



AIDE AUX VIEUX ANIMAUX

Ferme du Quesnoy
76220 CUY-SAINT-FIACRE

T 02 35 90 11 44
P 06 77 48 27 92
E info@avarefuge.com
S www.avarefuge.com

Association loi 1901
N° 0761006863



Maladies héréditaires félines et moyens de lutte

Dr Marie Abitbol
Consultation de Génétique de l'ENVA
Maitre de Conférences en Génétique
UMR955 Génétique Fonctionnelle et Médicale
Ecole Nationale Vétérinaire d'Alfort
7 avenue du Général de Gaulle
94700 Maisons-Alfort

Origine et caractéristiques des maladies héréditaires félines

Origine de nos chats domestiques

La domestication du chat daterait du Néolithique et serait intervenue au Proche-Orient (1, 2). Les premiers chats domestiques vivaient certainement en symbiose avec des populations humaines sédentarisées, en remplissant des fonctions de destruction des rongeurs et auraient peut être été utilisés pour des rites (3). Ils évoluaient autour des villages et se reproduisaient librement. Ce n'est qu'au début du 19^{ème} siècle que l'homme a sélectionné des chats, sur des critères esthétiques, pour créer les races actuelles. La création des races félines s'est faite selon quatre stratégies différentes (4). La première stratégie consiste à sélectionner des chats issus de populations naturelles, c'est par exemple le cas des races Persan, Angora Turc ou Maine Coon. La deuxième stratégie consiste à dériver une race à partir d'un individu issu de chats sans pedigree, mais présentant une caractéristique esthétique particulière. C'est par exemple le cas de plusieurs races dont la texture du poil est modifiée : Rex Devon, Rex Cornish ou Sphynx. La troisième stratégie utilise des croisements entre races déjà établies. Par exemple, l'Ocicat a été créé en croisant Siamois et Abyssin. Enfin, la quatrième stratégie consiste à réaliser de l'hybridation entre le chat domestique et une espèce sauvage. C'est ainsi que le Bengal est issu de chats domestiques croisés avec des chats léopards du Bengal (*Prionailurus bengalensis*) ou le Savannah issu de chats domestiques croisés avec des servals (*Leptailurus serval*). Parallèlement à la création des races félines, des populations de chats sans pedigree, se reproduisant autour des habitations humaines, ont perduré et forment toujours nos chats « de gouttière ».

Comment apparaissent les maladies héréditaires félines

Les mutations responsables des maladies héréditaires apparaissent spontanément. C'est pourquoi on rencontre des maladies héréditaires chez les chats sans pedigree comme chez les chats de race. Cependant, les pratiques d'élevage des chats de race favorisent bien souvent l'émergence



de ces maladies et augmentent leur fréquence au sein de certaines populations. En effet, lors de la création des races félines, quel que soit la stratégie employée, un petit nombre d'individus est sélectionné pour élaborer la race. A chaque génération, les individus les plus représentatifs de la race (en termes de caractéristiques esthétiques chez le chat) sont sélectionnés et accouplés pour créer la génération suivante. La race est établie lorsque les individus possèdent une certaine homogénéité de type. Même si des reproducteurs extérieurs à la race peuvent être introduits à différents moments, tous les individus d'une même race féline sont apparentés à un même noyau d'individus fondateurs. De plus, l'homogénéité esthétique recherchée reflète une homogénéité génétique. Chaque race féline constitue un isolat génétique (au même titre que certaines populations humaines isolées géographiquement, culturellement, ethniquement ou politiquement par exemple). Enfin, l'usage de la consanguinité, de façon volontaire pour fixer rapidement certains caractères esthétiques, ou involontaire du fait d'un faible nombre d'individus dans la race, conduit à réduire la diversité génétique. Les races félines sont donc caractérisées par un effet fondateur, une sélection (parfois drastique) des reproducteurs et l'usage de la consanguinité. Ces trois facteurs participent à l'émergence des maladies héréditaires : lors de la création d'une race, en même temps que sont sélectionnées des mutations responsables de caractères esthétiques désirés (couleur, texture de pelage), peuvent être co-sélectionnées de manière involontaire des mutations délétères. Puis la sélection stricte des reproducteurs et l'usage de la consanguinité conduisent à la réduction de la diversité génétique et ainsi à l'émergence de maladies qui s'expriment cliniquement lorsque, en particulier, le chat porte deux copies de la mutation délétère (l'une transmise par son père, l'autre par sa mère). De plus, la sur-utilisation de certains reproducteurs (étalons champions notamment) conduit parfois à disséminer dans une race une mutation délétère qui était présente en une copie chez le reproducteur. Les descendants de cet individu étant également très demandés pour la reproduction, la mutation se transmet dans la race, jusqu'à ce qu'un accouplement entre deux chats apparentés à ce reproducteur produise des individus portant deux copies de la mutation, qui exprimeront les symptômes de la maladie.

Caractéristiques des maladies héréditaires félines

De manière classique, on distingue deux grands types de maladies héréditaires : les maladies simples ou monogéniques (déterminées par un gène unique) et les maladies multifactorielles ou polygéniques (déterminées par de nombreux gènes). Les maladies monogéniques, qui sont les seules pour lesquelles nous disposons actuellement d'outils d'analyse et de moyens de lutte efficaces chez le chat, peuvent être classées en fonction de leur mode de transmission et il est possible de prédire le pourcentage de chatons qui seront atteints et sains dans les portées, connaissant le statut de deux parents. En revanche, le mode de transmission des maladies polygéniques est complexe et il n'est pas possible de prédire la proportion de chatons qui seront atteints et sains, connaissant le statut des deux parents.

Chez le chat domestique, il a été répertorié, à ce jour, 266 maladies héréditaires dont 53 sont monogéniques (<http://omia.angis.org.au/home/>). Pour 41 d'entre elles un mode de transmission a été décrit : on compte 31 maladies autosomiques récessives, six maladies autosomiques dominantes, quatre maladies récessives liées à l'X. Ainsi l'essentiel des maladies monogéniques du chat se transmet sur le mode autosomique récessif. Les maladies héréditaires autosomiques récessives sont gouvernées par une mutation récessive, portée par un chromosome autosome (chromosome non sexuel). Les mâles et les femelles sont atteints dans les mêmes proportions et transmettent de façon

équivalente la maladie. Seuls les individus portant deux copies de la mutation (appelés homozygotes mutés) présentent les symptômes de la maladie. Les individus ne portant qu'une copie (appelés hétérozygotes) sont dits porteurs sains. Cette situation s'explique par les pratiques d'élevage développées précédemment : effet fondateur, sélection et usage de la consanguinité favorisent l'homogénéité du génome des chats (appelée homozygotie : les chats possèdent deux copies identiques pour de nombreux gènes, l'une héritée de leur père, l'autre héritée de leur mère). Ainsi, lorsque l'homozygotie du génome augmente, le risque de faire apparaître des individus homozygotes pour une mutation responsable d'une maladie récessive (donc malades) augmente. Les pratiques d'élevage agissent donc comme des révélateurs pour des mutations qui préexistent dans les races. D'autre part, on constate que la majorité des maladies héréditaires félines est caractérisée par une spécificité raciale : une maladie est rencontrée dans une seule race ou dans un groupe de races. Cette caractéristique provient de l'effet fondateur. La mutation causale de la maladie existait chez au moins un des individus fondateurs de la race (ou du groupe de race apparentées) ou bien est apparue chez un des reproducteurs de la race. Si des accouplements entre individus de différentes races ont été autorisés, la mutation a pu être transmise à plusieurs races, dans le cas contraire elle reste circonscrite à une race. La polykystose rénale (PKD) que l'on rencontre chez le Persan illustre cette situation : la mutation responsable a été identifiée chez le Persan, mais également chez l'Exotic Shorthair (variété à poil court du Persan), le British Shorthair et toutes ses variétés/races dérivées (British Longhair, Scottish Fold) ou autorisée en croisement (Serlkirk Rex) du fait de mariages effectués entre ces races (5, www.loof.asso.fr, www.antagene.com). A l'inverse, la glycogénose de type IV n'a été décrite que chez le Norvégien, une race non métissée avec d'autres races et issue d'une population naturelle (6).

Notons enfin que certaines maladies ne présentent pas de spécificité raciale car elles ont été décrites chez le chat « de gouttière » ; même si bien souvent elles n'ont été décrites que dans une famille ou une lignée particulière, du fait de l'effet fondateur. C'est par exemple le cas de la mucopolysaccharidose de type II et de la mucopolysaccharidose de type I, décrites dans des familles de chats « Domestic Shorthair » sans pedigree (7, 8).

Lutter contre les maladies héréditaires félines

Eviter l'usage de la consanguinité

L'usage de la consanguinité, c'est à dire l'accouplement de deux individus apparentés, conduit à une homogénéisation du génome des individus consanguins (elle augmente l'homozygotie du génome, c'est à dire le fait d'avoir deux copies identiques d'un gène, héritées de son père et de sa mère). Cette conséquence peut être exploitée favorablement pour fixer rapidement un caractère récessif rare ou un caractère polygénique nécessitant que les animaux soient homozygotes pour plusieurs gènes. Cependant, en augmentant l'homozygotie, la consanguinité conduit également à mettre à l'état homozygote des mutations responsables de maladies héréditaires récessives. Ainsi, pour les maladies récessives, les individus malades seront plus fréquemment les individus consanguins.

A l'échelle d'une population, l'usage répété de la consanguinité conduit à une perte de diversité génétique. Les chats se ressemblent de plus en plus génétiquement. Si un critère de sélection venait à changer, il deviendrait très difficile de réorienter la sélection, les animaux étant très peu différents.

Ainsi, l'usage de la consanguinité doit être raisonné. Si un mariage consanguin peut parfois être envisagé dans un but précis, il convient de s'assurer que le mâle et la femelle sont non porteurs de mutations délétères connues (voir les tests de dépistage disponibles) et si des cas d'une maladie potentiellement héréditaire ont été décrits dans la lignée, il convient d'éviter le mariage. Une fois l'accouplement réalisé, les chatons devront être suivis médicalement afin de pouvoir détecter toute anomalie ou nouveau symptôme. Si un descendant consanguin doit être utilisé pour la reproduction, il convient alors de lui trouver un partenaire issu d'une lignée totalement différente, afin d'éviter de répéter un mariage consanguin.

Cependant, dans la mesure du possible, il convient d'éviter au maximum les mariages consanguins.

Favoriser la diversité génétique

Pour certaines races félines à très petits effectifs, ou issues d'un nombre d'individus fondateurs très restreint (cas des races fondées sur un unique individu original), l'usage de la consanguinité a été inévitable lors de la création de la race et la diversité génétique est réduite. Afin de réintroduire de la diversité génétique dans la race, le développement de programmes de métissage peut être envisagé. Le métissage consiste à accoupler des individus issus de races différentes, ou bien à accoupler un chat de race avec un chat « de gouttière » sans pedigree. Plus les deux races choisies pour le métissage sont éloignées génétiquement (races issues de deux populations naturelles différentes ou races non apparentées historiquement), plus la diversité génétique introduite sera grande. Par exemple, la race Sphynx, caractérisée par une quasi-nudité, est issue d'un très petit nombre de chats nus nés spontanément dans des portées de chats « de gouttière » au Canada. De nombreux reproducteurs de la race Rex Devon ont par la suite été utilisés dans la création de la race Sphynx. Sphynx et Rex Devon partagent donc une histoire commune et un patrimoine génétique commun. En France, des programmes de métissage ont été soumis par des éleveurs de Sphynx au LOOF (Livre Officiel des Origines Félines : www.loof.asso.fr), afin d'augmenter la diversité génétique du Sphynx et éviter une augmentation du niveau global de consanguinité de la race. Les races retenues pour le métissage ont été choisies en fonction de leur proximité morphologique avec le Sphynx mais surtout en fonction de leur éloignement génétique. Ainsi, si la race la plus proche morphologiquement était le Rex Devon, cette race n'était pas indiquée du fait de sa proximité génétique avec le Sphynx. Des programmes de métissage Sphynx x British Shorthair et Sphynx x « chat de gouttière » ont ainsi été développés (Source : Consultation de Génétique de l'ENVA et LOOF). Ils permettront de développer de nouvelles lignées de Sphynx métis apportant de la diversité génétique à la race.

Utilisation des tests génétiques de dépistage existants

Pour un petit nombre de maladies héréditaires félines graves, il existe désormais un test génétique (tests ADN) de dépistage. Ces tests ADN sont faciles d'emploi ; une simple brosse buccale réalisée par un vétérinaire suffit ; et ils permettent de dépister les individus malades avant la survenue des symptômes ainsi que les individus porteurs sains. Ils permettent donc d'éviter les accouplements à risque, d'éviter la naissance de chatons atteints et de faire baisser la fréquence des mutations responsables.

Pour information, la liste des tests commercialisés à ce jour en France est présentée dans le tableau.

Références bibliographiques :

- (1) Driscoll CA, Menotti-Raymond M, Roca AL, Hupe K, Johnson WE, Geffen E, Harley EH, Delibes M, Pontier D, Kitchener AC, Yamaguchi N, O'brien SJ, Macdonald DW. The Near Eastern origin of cat domestication. *Science*. 2007 Jul 27;317(5837):519-23.
- (2) Lipinski MJ, Froenicke L, Baysac KC, Billings NC, Leutenegger CM, Levy AM, Longeri M, Niini T, Ozpinar H, Slater MR, Pedersen NC, Lyons LA. The ascent of cat breeds: genetic evaluations of breeds and worldwide random-bred populations. *Genomics*. 2008 Jan;91(1):12-21.
- (3) Vigne JD, Guilaine J, Debue K, Haye L, Gérard P. Early taming of the cat in Cyprus. *Science*. 2004 Apr 9;304(5668):259.
- (4) Alhaddad H, Khan R, Grahn RA, Gandolfi B, Mullikin JC, Cole SA, Gruffydd-Jones TJ, Häggström J, Lohi H, Longeri M, Lyons LA. Extent of linkage disequilibrium in the domestic cat, *Felis silvestris catus*, and its breeds. *PLoS One*. 2013;8(1):e53537.
- (5) Lyons LA, Biller DS, Erdman CA, Lipinski MJ, Young AE, Roe BA, Qin B, Grahn RA. Feline polycystic kidney disease mutation identified in PKD1. *J Am Soc Nephrol*. 2004 Oct;15(10):2548-55.
- (6) Fyfe JC, Kurzhals RL, Hawkins MG, Wang P, Yuhki N, Giger U, Van Winkle TJ, Haskins ME, Patterson DF, Henthorn PS. 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 Apr;90(4):383-92.
- (7) Mazrier H, Van Hoveven M, Wang P, Knox VW, Aguirre GD, Holt E, Wiemelt SP, Sleeper MM, Hubler M, Haskins ME, Giger U. Inheritance, biochemical abnormalities, and clinical features of feline mucopolysaccharidosis II: the first animal model of human I-cell disease. *J Hered*. 2003 Sep-Oct;94(5):363-73.
- (8) He X, Li CM, Simonaro CM, Wan Q, Haskins ME, Desnick RJ, Schuchman EH. Identification and characterization of the molecular lesion causing mucopolysaccharidosis type I in cats. *Mol Genet Metab*. 1999 Jun;67(2):106-12.

Tableau : maladies héréditaires félines pour lesquelles il existe un test génétique commercialisé en France (01/03/2013)

Maladie, (nom français)	Sigle	Mode de transmission	Races concernées	Principaux symptômes	Gène	Laboratoires
Atrophie musculaire spinale	SMA	AR	Maine coon	Faiblesse musculaire	<i>LIX1 et LNPEP</i>	Antagene Genindexe
Atrophie progressive de la rétine	PRA	AR	Abyssin, Somali, Siamois, Cornish Rex, Oriental, Bengal, Balinais, Tonkinois, Peterbald, Singapura, Munchkin, Ocicat, American Wirehair, American Curl	Perte de la vision	<i>CEP290</i>	Antagene Genindexe
Erythrolyse néonatale (groupe sanguin)	NI	-	Toutes races mais test non valable pour Angora Turc, Radgoll et les hybrides	Sang dans les urines, jaunisse, nécrose des extrémités	<i>CMAH</i>	Antagene Genindexe
Déficit en pyruvate kinase	PKDef	AR	Abyssin, Somali	Anémie, fatigue, perte d'appétit	<i>PKLR</i>	Genindexe IDEXX
Gangliosidose de type 2	GM2	AR	Korat	Incoordination motrice, tremblements, paralysie, mort rapide	<i>HEXB</i>	IDEXX
Glycogénose de type IV	GSD-IV	AR	Norvégien	Mortalité néonatale, atrophie musculaire, faiblesse	<i>GBE1</i>	Antagene Genindexe
Myocardiopathie hypertrophique	HCM	AD	Maine Coon Ragdoll	Souffle, intolérance à l'effort, dyspnée, mort subite	<i>MYBPC3 MYBPC3</i>	Antagene Genindexe
Polykystose rénale	PKD	AD	Persan et races apparentées	Vomissements, diarrhée, apathie, amaigrissement	<i>PKD1</i>	Antagene Genindexe IDEXX

Légende, A : autosomique, R : récessif, D : dominant.

Adresses web des laboratoires commercialisant des tests génétiques félines en France :

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