kim H, et al. Osteochondrodysplasia in three Scottish Fold cats. *J Vet Sci* 2007;8:307-309.

Chavany C, Jendoubi M. Biology and potential strategies for the treatment of GM2 gangliosidoses. *Mol Med Today* 1998;4:158-165.

Chen YQ, Rafi MA, de Gala G, Wenger DA. Cloning and expression of cDNA encoding human galactocerebrosidase, the enzyme deficient in globoid cell leukodystrophy. *Hum Mol Genet* 1993;2:1841-1845.

Chetboul V, Pouchelon J, Bureau-Amaglions. Echocardiographie et examen Doppler lors de cardiopathies In: *Echocardiographie et Echo-Doppler du chien et du chat*. Paris: Masson; 1999:81-118.

Chetboul V, Sampedrano CC, Tissier R, Gouni V, Saponaro V, Nicolle AP, et al. Quantitative assessment of velocities of the annulus of the left atrioventricular valve and left ventricular free wall in healthy cats by use of two-dimensional color tissue Doppler imaging. *Vet Res* 2006a;67:250-258.

Chetboul V, Blot S, Sampedrano CC, Thibaud JL, Granger N, Tissier R, et al. Tissue Doppler-imaging for detection of radial and longitudinal myocardial dysfunction in a family of cats affected by dystrophin-deficient hypertrophic muscular dystrophy. *J Vet int medecine* 2006b;20:640-647.

Chetboul V, Sampedrano CC, Gouni V, Nicolle AP, Pouchelon JL. Two-dimensional color tissue Doppler imaging detects myocardial dysfunction before occurrence of hypertrophy in a young Maine Coon cat. *Vet Radiol Ultrasound* 2006c;47:295-300.

Cho KW, Youn HY, Watari T, Tsujimoto H, Hasegawa A, Satoh H. A proposed nomenclature of the domestic cat karyotype. *Cytogenet Cell Genet*. 1997;79:71-78.

Clarke LA, Russell CS, Pownall S, Warrington CL, Borowski A, Dimmick JE, et al. Murine mucopolysaccharidosis type I: targeted disruption of the murine alpha-L-iduronidase gene. *Hum Mol Genet* 1997;6:503-511.

Clerc B. Ophtalmologie Vétérinaire. 2ème éd. Paris: editions du point vétérinaire, 1997, 664p.

Colgan SP, Hull-Thrall MA, Gasper PW, Gould DH, Rose BJ, Fulton R, et al. Restoration of neutrophil and platelet function in feline Chediak-Higashi syndrome by bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1991;7:365-374.

Collier LL, Prieur DJ, King EJ. Ocular melanin pigmentation anomalies in cats, cattle, mink, and mice with Chediak-Higashi syndrome: histologic observations. *Curr Eye Res* 1984;3:1241-1251.

Cooper BJ, Winand NJ, Stedman H, Valentine BA, Hoffman EP, Kunkel LM, et al. The homologue of the Duchenne locus is defective in X-linked muscular dystrophy of dogs. *Nature* 1988;334:154-156.

Cork LC, Munnell JF, Lorenz MD, Murphy JV, Baker HJ, Rattazzi MC. GM2 ganglioside lysosomal storage disease in cats with beta-hexosaminidase deficiency. *Science* 1977;196:1014-1017.

Counts DF, Knighten P, Hegreberg G. Biochemical changes in the skin of mink with Ehlers-Danlos syndrome: increased collagen biosynthesis in the dermis of affected mink. *J Invest Dermatol* 1977;69:521-526.

Counts DF, Byers PH, Holbrook KA, Hegreberg GA. Dermatosparaxis in a Himalayan cat: I. Biochemical studies of dermal collagen. *J Invest Dermatol* 1980;74:96-99.

Cowles BE, Meyers KM, Wardrop KJ, Menard M, Sylvester D. Prolonged bleeding time of Chediak-Higashi cats corrected by platelet transfusion. *Thromb Haemost* 1992;67:708-712.

Cox NR, Ewald SJ, Morrison NE, Gentry AS, Schuler M, Baker HJ. Thymic alterations in feline GM1 gangliosidosis. *Vet Immunol Immunopathol* 1998;63:335-353.

Crawley AC, Yogalingam G, Muller VJ, Hopwood JJ. Two mutations within a feline mucopolysaccharidosis type VI colony cause three different clinical phenotypes. *J Clin Invest* 1998;101:109-119.

Crawley AC, Muntz FH, Haskins ME, Jones BR, Hopwood JJ. Prevalence of mucopolysaccharidosis type VI mutations in Siamese cats. *J Vet Intern Med* 2003;17:495-498.

Cribiu EP. La cytogénétique du chien et ses indications. *Le Point Vétérinaire* 1996;28:399-403.

Cummings JF, Wood PA, de Lahunta A, Walkley SU, Le Boeuf L. The clinical and pathologic heterogeneity of feline alpha-mannosidosis. *J Vet Intern Med* 1988;2:163-170.

De Lorenzi D, Bernardini M, Pumarola M. Primary hyperoxaluria (L-glyceric aciduria) in a cat. *J Feline Med Surg* 2005;7:357-361.

De Maria R, Divari S, Bo S, Sonnio S, Lotti D, Capucchio MT, et al. Beta-galactosidase deficiency in a Korat cat: a new form of feline GM1-gangliosidosis. *Acta Neuropathol (Berl)* 1998;96:307-314.

Deforest M, Baskur P. Malformations and the Manx Syndrome in Cats. *Can Vet J* 1979;304-314.

Dial S, Mitchell TW, LeCouteur RA, Wenger DA, Roberts SM, Gasper P W, et al. GM1-gangliosidosis (Type II) in three cats. *J Am Anim Hosp Assoc* 1994;30:355-359.

DiBartola SP, Benson M, Dwulet FE, Cornacoff JB. Isolation and characterization of amyloid protein AA in the Abyssinian cat. *Lab Invest* 1985;52:485-489.

DiBartola SP, Hill RL, Fechheimer S, Powers JD. Pedigree analysis of Abyssinian cats with familial amyloidosis. *Am J Vet Res* 1986;47:2666-2668.

Dickie MH, Hamann WD. Oxalate (*Rumex venosus*) poisoning in cattle. *J Am Vet Med Assoc* 1978;173:73-74.

Dillon AR, Boudreaux MK. Combined factors IX and XII deficiencies in a family of cats. *J Am Vet Med Assoc* 1988;193:833-834.

Dodge JC, Clarke J, Song A, Bu J, Yang W, Taksir TV, et al. Gene transfer of human acid sphingomyelinase corrects neuropathology and motor deficits in a mouse model of Niemann-Pick type A disease. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005;102:17822-17827.

Domanjko-Petric A, Cerneć D, Cotman M. Polycystic kidney disease: a review and occurrence in Slovenia with comparison between ultrasound and genetic testing. *J Feline Med Surg* 2007.

Donnelly WJ, Sheahan BJ, Kelly M. Beta-galactosidase deficiency in GM1 gangliosidosis of Friesian calves. *Res Vet Sci* 1973;15:139-141.

Drögmüller C, Wöhlke A, Disti O. Characterization of candidate genes for neuronal ceroid lipofuscinosis in dog. *J Hered* 1999;96:735-738.

Eaton KA, Biller DS, DiBartola SP, Radin MJ, Wellman ML. Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease in Persian and Persian-cross Cats. *Vet Pathol* 1997;34:117-126.

Ewert R., A. Gulijew, R. Wensel, M. Dandel, M. Hummel, M. Vogel, R. Meyer and R. Hetzer. [Glycogenosis type IV as a seldom cause of cardiomyopathy - report about a successful heart transplantation]. *Z Kardiol* 1999;88(10): 850-6.

Ferasin L, Sturgess CP, Cannon MJ, Caney SM, Gruffydd-Jones TJ, Wotton PR. Feline idiopathic cardiomyopathy: a retrospective study of 106 cats (1994-2001). *J Feline Med Surg* 2003;5:151-159.

Fowler KJ, Sahhar MA, Tassicker RJ. Genetic counseling for cat and dog owners and breeders-managing the emotional impact. *J Am Vet Med Assoc* 2000 Feb;216:498-501.

71. Fox P. Feline cardiomyopathy. In: *Contemp Issues Small Anim Pract*. New York: Bonagura JD; 1987:157.

Futerman AH, van Meer G. The cell biology of lysosomal storage disorders. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2004;5:554-565.

Fyfe JC, Giger U, Van Winkle TJ, Haskins ME, Steinberg SA, Wang P, et al. Glycogen storage disease type IV: inherited deficiency of branching enzyme activity in cats. *Pediatr Res* 1992;32:719-725.

Fyfe JC, Kurzhals RL, Lassaline ME, Henthorn PS, Alur PR, Wang P, et al. Molecular basis of feline beta-glucuronidase deficiency: an animal model of mucopolysaccharidosis VII. *Genomics* 1999;58:121-128.

Fyfe JC, Menotti-Raymond M, David VA, Brichta L, Schaffer AA, Agarwala R, et al. An approximately 140-kb deletion associated with feline spinal muscular atrophy implies an essential LIX1 function for motor neuron survival. *Genome Res* 2006;16:1084-1090.

Fyfe JC, Kurzhals RL, Hawkins MG, Wang P, Yuhki N, Giger U, et al. A complex rearrangement in GBE1 causes both perinatal hypoglycemic collapse and late-juvenile-onset neuromuscular degeneration in glycogen storage disease type IV of Norwegian forest cats. *Mol Genet Metab* 2007;90:383-392.

Gaschen FP, Haugh PG. Hypertrophic feline muscular dystrophy - a unique clinical expression of dystrophin deficiency. *Feline Practice* 1994;22:23-27.

Gaschen FP, Hoffman EP, Gorospe JR, Uhl EW, Senior DF, Cardinet GH, 3rd, et al. Dystrophin deficiency causes lethal muscle hypertrophy in cats. *J Neurol Sci* 1992;110:149-159.

Gaschen FP, Jaggy A, Jones B. Congenital diseases of feline muscle and neuromuscular junction. *J Feline Med Surg* 2004;6:355-366.

Germain DP. Ehlers-Danlos syndrome type IV. *Orphanet J Rare Dis* 2007;2:32.

Giddens WE, Jr., Labbe RF, Swango LJ, Padgett GA. Feline congenital erythropoietic porphyria associated with severe anemia and renal disease. Clinical, morphologic, and biochemical studies. *Am J Pathol* 1975;80:367-386.

Giger U. Clinical genetics. In: *Textbook of veterinary internal medicine: diseases of the dog and cat*, 5 ed Philadelphia, USA: W.B. Saunders. ; 2000:2-5.

Giger U, Tcherneva E, Caverly J, Seng A, Huff A, Cullen K, et al. A missense point mutation in N-acetylglucosamine-1-phosphotransferase causes mucolipidosis II in domestic shorthair cat. *J Vet Intern Med* 2006;20:271.

Ginzinger DG, Lewis ME, Ma Y, Jones BR, Liu G, Jones SD. A mutation in the lipoprotein lipase gene is the molecular basis of chylomicronemia in a colony of domestic cats. *J Clin Invest* 1996;97:1257-1266.

Gitzelmann R, Bosshard NU, Superti-Furga A, Spycher MA, Briner J, Wiesmann U, et al. Feline mucopolysaccharidosis VII due to beta-glucuronidase deficiency. *Vet Pathol* 1994;31:435-443.

Glaze MB. Congenital and hereditary ocular abnormalities in cats. *Clin Tech Small Anim Pract* 2005;20:74-82.

Goree M, Catalfamo JL, Aber S, Boudreaux MK. Characterization of the mutations causing hemophilia B in 2 domestic cats. *J Vet Intern Med* 2005;19:200-204.

Gould DJ, Sargan DR. Autosomal dominant retinal dystrophy (Rdy) in Abyssinian cats: exclusion of PDE6G and ROM1 and likely exclusion of Rhodopsin as candidate genes. *Anim Genet* 2002;33:436-440.

Green PD, Little PB. Neuronal ceroid-lipofuscin storage in Siamese cats. *Can J Comp Med* 1974;38:207-212.

Green RA, White F. Feline factor XII (Hageman) deficiency. *Am J Vet Res* 1977;38:893-895.

Haggstrom J. Hypertrophic cardiomyopathy in cats--it used to be so simple! *J Feline Med Surg* 2003;5:139-141.

Haltia M. The neuronal ceroid-lipofuscinoses: from past to present. *Biochim Biophys Acta* 2006;1762:850-856.

Hardy WJ. Feline oncoretroviruses. In: *Viruses: The Retroviridae*. New York: Plenum; 1993:109-180.

Harvey AM, Holt PE, Barr F, Rizzo F, Tasker S. Treatment and long-term follow-up of extrahepatic biliary obstruction with bilirubin cholelithiasis in a Somali cat with pyruvate kinase deficiency. *J Feline Med Surg* 2007;9:424-431.

Harvey JW, Dahl M, High ME. Methemoglobin reductase deficiency in a cat. *J Am Vet Med Assoc* 1994;9:1290-1292.

Harvey JW. Congenital erythrocyte enzyme deficiencies. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 1996;26:1003-1011.

Harvey JW. Pathogenesis, laboratory diagnosis, and clinical implications of erythrocyte enzyme deficiencies in dogs, cats, and horses. *Vet Clin Pathol* 2006;35:144-156.

Haskins M, Jezyk PF, Desnick RJ, McDonough SK, Patterson DF. Alpha-L-iduronidase deficiency in a cat: a model of mucopolysaccharidosis I. *Pediatr Res* 1979a;13:1294-1297.

Haskins M, Jezyk PF, Desnick RJ, McDonough SK, Patterson DF. Mucopolysaccharidosis in a domestic short-haired cat--a disease distinct from that seen in the Siamese cat. *J Am Vet Med Assoc* 1979b;175:384-387.

Haskins M, Aguirre GD, Jezyk PF, Desnick RJ, Patterson DF. The pathology of the feline model of mucopolysaccharidosis I. *Am J Pathol* 1983;112:27-36.

Haskins ME, Otis EJ, Hayden JE, Jezyk PF, Stramm L. Hepatic storage of glycosaminoglycans in feline and canine models of mucopolysaccharidoses I, VI, and VII. *Vet Pathol* 1992;29: 112-9.

Haskins M, Casal M, Ellinwood NM, Melniczek J, Mazrier H, Giger U. Animal models for mucopolysaccharidoses and their clinical relevance. *Acta Paediatr Suppl* 2002;91:88-97.

Hauge JG, Dodds J, Womack JE. Molecular genetics, gene transfer and therapy. *Adv med vet* 1997;40:1-49.

He Q, Lowrie C, Shelton GD, Castellani RJ, Menotti-Raymond M, Murphy W, et al. Inherited motor neuron disease in domestic cats: a model of spinal muscular atrophy. *Pediatr Res* 2005;57:324-330.

He X, Li CM, Simonaro CM, Wan Q, Haskins ME, Desnick RJ, et al. Identification and characterization of the molecular lesion causing mucopolysaccharidosis type I in cats. *Mol Genet Metab* 1999;67:106-112.

Hegreberg GA. Animal model of human disease: Ehlers-Danlos syndrome. *Am J Pathol* 1975;79:383-386.

Helps C, Tasker S, Barr F, Wills S, Gruffydd-Jones T. Detection of the single nucleotide polymorphism causing feline autosomal-dominant polycystic kidney disease in Persians from the UK using a novel real-time PCR. *Mol Cell Prob* 2007;21:31-34.

Hitte C, Madeoy J, Kirkness EF, Priat C, Lorentzen TD, Senger F, et al. Facilitating genome navigation: survey sequencing and dense radiation-hybrid gene mapping. *Nat Rev Genet* 2005;6:643-648.

Holbrook KA, Byers PH, Counts DF, Hegreberg GA. Dermatosparaxis in a Himalayan cat: II. Ultrastructural studies of dermal collagen. *J Invest Dermatol* 1980;74:100-104.

Hubler M, Haskins ME, Arnold S, Kaser-Hotz B, Bosshard NU, Briner J, et al. Mucolipidosis type II in a domestic shorthair cat. *J Small Anim Pract* 1996;37:435-441.

Hubler M, Volkert M, Kaser-Hotz B, Arnold S. Palliative irradiation of Scottish Fold osteochondrodysplasia. *Vet Radiol Ultrasound* 2004;45:582-585.

Hugnet C. La maladie polykystique rénalechez le chat. *Le Nouveau Praticien Vétérinaire* 2007;33:57-60.

Hyman JA, Vaegan, Lei B, Narfstrom KL. Electrophysiologic differentiation of homozygous and heterozygous Abyssinian-crossbred cats with late-onset hereditary retinal degeneration. *Am J Vet Res* 2005;66:1914-1921.

Iannaccone ST. Feline spinal muscular atrophy. *Pediatr Res* 2005;57:322-323.

Inada S, Mochizuki M, Izumo S, Kuriyama M, Sakamoto H, Kawasaki Y, et al. Study of hereditary cerebellar degeneration in cats. *Am J Vet Res* 1996;57:296-301.

Infante RE, Abi-Mosleh L, Radhakrishnan A, Dale JD, Brown MS, Goldstein JL. Purified NPC1 protein: I. Binding of cholesterol and oxysterols to a 1278-amino acid membrane protein. *J Biol Chem* 2007a.

Infante RE, Radhakrishnan A, Abi-Mosleh L, Kinch LN, Wang ML, Grishin NV, et al. Purified NPC1 protein: II. Localization of sterol binding to a 240-amino acid soluble luminal loop. *J Biol Chem* 2007b.

Johnson KH. Globoid cell leukodystrophy in the cat. *Vet Med Assoc* 1970;157:2057-2064.

Johnstone AC, Jones BR, Thompson JC, Hancock WS. The pathology of an inherited hyperlipoproteinaemia of cats. *J Comp Pathol* 1990;102:125-137.

Johnstone IB, Morton J, Allen DG. Factor VIII deficiency in a cat. *Can Vet J* 1987;28:671-673.

Joly D, Ishibe S, Nickel C. The polycystin 1-C terminal fragment stimulates ERK-dependent spreading of renal, epihyelial cells. *J Biol Chem* 2006;281:26329-26339.

Kan YW. Molecular biology of hemoglobin: its application to sickle cell anemia and thalassemia. *Schweiz Med Wochenschr Suppl* 1991;43:51-54.

Kanae Y, Endoh D, Yamato O, Hayashi D, Matsunaga S, Ogawa H, et al. Nonsense mutation of feline beta-hexosaminidase beta-subunit (HEXB) gene causing Sandhoff disease in a family of Japanese domestic cats. *Res Vet Sci* 2007;82:54-60.

Kanno H, Utsugisawa T, Aizawa S, Koizumi T, Aisaki K, Hamada T, et al. Transgenic rescue of hemolytic anemia due to red blood cell pyruvate kinase deficiency. *Haematologica* 2007;92:731-737.

Kaplan JC, Delpech M. *Biologie moléculaire et médecine*, 2e ed Flammarion; 1996;790.

Kaplan JC, De Domenico I, Ward DM. Chediak-Higashi syndrome. *Curr Opin Hematol* 2008;15:22-29.

Katz ML, Khan S, Awano T, Shahid SA, Siakotos AN, Johnson GS. A mutation in the CLN8 gene in English Setter dogs with neuronal ceroid-lipofuscinosis. *Biochem Biophys Res Commun* 2005;327:541-547.

Kier AB, Bresnahan JF, White FJ, Wagner JE. The inheritance pattern of factor XII (Hageman) deficiency in domestic cats. *Can J Comp Med* 1980;44:309-314.

Kittleson MD, Meurs KM, Munro MJ, Kittleson JA, Liu SK, Pion PD, et al. Familial hypertrophic cardiomyopathy in maine coon cats: an animal model of human disease. *Circulation* 1999;99:3172-3180.

Koch MC, Steinmeyer K, Lorenz C, Ricker K, Wolf F, Otto M, et al. The skeletal muscle chloride channel in dominant and recessive human myotonia. *Science* 1992;257:797-800.

Kohn B, Giger U, Fumi C, Seng A. Anemia due to erythrocytic pyruvate kinase deficiency and its incidence in Somali and Abyssian cats in Germany. *Kleintierpraxis* 2005;50:305-312.

Koppang N. English setter model and juvenile ceroid-lipofuscinosis in man. *Am J Med Genet* 1992;42:599-604.

Kramer JW, Davis WC, Prieur DJ. The Chediak-Higashi syndrome of cats. *Lab Invest* 1977;36:554-562.

Kraus MS, Calvert CA, Jacobs GJ. Hypertrophic cardiomyopathy in a litter of five mixed-breed cats. *J Am Anim Hosp Assoc* 1999;35:293-296.

Kyttala A, Lahtinen U, Bräulke T, Hofmann SL. Functional biology of the neuronal ceroid lipofuscinoses (NCL) proteins. *Biochim Biophys Acta* 2006;1762:920-933.

Lee WC, Courtenay A, Troendle FJ, Stallings-Mann ML, Dickey CA, DeLucia MW, et al. Enzyme replacement therapy results in substantial improvements in early clinical phenotype in a mouse model of globoid cell leukodystrophy. *Faseb J* 2005;19:1549-1551.

Lefebvre S, Burglen L, Reboullet S, Clermont O, Burlet P, Viollet L, et al. Identification and characterization of a spinal muscular atrophy-determining gene. *Cell* 1995;80:155-165.

Leimig T, Mann L, Martin P, Bonten E, Persons D, Knowles J, et al. Functional amelioration of murine galactosialidosis by genetically modified bone marrow hematopoietic progenitor cells. *Blood* 2002;99:3169-3178.

Leon A, Curtis R. Autosomal dominant rod-cone dysplasia in the Rdy cat. 1. Light and electron microscopic findings. *Exp Eye Res* 1990;51:361-381.

Lin D, Donsante A, Macauley S, Levy B, Vogler C, Sands MS. Central Nervous System-directed AAV2/5-Mediated Gene Therapy Synergizes with Bone Marrow Transplantation in the Murine Model of Globoid-cell Leukodystrophy. *Mol Ther* 2007;15:44-52.

Lindblad-Toh K, Wade CM, Mikkelsen TS, Karlsson EK, Jaffe DB, Kamal M, et al. Genome sequence, comparative analysis and haplotype structure of the domestic dog. *Nature* 2005;438:803-819.

Littlewood JD. Inherited bleeding disorders of dogs and cats. *J Small Anim Pract* 1989;30:140-143.

Littlewood JD, Shaw SC, Coombes LM. Vitamin K-dependent coagulopathy in a British Devon rex cat. *J Small Anim Pract* 1995;36:115-118.

Liu G, Ashbourne Excoffon KJ, Wilson JE, McManus BM, Rogers QR, Miao L, et al. Phenotypic correction of feline lipoprotein lipase deficiency by adenoviral gene transfer. *Hum Gene Ther* 2000;11:21-32.

Luzi P, Rafi MA, Victoria T, Baskin GB, Wenger DA. Characterization of the rhesus monkey galactocerebrosidase (GALC) cDNA and gene and identification of the mutation causing globoid cell leukodystrophy (Krabbe disease) in this primate. *Genomics* 1997;42:319-324.

Lyons LA, Biller DS, Erdman CA, Lipinski MJ, Young AE, Roe BA, et al. Feline polycystic kidney disease mutation identified in PKD1. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:2548-2555.

Ma X, Liu Y, Tittiger M, Hennig A, Kovacs A, Popelka S, et al. Improvement in mucopolysaccharidosis I in mice after adult retroviral vector-mediated gene therapy with immunomodulation. *Mol Ther* 2007;15:889-902.

MacDonald KA, Kittleson MD, Larson RF, Kass P, Klose T, Wisner ER. The effect of ramipril on left ventricular mass, myocardial fibrosis, diastolic function, and plasma neurohormones in Maine Coon cats with familial hypertrophic cardiomyopathy without heart failure. *J Vet Intern Med* 2006;20:1093-1105.

Macri B, Marino F, Mazzullo G, Trusso A, Maria R, Amedeo S, et al. Mucopolysaccharidosis VI in a Siamese/short-haired European cat. *Journal of Veterinary Medicine Series A* 2002;49:438-442.

Maddison JE, Watson AD, Eade IG, Exner T. Vitamin K-dependent multifactor coagulopathy in Devon Rex cats. *J Am Vet Med Assoc* 1990;197:1495-1497.

Maenhout T, Kint JA, Dacremont G, Ducatelle R, Leroy JG, Hoorens JK. Mannosidosis in a litter of Persian cats. *Vet Rec* 1988;122:351-354.

Maggio-Price L, Dodds WJ. Factor IX deficiency (hemophilia B) in a family of British shorthair cats. *J Am Vet Med Assoc* 1993;203:1702-1704.

Maggitti P. *Scottish Fold cats*. Hauppauge, NY: Barron's Educational Series, Inc.; 1993;11-15, 77-82.

Malik R, Mepstead K, Yang F, Harper C. Hereditary myopathy in Devon Rex cats. *J Small Anim Pract* 1993;34:539-546.

Malik R, Allan GS, Howlett CR, Thompson DE, James G, McWhirter C, et al. Osteochondrodysplasia in Scottish Fold cats. *Aust Vet J* 1999;77:85-92.

Malik R. Genetic disease of the cats. *J Feline Med Surg* 2001;3:109 -113.

Mansfield CS, Clark P. Pyruvate kinase deficiency in a Somali cat in Australia. *Aust Vet J* 2005;83:483-485.

Martin DR, Krum BK, Varadarajan GS, Hathcock TL, Smith BF, Baker HJ. An inversion of 25 base pairs causes feline GM2 gangliosidosis variant. *Exp Neurol* 2004;187:30-37.

Martin DR, Cox NR, Morrison NE, Kennamer DM, Peck SL, Dodson AN, et al. Mutation of the GM2 activator protein in a feline model of GM2 gangliosidosis. *Acta Neuropathol (Berl)* 2005;110:443-450.

Martin L, Vandewoud S, Boon J. Left ventricular hypertrophy in a closed colony of Persian cats (abstract). *J Vet Intern Med* 1994;8:143.

Matern D, TE. Starzl, W Arnaout, J Barnard, JS Bynon, A Dhawan, J Emond, EB Haagsma, G Hug, A Lachaux, GP Smit and Y Chen. Liver transplantation for glycogen storage disease types I, III, and IV. *Eur J Pediatr* 1999;158 Suppl 2: S43-8.

Mathews KG, Koblik PD, Knoeckel MJ, Pool RR, Fyfe JC. Resolution of lameness associated with Scottish fold osteodystrophy following bilateral ostectomies and pantarsal arthrodeses: a case report. *J Am Anim Hosp Assoc* 1995;31:280-288.

Matsumura K, Campbell KP. Dystrophin-glycoprotein complex: its role in the molecular pathogenesis of muscular dystrophies. *Muscle Nerve* 1994;17:2-15.

Mazrier H, Van Hoeven M, Wang P, Knox VW, Aguirre GD, Holt E, et al. Inheritance, biochemical abnormalities, and clinical features of feline mucolipidosis II: the first animal model of human I-cell disease. *J Hered* 2003;94:363-373.

McClorey G, Moulton HM, Iversen PL, Fletcher S, Wilton SD. Antisense oligonucleotide-induced exon skipping restores dystrophin expression in vitro in a canine model of DMD. *Gene Ther* 2006;13: 1373-81.

McGovern MM, Mandell N, Haskins M, Desnick RJ. Animal model studies of allelism: characterization of arylsulfatase B mutations in homoallelic and heteroallelic (genetic compound) homozygotes with feline mucopolysaccharidosis VI. *Genetics* 1985;110:733-749.

McGraw RA, Carmichael KP. Molecular basis of globoid cell leukodystrophy in Irish setters. *Vet J* 2006;171:370-372.

McKerrell RE, Blakemore WF, Heath MF, Plumb J, Bennett MJ, Pollitt RJ, et al. Primary hyperoxaluria (L-glyceric aciduria) in the cat: a newly recognised inherited disease. *Vet Rec* 1989;125:31-34.

Melville SA, Wilson CL, Chiang CS, Studdert VP, Lingaas F, Wilton AN. A mutation in canine CLN5 causes neuronal ceroid lipofuscinosis in Border collie dogs. *Genomics* 2005;86:287-294.

Menotti-Raymond M, David VA, Lyons LA, Schaffer AA, Tomlin JF, Hutton MK, et al. A genetic linkage map of microsatellites in the domestic cat (*Felis catus*). *Genomics* 1999 Apr;57:9-23.

Menotti-Raymond M, David VA, Agarwala R, Schaffer AA, Stephens R, O'Brien SJ, et al. Radiation hybrid mapping of 304 novel microsatellites in the domestic cat genome. *Cytogenetic-and-Genome-Research* 2003a;102:272-276.

Menotti-Raymond M, David VA, Roelke ME, Chen ZQ, Menotti KA, Sun S, et al. Second-generation integrated genetic linkage/radiation hybrid maps of the domestic cat (*Felis catus*). *J Hered* 2003b;94:95-106.

Menotti-Raymond M, David VA, Schäffer AA, Stephens R, Wells D, Kumar-Sing R, et al. Mutation in CEP290 discovered for cat model of human retinal degeneration. *J Hered* 2007;98:211-220.

Meurs K, Kittleson MD, Towbin J, Ware W. Familial systolic anterior motion of the mitral valve and/or hypertrophic cardiomyopathy is apparently inherited as an autosomal dominant trait in a family of American shorthair cats (abstract). *J Vet int medecine* 1997;11:138.

Meurs KM, Sanchez X, David RM, Bowles NE, Towbin JA, Reiser PJ, et al. A cardiac myosin binding protein C mutation in the Maine Coon cat with familial hypertrophic cardiomyopathy. *Hum Mol Genet* 2005;14:3587-3593

Meurs K, Norgard M, Ederer M, Hendrix K, Kittleson MD. A substitution mutation in the myosin binding protein C gene in ragdoll hyperthrophic cardiomyopathy. *Genomics* 2007;90:261-264.

Meyers-Wallen VN, Wilson JD, Griffin JE, Fisher S, Moorhead PH, Goldschmidt MH, et al. Testicular feminization in a cat. *J Am Vet Med Assoc* 1989;195:631-634.

Meyers-Wallen VN. Genetics of sexual differentiation and anomalies in dogs and cats. *J Reprod Fertil Suppl* 1993;47:441-452.

Moraillon R, Legeay Y, Fourrier P, Lapierre C. Dictionnaire pratique de thérapeutique canine et féline. Masson, Paris 1997 :569pp.

Moreau R, Vallet JM, Hugon J, Leboulet M, Vandevelde M. Peripheral and central distal axonopathy of suspected inherited origin in Birman cats. *Acta Neuropathol* 1991;82:143-146.

Muldoon LL, Neuwelt EA, Pagel MA, Weiss DL. Characterization of the molecular defect in a feline model for type II GM2-gangliosidosis (Sandhoff disease). *Am J Pathol* 1994;144:1109-1118.

Munana KR, Luttgen PJ, Thrall MA, Mitchell TW, Wenger DA. Neurological manifestations of Niemann-Pick disease type C in cats. *J Vet Intern Med* 1994;8:117-121.

Munday BL. Epitheliogenesis imperfecta in lambs and kittens. *Br Vet J* 1970;126:xlvii.

Munsat TL, Davies KE. International SMA consortium meeting. (26-28 June 1992, Bonn, Germany). *Neuromuscul Disord* 1992;2:423-428.

Murphy WJ, Menotti-Raymond M, Lyons LA, Thompson MA, O'Brien SJ. Development of a feline whole genome radiation hybrid panel and comparative mapping of human chromosome 12 and 22 loci. *Genomics* 1999 Apr;57:1-8.

Murphy WJ, Sun S, Chen Z, Yuhki N, Hirschmann D, Menotti-Raymond M, et al. A radiation hybrid map of the cat genome: implications for comparative mapping. *Genome Res* 2000;10:691-702.

Nagle DL, Karim MA, Woolf EA, Holmgren L, Bork P, Misumi DJ, et al. Identification and mutation analysis of the complete gene for Chediak-Higashi syndrome. *Nat Genet* 1996;14:307-311.

Nakagawa K, Takemura N, Machida N, Kawamura M, Amasaki H, Hirose H. Hypertrophic cardiomyopathy in a mixed breed cat family. *J Vet Med Sci* 2002;64:619-621.

Nakayama H, Uchida K, Shouda T, Uetsuka K, Sasaki N, Goto N. Systemic ceroid-lipofuscinosis in a Japanese domestic cat. *J Vet Med Sci* 1993;55:829-831.

Narfström K. Hereditary and congenital ocular disease. *J Feline Med Surg* 1999;1:135-141.

Narfström K. Hereditary progressive retinal atrophy in the Abyssinian cat. *J Hered* 1983;74:273-276.

Narfström K. Progressive retinal atrophy in the Abyssinian cat. Clinical characteristics. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1985;26:193-200.

Narfström K, Wilen M, Andersson B. Hereditary retinal degeneration in the Abyssinian cat: developmental studies using electroretinography. *Doc Ophthalmol* 1988;69:111-118.

Negrin A, Bernardini M, Baumgartner W, Castagnaro M. Late onset cerebellar degeneration in a middle-aged cat. *J Feline Med Surg* 2006;8:424-429.

Nelson R, Couto C. Myocardial diseases of the cat. In: *Small Animal Internal Medicine*, 3rd ed. Saint Louis: Mosby; 2003:122-129.

Neuwelt EA, Johnson WG, Blank NK, Pagel MA, Maslen-McClure C, McClure MJ, et al. Characterization of a new model of GM2-gangliosidosis (Sandhoff's disease) in Korat cats. *J Clin Invest* 1985;76:482-490.

O'Brien SJ, Nash WG. Genetic mapping in mammals. Chromosome map of the domestic cat. *Science* 1982;216.

O'Brien SJ, Wienberg J, Lyons LA. Comparative genomics: lessons from cats. *Trends Genet* 1997a;13:393-399.

O'Brien SJ, Cevario SJ, Martenson JS, Thompson MA, Nash WG, Chang E, et al. Comparative gene mapping in the domestic cat (*Felis catus*). *J Hered* 1997b;88:408-414.

O'Brien SJ, Menotti-Raymond M, Murphy WJ, Yuhki N. The Feline Genome Project. *Annu Rev Genet* 2002;36:657-686.

Oehmig A, Cortes ML, Perry KF, Sena-Esteves M, Fraefel C, Breakfield XO. Integration of active human beta-galactosidase gene (100 kb) into genome using HSV/AAV amplicon vector. *Gene Therapy* 2007;14:1078-1091.

Ostrander EA, Giger U, Lindblad-Toh K. *The Dog and its genome*. New York: Cold Spring Harbor; 2006.

Passini MA, Dodge JC, Bu J, Yang W, Zhao Q, Sondhi D, et al. Intracranial delivery of CLN2 reduces brain pathology in a mouse model of classical late infantile neuronal ceroid lipofuscinosis. *J Neurosci* 2006;26:1334-1342.

Passini MA, Bu J, Fidler JA, Ziegler R, Foley JW, Dodge JC, et al. Combination brain and systemic injections of AAV provide maximal functional survival benefits in the Niemann-Pick mouse. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007;104:9505-9510.

Patterson DG, Aguirre GA, Fyfe JC, Giger U, Green PL, Haskins ME, et al. Is this a genetic disease? *J small animal pract* 1989;30:127-139.

Patterson MC, Platt F. Therapy of Niemann-Pick disease, type C. *Biochim Biophys Acta* 2004;1685: 77-82.

Pennisi E. Archaeology. Burials in Cyprus suggest cats were ancient pets. *Science* 2004;304:189.

Perou CM, Moore KJ, Nagle DL, Misumi DJ, Woolf EA, McGrail SH, et al. Identification of the murine beige gene by YAC complementation and positional cloning. *Nat Genet* 1996;13:303-308.

Plotnick A, Brunt JE, Reitz B. Cutaneous asthenia in a cat. *Feline practice* 1992;20:9-12.

Ponder KP, Wang B, Wang P, Ma X, Herati R, Cullen K, et al. Mucopolysaccharidosis I cats mount a cytotoxic T lymphocyte response after neonatal gene therapy that can be blocked with CTLA4-Ig. *Mol Ther* 2006;14:5-13.

Pontius JU, Mullikin JC, Smith DR, Lindblad-Toh K, S. G, Clamp M, et al. Initial sequence and comparative analysis of the cat genome. *Genome Res* 2007;17:1675-1689.

Prieur DJ, Collier LL. Animal model of human disease: Chediak-Higashi syndrome. *Am J Pathol* 1978;90:533-536.

Prieur DJ, Collier LL. Inheritance of the Chediak-Higashi syndrome in cats. *J Hered* 1981;72:175-177.

Rah H, Maggs DJ, Blankenship TN, Narfstrom K, Lyons LA. Early-onset, autosomal recessive, progressive retinal atrophy in Persian cats. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005;46:1742-1747.

Reginato CF, Backus RC, Rogers QR. Improved growth of lipoprotein lipase deficient kittens by feeding a low-fat, highly digestible diet small star, filled. *J Nutr Biochem* 2002;13:149-156.

Rettenberger G, Klett C, Zechner U, Bruch J, Just W, Vogel W, et al. ZOO-FISH analysis: cat and human karyotypes closely resemble the putative ancestral mammalian karyotype. *Chromosome Res* 1995;3:479-486.

Reuser AJJ. Molecular biology, Therapeutic Trials and animal Models of Lysosomal Storage Diseases-Type II. Glycogenosis as an Example. *Annales de Biologie Clinique* 1993;51:218-219.

Richard P. Hypertrophic cardiomyopathy: distribution of disease genes, spectrum of mutations, and implications for a molecular diagnostic strategy. *Circulation* 2003;107:2227-2232.

Robinson R. Spasticity in the Devon Rex cat. *Vet Rec* 1992;132:302.

Rodrigues NR, Owen N, Talbot K, Ignatius J, Dubowitz V, Davies KE. Deletions in the survival motor neuron gene on 5q13 in autosomal recessive spinal muscular atrophy. *Hum Mol Genet* 1995; **4**: 631-4.

Rossignol JL. *Gènes et génome*. Paris: Dunod; 2004.

Rush JE, Freeman LM, Brown DJ, Smith FW, Jr. The use of enalapril in the treatment of feline hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Anim Hosp Assoc* 1998; **34**:38-41.

Salvadori C, Modenato M, Corlazzoli DS, Arispici M, Cantile C. Clinicopathological features of globoid cell leucodystrophy in cats. *J Comp Pathol* 2005; **132**:350-356.

Sampaelosi M, Blot S, D'Antona G, Granger N, Tonlorenzi R, Innocenzi A, et al. Mesangioblast stem cells ameliorate muscle function in dystrophic dogs. *Nature* 2006; **444**:574-579.

Sampedrano CC, Chetboul V, Gouni V, Nicolle AP, Pouchelon JL, Tissier R. Systolic and diastolic myocardial dysfunction in cats with hypertrophic cardiomyopathy or systemic hypertension. *J Vet int medecine* 2006; **20**.

Sand MS, Vogler C, Torrey A, Levy B, Gwynn B, Grubb J, et al. Murine mucopolysaccharidosis type VII: long term therapeutic effects of enzyme replacement and enzyme replacement followed by bone marrow transplantation. *J Clin Invest* 1997; **99**:1596-1605.

Sandstrom B, Westman J, Ockerman PA. Glycogenosis of the central nervous system in the cat. *Acta Neuropathol* 1969; **14**:194-200.

Sassa S. Modern diagnosis and management of the porphyrias. *Br J Haematol* 2006; **135**:281-292.

Schmid A, and CJ DiDonato. Animal models of spinal muscular atrophy. *J Child Neurol* 2007; **22**: 1004-12.

Schultheiss PC, Gardner SA, Owens JM, Wenger DA, Thrall MA. Mucopolysaccharidosis VII in a cat. *Vet Pathol* 2000; **37**:502-505.

Sequeira JL, Rocha NS, Bandarra EP, Figueiredo LM, Eugenio FR. Collagen dysplasia (cutaneous asthenia) in a cat. *Vet Pathol* 1999; **36**:603-606.

Shamir M, Perl S, Sharon L. Late onset of cerebellar abiotrophy in a Siamese cat. *J Small Anim Pract* 1999; **40**:343-345.

Sigurdson CJ, Basaraba RJ, Mazzaferro EM, Gould DH. Globoid cell-like leukodystrophy in a domestic longhaired cat. *Vet Pathol* 2002; **39**:494-496.

Skelly BJ, Jeffrey M, Franklin RJ, Winchester BG. A new form of ovine GM1-gangliosidosis. *Acta Neuropathol* 1995; **89**:374-379.

Skelly BJ, Franklin RJM. Recognition and diagnosis of lysosomal storage diseases in the cat and dog. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 2002; **16**:133-141.

Sleeper MM, Fornasari B, Ellinwood NM, Weil MA, Melnicek J, O'Malley TM, et al. Gene therapy ameliorates cardiovascular disease in dogs with mucopolysaccharidosis VII. *Circulation* 2004;110:815-820.

Snyder SP, Kingston RS, Wenger DA. Niemann-Pick disease. Sphingomyelinosis of Siamese cats. *Am J Pathol* 1982;108:252-254.

Somers KL, Royals MA, Carstea ED, Rafi MA, Wenger DA, Thrall MA. Mutation analysis of feline Niemann-Pick C1 disease. *Mol Genet Metab* 2003;79:99-103.

Spellacy E, Shull RM, Constantopoulos G, Neufeld EF. A canine model of human alpha-L-iduronidase deficiency. *Proc Natl Acad Sci USA* 1983;80:6091-6095.

Sponenberg DP, Graf-Webster E. Hereditary meningoencephalocoele in Burmese cats. *J Hered* 1986;77:60.

Sumner CJ. Therapeutics development for spinal muscular atrophy. *NeuroRx* 2006;3:235-245

Sumner CJ. Molecular mechanisms of spinal muscular atrophy. *J Child Neurol* 2007;22:979-989.

Sun H, Wolfe JH. Recent progress in lysosomal alpha-mannosidase and its deficiency. *Exp Mol Med* 2001;33:1-7.

Sutters M. The pathogenesis of autosomal polycystic kidney disease. *Nephron Exp Nephrol* 2006;103:149-155.

Suzuki Y, Ichinomiya S, Kurosawa M, Ohkubo M, Watanabe H, Iwasaki H, Matsuda J, Noguchi Y, Takimoto K, Itoh M, Tabe M, Iida M, Kubo T, Ogawa S, Nanba E, Higaki K, Ohno K, Brady RO. Chemical chaperone therapy: clinical effect in murine G(M1)-gangliosidosis. *Ann Neurol* 2007; Nov 9 [in press].

Taillefer M, Di Fruscia R. Benazepril and subclinical feline hypertrophic cardiomyopathy: a prospective, blinded, controlled study. *Can Vet J* 2006;47:437-445.

Takatu A, Nash RA, Zaucha JM, Little MT, Georges GE, Sale GE, Zellmer E, Kuhr CS, Lothrop CD, Storb R. Adoptive immunotherapy to increase the level of donor hematopoietic chimerism after nonmyeloablative marrow transplantation for severe canine hereditary hemolytic anemia. *Biol Blood Marrow Transplant* 2003;9: 674-82.

Takaura N, Yagi T, Maeda M, Nanba E, Oshima A, Suzuki Y, et al. Attenuation of gangliosidosis GM1 accumulation in the brain of GM1 gangliosidosis mice by neonatal intravenous transfert gene. *Gene Therapy* 2003;10:1487-1493.

Testault I. La maladie polykystique du chat Persan. *Le Point Vétérinaire, Numéro spécial* 2003;32:88-90.

Thibaud JL, Tiret L, Blot S. Le dépistage des maladies neuromusculaires d'origine génétique chez le chien et le chat. *Le Nouveau Praticien Vétérinaire* 2007;33:42-50.

Thrall GF. Clinicopathologic findings in dogs and cats with ethylene glycol intoxication. *J Am Vet Med Assoc* 1984;184:37-41.

Tobias G. Congenital Porphyria in a Cat. *J Am Vet Med Assoc* 1964;145:462-463.

Traas AM, Wang P, Ma X, Tittiger M, Schaller L, O'Donnell P, et al. Correction of clinical manifestations of canine mucopolysaccharidosis I with neonatal retroviral vector gene therapy. *Mol Ther* 2007;15:1423-1431.

Valberg SJ, Ward TL, Rush B, Kinde H, Hiraragi H, Nahey D, et al. Glycogen branching enzyme deficiency in quarter horse foals. *J Vet Intern Med* 2001;15:572-580.

Valentine BA, Cooper BJ, de Lahunta A, O'Quinn R, Blue JT. Canine X-linked muscular dystrophy. An animal model of Duchenne muscular dystrophy: clinical studies. *J Neurol Sci* 1988;88:69-81.

Van Der Linde-Spiman JS, Niewold TA, Tooten PC, De Neijs-Backer M, Gruys E. Generalized AA-amyloidosis in Siamese and Oriental cats. *Vet Immunol Pathol* 1997;56:1-10.

Van Rossum M, Van Asten FJ, Rofina J, Lenstra JA, Benson M, Gruys E. Analysis of cDNA sequences of feline SAAs. *Amyloid* 2004;11:38-43.

Vandevelde M, Fankhauser R, Bichsel P, Wiesmann U, Herschkowitz N. Hereditary neurovisceral mannosidosis associated with alpha-mannosidase deficiency in a family of Persian cats. *Acta Neuropathol* 1982;58:64-68.

Vanloubbeeck Y, Desmecht D, Cassart D, Coignou IF. La maladie des reins polykystiques chez le chat: cas clinique. *Annales-de-Medecine-Veterinaire* 2000;144:99-102.

Vella CM, Shelton LM, McGonagle JJ, Stanglein TW. *Robinson's genetics for cat breeders and veterinarians* Oxford, UK: Butterworth-Heinemann Ltd; 1999.

Victoria T, Rafi MA, Wenger DA. Cloning of the canine GALC cDNA and identification of the mutation causing globoid cell leukodystrophy in West Highland White and Cairn terriers. *Genomics* 1996;33:457-462.

Vinayak A, Cross AR, Newell S. What is your diagnosis? Mucopolysaccharidosis (MPS) type VI. *J Am Vet Med Assoc* 2005;226:351-352.

Vite CH, McGowan JC, Niogi SN, Passini MA, Drobatz KJ, Haskins ME, et al. Effective gene therapy for an inherited CNS disease in a large animal model. *Ann Neurol* 2005;57:355-364.

Vite CH, Magnitsky S, Aleman D, O'Donnell P, Cullen K, Ding W, et al. Apparent Diffusion Coefficient Reveals Gray and White Matter Disease, and T2 Mapping Detects White Matter Disease in the Brain in Feline Alpha-Mannosidosis. *AJNR Am J Neuroradiol* 2007.

Vogler C, Levy B, Galvin NJ, Thorpe C, Sands MS, Barker JE, Baty J, Birkenmeier EH, Sly WS. Enzyme replacement in murine mucopolysaccharidosis type VII: neuronal and glial response to beta-glucuronidase requires early initiation of enzyme replacement therapy. *Pediatr Res* 1999;45: 838-44.

Walkley SU, Thrall MA, Dobrenis K, Huang M, March PA, Siegel DA, et al. Bone marrow transplantation corrects the enzyme defect in neurons of the central nervous system in a lysosomal storage disease. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1994;91:2970-2974.

Wang CY, Smith BF. Development of quantitative polymerase chain reaction assays for allelic discrimination of gangliosidoses in cats. *Am J Vet Res* 2007;68:231-235.

Wang Z, Kuhr CS, Allen JM, Blankinship M, Gregorevic P, Chamberlain JS, et al. Sustained AAV-mediated dystrophin expression in a canine model of Duchenne muscular dystrophy with a brief course of immunosuppression. *Mol Ther* 2007;15:1160-1166.

Ward TL, Valberg SJ, Adelson DL, Abbey CA, Binns MM, Mickelson JR. Glycogen branching enzyme (GBE1) mutation causing equine glycogen storage disease IV. *Mamm Genome* 2004;15:570-577.

Watson ADJ. Feline precursor porphyria, characterised by persistent delta aminolevulinic aciduria. *J Small Anim Pract* 1990;31:393-397.

Watson JD, Crick FH. Molecular structure of nucleic acids; a structure for deoxyribose nucleic acid. *Nature* 1953;171:737-738.

Weissenbock H, Rossel C. Neuronal ceroid-lipofuscinosis in a domestic cat: clinical, morphological and immunohistochemical findings. *J Comp Pathol* 1997;117:17-24.

Wenger DA, Sattler M, Kudoh T, Snyder SP, Kingston RS. Niemann-Pick disease: a genetic model in Siamese cats. *Science* 1980;208:1471-1473.

Wenger DA, Victoria T, Rafi MA. Globoid cell leukodystrophy in Cairn and West Highland White Terriers. *J Hered* 1999;90:138-142.

Willet B, Flynn J, Hosie M. FIV infection of the domestic cat: an animal model for AIDS. *Immunol Today* 1997;182-189.

Willoughby K, Kelly DF. Hereditary cerebellar degeneration in three full sibling kittens. *Vet Rec* 2002;151:295-298.

Winand NJ, Edwards M, Pradhan D, Berian CA, Cooper BJ. Deletion of the dystrophin muscle promoter in feline muscular dystrophy. *Neuromuscul Disord* 1994;4:433-445.

Wright B. Epitheliogenesis imperfecta: Understanding this rare skin anomaly. *Vet Med* 1986;81:246-248.

Xu C, Sakai N, Taniike M, Inui K, Ozono K. Six novel mutations detected in the GALC gene in 17 Japanese patients with Krabbe disease, and new genotype-phenotype correlation. *J Hum Genet* 2006;51:548-554.

Yamato O, Matsunaga S, Takata K, Uetsuka K, Satoh H, Shoda T, et al. GM2-gangliosidosis variant 0 (Sandhoff-like disease) in a family of Japanese domestic cats. *Vet Rec* 2004;155:739-744.

Yogalingam G, Litjens T, Bielicki J, Crawley AC, Muller V, Anson DS, et al. Feline mucopolysaccharidosis type VI. Characterization of recombinant N-acetylgalactosamine 4-sulfatase and identification of a mutation causing the disease. *J Biol Chem* 1996;271:27259-27265

Yogalingam G, Hopwood JJ, Crawley A, Anson DS. Mild feline mucopolysaccharidosis type VI. Identification of an N-acetylgalactosamine-4-sulfatase mutation causing instability and increased specific activity. *J Biol Chem* 1998;273:13421-13429.

Young AE, Biller DS, Herrgesell EJ, Roberts HR, Lyons LA. Feline polycystic kidney disease is linked to the PKD1 region. *Mamm Genome* 2005;16:59-65.

Yuza Y, Yokoi K, Sakurai K, Ariga M, Yanagisawa T, Ohashi T, et al. Allogenic bone marrow transplantation for late-infantile neuronal ceroid lipofuscinosis. *Pediatr Int* 2005;47:681-683.

Zook BC, Sostaric BR, Draper DJ, Graf-Webster E. Encephalocele and other congenital craniofacial anomalies in Burmese cats. *Vet Med* 1983;78:695-701.

LES MALADIES GÉNÉTIQUES DU CHAT DOMESTIQUE

NOM et Prénom : CUESTA Marion

Résumé :

Au cours de ces dix dernières années, la génétique féline s'est considérablement développée avec la mise au point de cartes génétiques puis très récemment le séquençage du génome du Chat.

L'utilisation de ces outils a permis l'identification des bases moléculaires de nombreuses maladies, en particulier des maladies dues à un seul gène (monogéniques ou Mendéliennes).

L'identification de mutations responsables de maladies génétiques monogéniques du Chat permet d'améliorer le dépistage et le suivi médical des animaux touchés, de réduire la prévalence de ces mutations délétères dans les races félines et fournit des informations précieuses pour l'étude des maladies génétiques humaines homologues de celles du Chat domestique.

Mots clés: GENETIQUE, MALADIE HEREDITAIRE, ADN, TEST ADN, RACE FELINE, CARNIVORE, CHAT

Jury :

Président : Pr.

Directeur : Dr. Marie ABITBOL

Assesseur : Pr. Philippe BOSSE

Adresse de l'auteur :

Mlle CUESTA Marion
8 rue du 14 juillet
93310 Le Pré Saint Gervais

GENETIC DISEASES OF THE CAT

SURNAME: CUESTA

Given name: Marion

Summary

During the past ten years, feline genetics has considerably developed through the realisation of genetic maps and more recently, through the sequencing the cat's genome.

The use of these tools has allowed the identification of the molecular basis of numerous diseases, in particular those caused by one single gene (monogenic or Mendelian diseases).

The identification of mutations responsible for monogenic genetic diseases in cats makes it possible to detect and monitor the affected animals, to reduce the prevalence of these deleterious mutations among feline breeds and provide valuable information for the study of human genetic diseases corresponding to the ones in cats.

Keywords: GENETIC, HEREDITARY DISEASE, DNA, DNA TEST, FELINE BREED, CARNIVORE, CAT

Jury :

President : Pr.

Director : Dr. Marie ABITBOL

Assessor : Pr. Philippe BOSSE

Author's address:

Miss CUESTA Marion
8 rue du 14 juillet
93310 Le Pré Saint Gervais