

## **Déficience en pyruvate kinase ... quelle attitude adopter pour le Norvégien ?**

Par Marc Peterschmitt, docteur-vétérinaire

### **Les maladies génétiques actuellement décrites chez le Norvégien**

Avec les années qui défilent, l'éleveur de Norvégiens peut avoir l'impression, à raison, que la liste des maladies potentiellement présentes dans le pool de la race s'allonge à vue d'œil. En effet, après la glycogénose de type 4, se sont ajoutées la HCM (bien que celle-ci fût déjà connue avant la GSD), la CIN (l'insuffisance rénale est connue depuis longtemps chez le Norvégien, sans pour autant avoir mis un nom sur la maladie, ni non plus que toute insuffisance rénale du Norvégien soit CIN) et depuis quelques mois la PK Def ou déficience en pyruvate kinase.

La prévalence de la mutation responsable de la glycogénose a été évaluée entre 8 et 15% selon les pays, suite au dépistage (prévalence somme toute non négligeable pour dire qu'au départ le Norvégien européen n'était pas censé être concerné), cette circulation non suspectée a directement été possible par le caractère récessif de la mutation dont seule l'homozygotie est létale. Dans le cas de la HCM et de la CIN, les données disponibles sont beaucoup plus difficiles à interpréter de par le caractère complexe de ces affections dont le mode de transmission génétique n'est même pas toujours bien compris, correctement défini et vraisemblablement au moins en partie dépendant du mode de vie de l'animal (notion d'héritabilité via l'aliment et le contexte de vie). Le suivi par dépistage échographique a été conseillé auprès des éleveurs pour surveiller les reproducteurs, sans pour autant pouvoir proposer à cette heure une méthode radicale pour connaître le statut génétique réel des reproducteurs dès la naissance.

Reste le cas de la déficience en pyruvate kinase : en tant que club de race, nous avons souhaité prendre le temps de la réflexion et ainsi donner un avis, le plus éclairé et le plus objectif possible sur ce sujet, qui défraye les chroniques. Nombreux avis ont été partagés, tous plus enthousiastes les uns que les autres, aboutissant, comme à l'accoutumée à l'opposition de deux blocs, les pro et les anti.

Nous nous concentrerons par la suite sur les maladies dites « héréditaires » qui se transmettent donc par l'ADN et qui sont la résultante de mutations diverses et variées, plus ou moins graves, dont la grande multitude ne sont pas connues ni chez le Norvégien, ni chez le chat, ni chez l'homme, ni dans toutes les espèces animales quelles qu'elles soient. Une mutation peut survenir tous les millièmes de divisions cellulaires ... et toutes nos cellules se divisent en permanence, ou presque. Depuis la fondation de la race en 77, de nouvelles mutations, pas forcément causatives, sont apparues chez le Norvégien, comme dans tout autre espèce animale. Ces maladies qui en résultent n'ont strictement rien à voir avec des maladies virales (ou bactériennes) telles que la PIF ou la calicivirose et les problématiques de maîtrise de ces maladies sont bien différentes et non comparables.

### **Le Norvégien, un chat rustique dès ses débuts**

Le Norvégien a longtemps été considéré à raison comme une race rustique et saine, fondée à partir de chats de ferme façonnés par le rude climat scandinave. Même si les ancêtres de nos Norvégiens actuels ont été façonnés par un climat difficile sur plusieurs siècles et que cette rusticité devait en partie être liée à un fort hétérosis et à un système immunitaire performant, nous ne connaissons pas les mutations que portaient les novices en ces temps (une seule certitude, ils en portaient). Au mieux, sur des mariages consanguins, les premiers éleveurs de

## **Déficience en pyruvate kinase ... quelle attitude adopter pour le Norvégien ?**

Skogkatt pouvaient observer ce qui se passait et sélectionner ainsi les individus qui leur semblaient les plus « sains », à condition de jouer le jeu à 100% et de ne pas cacher les résultats sur la descendance de certains chats. Cette méthode manque toutefois de fiabilité.

### **La sélection de mutations**

Les concepts de race et de sélection sous-entendent deux points fondamentaux : le premier passe par l'introduction de certains chats ou novices comme fondateurs de la race (ce nombre étant plus ou moins grand), le deuxième passe par le mariage de ces sujets et de leurs descendants entre eux aboutissant toujours à une consanguinité de fond, à une fragilisation et à la mise en lumière de certains problèmes d'ordre génétique, originellement non connus car non exprimés sans consanguinité. La Science est aujourd'hui tout comme dans les années 70 incapable de faire une radiographie précise et interprétative de l'ADN d'un chat et des tares héréditaires qu'il porte et peut transmettre.

En dehors d'une maladie dominante qui passe plus difficilement inaperçue, y compris sur l'ancêtre initial (son expression peut toutefois être modulée), certaines maladies récessives ne se développent que tardivement, parfois uniquement lorsqu'une association de polygènes délétères accompagne la mutation en question dans un organisme.

Notons également que le placement des chatons en compagnie contribue à perdre ces informations sur la durée. De plus, et ce problème est toujours réel, les connaissances en médecine vétérinaire sont toujours assujetties à la difficulté d'étudier et de comprendre l'apparition d'une « nouvelle maladie » : supposer une origine génétique, isoler et identifier une mutation nécessitent des années de matière grise et des fonds financiers. Souvenons-nous la durée écoulée pour identifier les deux premiers cas de glycogénose en Europe. Bien que cette maladie présente certaines caractéristiques cliniques assez spécifiques chez l'adolescent atteint et qu'elle soit connue depuis 1992 aux Etats-Unis, le premier cas diagnostiqué en Allemagne date seulement de 2005 (*D\*Jasmin vom Waldfrieden*), puis 2007 en France (*D\*Olympia Edle von Rada*). Par méconnaissance, tout diagnostic est beaucoup plus compliqué !

Comme nous l'avons abordé précédemment le concept de race impose une consanguinité de fond : dans le cas du Norvégien la classe novice a été fermée en 87 en Suède (SVERAK) et en 90 en Norvège (NRR) ; aucun sang nouveau n'a théoriquement été apporté dans la race depuis maintenant 23 ans. C'est un pléonasme de préciser que la consanguinité contribuera progressivement à faire exprimer les mutations récessives, présentes depuis des années, s'exprimant à bas bruit voire de façon plus sournoise, mais sans aucun diagnostic par méconnaissance.

Je ne crois pas personnellement pour ces raisons qu'on puisse prétendre que notre race était indemne de maladies héréditaires au départ, ni même que certaines lignées en étaient exemptes et qu'on puisse en profiter pour jeter l'opprobre sur d'autres lignées : ces désordres génétiques peuvent ne s'exprimer que bien plus tard, bien qu'ils aient été présents dès le départ.

## Déficience en pyruvate kinase ... quelle attitude adopter pour le Norvégien ?

### Glycogénose de type 4 (GSD 4) vs déficience en pyruvate kinase (PK Def)

Dans le cas de la glycogénose de type 4, c'est un travail spécifique sur la mutation dans notre race qui a été réalisé : des chats adolescents présentant une maladie neurologique évolutive sur certains pedigrees ont alerté les éleveurs de NFO américains et le professeur Fyfe dès 1992. Cette maladie s'était exprimée plus rapidement outre Atlantique (et au final, pour la race, c'est sans doute une très bonne chose), parce que ces éleveurs avaient eu le malheur d'importer deux porteurs sains, *D\*Jarl av Trollsfjord* et *N\*Nano ur Skogi* dont les descendants se sont très vite croisés en consanguinité par la taille réduite du pool de reproducteurs disponibles dans les années 90 aux Etats Unis. C'est à partir de ces deux lignées qu'un travail de recherche biomoléculaire a été entamé pour isoler le gène responsable et ensuite séquencer la mutation causative en 1996.

Aujourd'hui dans le cas de la déficience en pyruvate kinase (PK Def), le cheminement est inverse : maladie connue depuis 1992 chez l'abyssin, ce n'est qu'en octobre 2012 par Grahn *et al.* que la mutation causative a été séquencée en intégralité. Cette même équipe de chercheurs a décidé d'investiguer l'existence de cette mutation dans d'autres races (14179 individus de 38 races différentes, originaires d'Amérique, d'Australie et d'Europe), et d'en conclure sa prévalence dans ces différentes races. Ces chercheurs ont ainsi travaillé à partir d'un large pool d'échantillons réuni sur plusieurs années aux Etats-Unis. C'est par ce biais-là que la science a montré que le Norvégien n'était pas épargné comme 12 autres races.

### Expressivité et spécificité d'une mutation dans une race donnée

J'aimerais en profiter pour rectifier certains éléments erronés que j'ai pu lire sur les réseaux sociaux : si la mutation k est considérée comme délétère et responsable de la déficience en pyruvate kinase chez l'Abyssin (ce qui a été prouvé par l'équipe de Grahl *et al.*, et validé par les critiques avant publication dans le *BMC Veterinary Research* d'octobre 2012), cette même mutation (et j'insiste sur le caractère strictement identique), si elle est présente dans une autre race aura exactement les mêmes effets et sera responsable d'une déficience en pyruvate kinase, plus ou moins modulée par des polygènes possiblement différents d'une race à l'autre. Mais la maladie de fond sera présente.

Actuellement la mutation de la GSD 4 n'a jamais été décrite dans d'autres races. Pour autant, si la mutation de la GSD 4 était un jour isolée à l'homozygotie chez un Sibérien ou un Maine Coon (ce qui n'est pas exclu), ce Sibérien ou ce Maine Coon décéderait de glycogénose, avec le même tableau clinique qu'un Norvégien atteint.

A l'inverse, un Norvégien présentant des kystes rénaux ne sera (théoriquement) pas porteur de la mutation causative de PKD du persan (Polykystic Disease ou Polykystose Rénale, maladie différente de la PK Def ou déficience en pyruvate kinase), parce que des mutations différentes peuvent exister pour une même forme de maladie, d'une race à l'autre (le Norvégien est censé ne pas être apparenté au Persan, tout du moins de façon proche phylogénétiquement parlant). Pour un Norvégien donné, avoir un résultat de test génétique PKD « N/N » (normal, avec le test PKD actuellement disponible, développé chez le Persan) signifie uniquement que ce Norvégien ne porte pas la mutation PKD connue chez le Persan, mais en aucun cas que les reins de ce Norvégien ne présentent aucun kyste (des kystes peuvent en effet être présents et être la conséquence d'une autre mutation, différente de celle connue chez le Persan, pour laquelle le test PKD du Persan ne décèlera rien). Si deux races sont apparentées, il sera par contre plus probable de retrouver la même mutation responsable de la même maladie (par exemple, même mutation causative de la PKD entre l'exotique et le persan).

## **Déficience en pyruvate kinase ... quelle attitude adopter pour le Norvégien ?**

En conclusion, d'une race à l'autre, les effets et le comportement d'une même mutation seront identiques, la seule condition pour ça implique l'existence de la mutation dans la race en question.

Attention, ces propos ne signifient en aucun cas qu'il faille commencer à tester en préventif le Norvégien pour chaque maladie génétique actuellement connue chez le chat (et jamais décrite chez le Norvégien) !!

### **La mutation responsable de la PK Def**

Dans le cas de la déficience en pyruvate kinase, des mutations causatives différentes auraient pu être identifiées sur le gène PK Def, provoquant une anémie, dans des groupes de races non apparentés. Ceci est souvent le cas sur des gènes dont la structure moléculaire est complexe (de nombreuses positions stratégiques du gène en question peuvent alors être mutées). C'est le cas par exemple pour la HCM pour laquelle plusieurs gènes sont incriminés : plusieurs mutations peuvent alors exister sur un même gène.

Cette étude de Grahn *et al.* a le mérite de nous montrer que ce n'est pas le cas : un seul site causatif a été identifié, pour tous les chats dont l'ADN a été séquencé, toutes races confondues, issus des continents américain, australien et européen. Ces chats se regroupent en 3 catégories raciales : les races apparentées à l'Abyssin, des chats de gouttière et des races à poil mi-long dont le Norvégien, le Coon et le Sibérien, originaires respectivement de Scandinavie, du sol américain (mais dont la légende dit qu'il descendrait des chats Vikings) et de Russie. Le fait de retrouver ainsi une mutation dans des races dont les histoires ne sont pas directement liées (poil court vs mi-long) et avec des origines continentales éloignées permet surtout de supposer que cette mutation est ancienne, avec un ancêtre commun aujourd'hui retrouvé plusieurs siècles après dans le pedigree de nos chats actuels, de races différentes. Je suis moins enclin à croire la théorie d'un mariage illégal récent entre l'abyssin et ces trois races : cet avis n'engage que moi. A mon sens, la pensée de croire que cette mutation descend dans notre race directement d'un ou plusieurs novices norvégiens n'est pas hérétique ... nos novices portaient eux-aussi leur lot de mauvaises surprises (ils nous l'ont déjà montré !), plus ou moins contraignantes, et ce quelles qu'aient été leurs origines, norvégienne, suédoise, danoise ou finlandaise.

### **Mon point de vue personnel sur l'attitude à adopter**

Même si je n'ai pas la prétention d'apporter parole d'évangile sur le sujet, vous trouverez ci-dessous quelques convictions personnelles, telles qu'elles sont apparues au cours de ma réflexion.

Les bruits courent d'une prévalence supérieure à 10% chez le Norvégien. Selon l'étude américaine, on note effectivement une prévalence de 12%, mais calculée à partir des résultats de seulement 13 Norvégiens testés dont 3 étaient porteurs, ce qui n'est bien sûr pas représentatif à l'échelle de la race. A l'heure où j'écris, je n'ai pas réussi à connaître la nationalité des Norvégiens concernés, ni le nom des 3 premiers porteurs identifiés dans cette étude : bien que ces données puissent s'avérer très intéressantes pour l'étude de pedigree, il n'est pas certain que nous puissions y avoir accès (anonymat préféré). Au vu de ces premiers éléments, ma première réaction avait logiquement été de tempérer et peut-être de sous-estimer la situation réelle.

## Déficience en pyruvate kinase ... quelle attitude adopter pour le Norvégien ?

Dans tous les cas, seul un dépistage pouvait nous apporter des éléments informatifs complémentaires, ce dépistage n'ayant pas pour objectif de lancer une nouvelle mode, de faire du sensationnel et ainsi de nuire au Norvégien en lui trouvant une nouvelle tare (les anti nous l'ont reproché pour la GSD 4) : mais voilà, sans dépistage, aucun moyen de savoir et ne pas savoir, c'est un peu comme travailler à l'aveugle de mon propre point de vue.

Fort de l'expérience sur la GSD 4, qui avec son caractère léthal a malgré tout frôlé les 10% de prévalence avant toute sélection à l'encontre de la mutation, aucune modélisation n'est vraiment fiable aujourd'hui pour estimer la prévalence d'une mutation récessive (celle de la PK Def en l'occurrence) pour laquelle certains individus homozygotes mutés peuvent se reproduire jusqu'à 5 ans, avant que la maladie ne soit décelée (le coefficient de pression à l'encontre de cette mutation n'est pas de 100%, les mâles homozygotes mutés en PK Def étant capables de se reproduire plusieurs fois contrairement à ceux mutés en GSD 4).

En partant du postulat que cette mutation est réellement causative de la maladie (donc en faisant confiance à l'équipe et aux critiques qui ont autorisé la publication du travail) et en observant que cette mutation semble ancienne sur l'arbre phylogénétique du chat, ma première conclusion a été de penser que les novices du Skogkatt, y compris certains ténors de la race, aurait pu être concernés et porter la mutation.

A la réception des premiers résultats, au-delà du fait qu'au moins 5 lignées distinctes semblent se dessiner alors que le dépistage ne fait que commencer, j'ai été surtout interpellé par le fait que des chats bien connus auraient pu avoir été porteurs dans le pedigree de ces 5 chats.

1) **Sven van Yjovi et Narviks Joram Joël** : la mutation pourrait avoir été héritée d'un ancêtre commun dans ces deux pedigrees, via Bergansius Gunnar Agantyr (Helga den Fagre Felix Audax et Acton Bell Felis Jubatus) ... Si cette hypothèse était validée, la mutation pourrait concerner de nombreux collatéraux, ou descendants actuellement en élevage.

<http://www.pawpeds.com/db/?a=p&v=fi&id=752819&g=4&p=nfo&date=iso&o=ajgrep>  
<http://www.pawpeds.com/db/?a=p&id=520258&g=4&p=nfo&date=iso&o=ajgrep>

2) **Zimexis Robin of Locksley, Glomstakogens Jack London et Eleganz du Valldall**, trois chats de lignées plutôt suédoises, dont les mariages respectifs (entre eux) donneraient des taux en consanguinité complète inférieurs à 5%. L'analyse généalogique en est d'autant plus difficile et des résultats complémentaires sont nécessaires pour avancer sur le sujet.

<http://www.pawpeds.com/db/?a=p&id=245273&g=4&p=nfo&date=iso&o=ajgrep>  
<http://www.pawpeds.com/db/?a=p&id=830461&g=4&p=nfo&date=iso&o=ajgrep>  
<http://www.pawpeds.com/db/?a=p&id=1069928&g=4&p=nfo&date=iso&o=ajgrep>

A ce jour, vu le nombre de générations concernées jusqu'aux novices dans certains de ces pedigrees, il serait hasardeux de tirer des conclusions sur le/les premier(s) Skogkatt impliqué(s) dans la transmission de cette tare, sans résultat complémentaire et sans l'implication des éleveurs scandinaves sur le sujet. Mais, de mon propre point de vue (qui n'engage que moi), les premiers résultats ne nous permettent pas de traiter le sujet avec mépris : quand on pratique, même au minimum, une consanguinité (et c'est le principe même de sélectionner dans une race donnée), il est raisonnable de savoir avec quoi on travaille, surtout quand la science nous en donne les moyens.

Par ailleurs, il me semble pour l'heure également trop facile d'impliquer Raggen dans la diffusion de cette mutation au sein de notre race. Ce n'est pas parce que Raggen ressemblait à

## Déficiencia en piruvate kinase ... qualla attitud adopter pour le Norvégien ?

un Somali qu'il était forcément un descendant direct de Somali. Par ailleurs, même s'il était réellement fils de Somali, il n'était pas forcément issu d'un Somali porteur de PK Def, d'autant qu'il existe aujourd'hui certains Norvégiens porteurs de PK Def ne descendant pas de Raggen (au vu de l'exactitude des bases de données). L'implication de Raggen est d'autant moins certaine que la mutation pourrait être plus ancienne au vu de l'étude de Grahn *et al.*, et que cette mutation est possiblement toujours présente dans le génome de chats de ferme actuels en Scandinavie.

Un dépistage sélectif des descendants actuels de Raggen serait certes déjà un sacré pas en avant (et d'ailleurs, ce chat ayant somme toute beaucoup reproduit, ce dépistage concernerait à mon avis sans doute plus de 75% des chats actuels), mais pour une sécurisation maximale, dans la mesure où des lignées très différentes semblent concernées vu les premiers résultats, établir une carte du statut de tous les reproducteurs actuels me semble être la meilleure alternative.

Au demeurant, il est hors de question pour moi de contribuer à ameuter les foules et de faire semer la terreur avec cette maladie, qui même si elle peut entraîner la mort chez le chat homozygote muté, peut très facilement être contrôlée fort du dépistage et ne nécessite pas à mon sens de prendre des mesures drastiques, même pour des chats homozygotes mutés, dont la vie peut être correcte et atteindre une espérance de vie quasi normale. Le prérequis nécessite bien sûr de connaître le statut des parentaux.

Comme toute maladie héréditaire récessive, les individus porteurs devront dans un premier temps être utilisés en reproduction pour contribuer à l'éradication de la mutation : stériliser tous les chats porteurs serait une folie. En effet,

- ✓ cette décision contribuerait avant tout à réduire la diversité génétique en « perdant » certaines lignées (des lignées éventuellement plus saines au vu d'autres maladies plus difficiles à contrôler telles que la HCM ou la CIN),
- ✓ elle contribuerait à augmenter la consanguinité et par ce biais possiblement à sélectionner d'autres mutations récessives délétères aujourd'hui encore inconnues,
- ✓ il ne faut pas oublier non plus les méfaits de cette consanguinité provoquée sur la fragilisation du système histocompatibilité immunitaire et la baisse d'hétérosisme, qui nous posent déjà de sérieux problèmes à mon sens (en terme d'ossature et de reproduction notamment).

Le choix de conserver un porteur dans un schéma de sélection ne peut toutefois pas se dédouaner du suivi par test génétique des mariages en amont (sur le partenaire) et en aval (sur la descendance). Tout dépend bien évidemment du « prestige » de la lignée, de son importance pour la race ou pour un éleveur et de son état de diffusion actuel dans la race. Un porteur, ayant déjà plus de 30 chatons en élevage dont plusieurs sont dépistés indemnes pourra être plus facilement mis à la retraite. Cette méthode de sélection s'applique en principe pour toute maladie récessive. Dans le cas de la glycogénose, j'ai personnellement conseillé de ne pas conserver trop longuement des porteurs en reproduction, parce que mes observations personnelles sur certaines lignées porteuses de GSD m'avait conduit à suspecter une fragilité de certains chatons porteurs GSD IV (et donc une pénétrance variable de la mutation), ce qui pouvait s'expliquer par des observations au niveau des activités enzymatiques cellulaires. Le recul me permet aujourd'hui de dire que cette sensibilité semblait l'apanage de certaines lignées uniquement, dans lesquelles d'autres facteurs génétiques étaient probablement impliqués. Je n'ai connaissance d'aucune observation de ce type dans l'expérience de la PK Def que peuvent avoir les éleveurs d'Abyssins ou de races apparentées concernées.