La déficience en pyruvate kinase … quelques notions pour comprendre la maladie

Par le Dr Marc Peterschmitt, vétérinaire

L'origine de la maladie

Les hématies ou globules rouges sont les cellules chargées de transporter le dioxygène absorbé au niveau des poumons jusqu'aux différents organes dans le corps, via le sang. Cet oxygène est indispensable pour toutes les cellules dans leur activité quotidienne, pour la synthèse d'énergie.
Les globules rouges sont des cellules un peu particulières, dans le sens où, après leur synthèse par la moelle osseuse et leur libération dans le système sanguin, ils subissent un processus de dénaturation et perdent leur capacité à se diviser et à synthétiser des protéines : les globules rouges ont par ce biais une durée de vie limitée, de l'ordre de 120 jours.
Ce processus de dénaturation réduit également leur capacité à synthétiser de l'énergie : contrairement aux autres cellules de l'organisme, les hématies produisent ainsi leur énergie essentiellement dans une voie métabolique hors cycle de Krebs, dont l'étape clé est contrôlée par une enzyme appelée la pyruvate kinase. Cette enzyme est codée par le gène PK ou gène de la pyruvate kinase.

Chez les individus possédant deux copies mutées du gène PK (homozygote), l'enzyme de la pyruvate kinase a perdu toute fonctionnalité dans le globule rouge, et ses capacités de synthèse énergétique sont donc bloquées : il n'est donc plus capable de synthétiser assez d'énergie, son espérance de vie s'en trouve réduite. Ces individus présentent donc une anémie (baisse du nombre de globules rouges dans le sang) qui s'aggravera progressivement, parce que la moelle osseuse ne suivra pas le rythme pour renouveler les globules rouges, qui meurent trop rapidement.

Les autres cellules de l'organisme sont elles capables de fabriquer de l'énergie par le biais d'autres enzymes, c'est pourquoi une mutation de la pyruvate kinase, n'aura aucune incidence sur les autres cellules de l'organisme : les mutations de la pyruvate kinase se caractériseront donc quasi uniquement par une anémie.

Des mutations sur ce gène sont connues depuis plusieurs années chez l'homme (plus de 190 mutations séquencées), mais également chez le chien (5 mutations dans 6 races différentes) et la souris. C'est en 1992 qu'une déficience en pyruvate kinase a été suspectée pour la première fois chez un abyssin mâle. Dans les années qui ont suivi, des cas similaires ont été décrits aux Etats-Unis, en Australie et en Europe sur des chats Somalis, mais également sur des chats de gouttière.

L'expression de la maladie

La déficience en pyruvate kinase se caractérise par une anémie, et le chat homozygote muté pourra présenter les signes cliniques suivants : muqueuses pâles, fatigue, apathie, baisse d'appétit, jaunisse, insuffisance hépatique secondaire.

Toutefois, cette anémie est rarement diagnostiquée chez le jeune chat, surtout dans une race où l'origine génétique n'a jamais été décrite, parce qu'on ne pense pas en priorité à une origine

génétique. Des causes plus fréquentes d'anémie seront prioritairement envisagées et la prévalence de la déficience en pyruvate kinase a pu par ce biais être sous-estimée jusqu'à présent chez le chat : infections virales diverses, bactériennes ou parasitaires, processus inflammatoire chronique, dysfonctionnement immunitaire, cancer, empoisonnement, hémorragie ...

La moelle osseuse réussit dans un premier temps à compenser la mort accélérée des globules rouges chez un chat homozygote muté : celui-ci ne montrera alors aucun signe clinique et son taux de globules rouges pourra même être normal à certaines périodes de sa vie. Il existe cependant des formes montrant une anémie sévère et plus rapide. Dans les études de Kohn *et al.* (2000 et 2008), les premiers signes d'anémie sur les chats homozygotes mutés sont apparus entre 6 mois et 5 ans de vie : certains chats en meurent rapidement (avant 2 ans), d'autres gardent une qualité de vie tout à fait correcte jusqu'à un âge avancé (plus de 10 ans).

Avant la survenue de l'anémie, le vétérinaire pourra découvrir, par hasard, des signes témoignant d'une forte production de globules rouges par la moelle osseuse (à savoir une hausse majeure du taux de réticulocytes, qui sont les cellules précurseurs des globules rouges dans l'organisme) et d'une forte destruction de globules rouges au niveau du foie (augmentation d'un marqueur hépatique, la bilirubine) et de la rate (augmentation de volume).

Chez un chat homozygote muté, dont le taux de globules rouges est stable, tout facteur de stress (exposition, gestation et mise bas, intervention chirurgicale ou hospitalisation …) peut faire décompenser cet équilibre précaire et accélérer la mort du chat en question.

Caractéristiques génétiques de cette mutation

La déficience en pyruvate kinase est une maladie héréditaire, elle se transmet selon un mode autosomal récessif, non porté, ni influencé par le sexe. Ceci signifie que :

1. Mâles et femelles peuvent tout deux être atteints selon la même probabilité.
2. Un animal porteur de la mutation est hétérozygote, il ne tombera pas malade (pénétrance de la mutation de 0%), mais la transmettra a sa descendance selon une probabilité de 50%.
3. Un animal atteint est homozygote pour la mutation, ses deux parents possèdent tout deux au moins une copie de la mutation (ils sont au moins porteurs sains hétérozygotes voire homozygotes mutés).

Cette maladie n'étant pas létale avant plusieurs années dans la majorité des cas, les chats homozygotes mutés peuvent se reproduire et contribuer à fortement augmenter la fréquence de portage de la mutation dans une population : en effet, si un chat hétérozygote transmet théoriquement la mutation à 50% de ses descendants, le chat homozygote muté la transmet à tous ses descendants (aucun dépistage nécessaire, c'est une certitude !). Ce phénomène est d'autant plus sournois que certains chats homozygotes mutés ne présentent aucune anémie avant l'âge de 5 ans et qu'on ne se doute donc de rien, sans l'information du dépistage.

En pratique, plusieurs recherches ont été menées pour identifier la mutation causative, dès 1997 par l'équipe de Giger *et al.* : si l'équipe mit en évidence une mutation qui semblait être corrélée à la maladie, elle n'aboutit pas au séquençage de cette mutation, ni même à sa localisation précise

dans le gène PK du chat. Dans leur étude de 2012, Grahn *et al.* furent les premiers à séquencer le gène dans son intégralité afin d'identifier la mutation à partir d'abyssins porteurs sains descendants du premier abyssin atteint identifié en 1992. Une seule mutation était corrélée à la transmission de la maladie dans la famille étudiée : cette mutation dans le gène provoque un raccourcissement de l'enzyme pyruvate kinase de plus de la moitié des acides aminés terminaux la composant, ce qui lui fait perdre toute fonctionnalité. C'est une mutation complexe, des mutations au mécanisme similaire ont déjà été identifiées sur le gène humain de la pyruvate kinase.

Il existe un test génétique de dépistage (depuis 2000 aux Etats Unis), qui est aujourd'hui disponible dans plusieurs laboratoires américain et européen dont l'UC Davis en Californie et Laboklin en Allemagne (comptez 40 à 70€ le test).

Races concernées par la mutation (Grahn *et al*., 2012)

Cette même équipe a ensuite recherché cette mutation sur 14179 échantillons d'ADN félin, issus de 38 races différentes. La mutation causative a été identifiée dans l'ADN de 13 races différentes :

1. Abyssin, Somali et Singapura
2. Bengal, Savannah et Mau Egyptien (des races ayant absorbé du sang abyssin)
3. Maine Coon, Norvégien et Sibérien
4. La Perm
5. Gouttières
6. Et les "accidents de parcours" (Oriental, Persan et Exotic … introduction de la mutation à très bas bruit suite à des croisements avec d'autres races ?)

Races	Nombre échantillons testés	Fréquence mutation (%)	Fréquence porteur sain (%)	Fréquence homozygote muté (%)	Représentativité échantillonnage pour la race
Abyssin	497	5	10	0	Bonne
Somali	227	3	6	0	Bonne
Singapura	318	33	42	12	Bonne
Bengal	320	13	23	2	Bonne
Savannah	11	5	9	0	Très médiocre
Mau Egyptien	36	13	25	0	Très médiocre
Oriental	337	0,1	0,3	0	Bonne
Persan	2226	0,2	0,4	0	Excellente
Exotic	645	0,01	0,1	0	Très bonne
Maine Coon	118	6	12	0	Moyenne
Norvégien	13	12	23	0	Très médiocre
Sibérien	377	2	4	0,2	Bonne
La Perm	56	14	29	0	Moyenne
Gouttière	76	12	17	2	Moyenne

Traitement des animaux atteints

En cas d'anémie brutale, des transfusions sanguines peuvent être envisagées mais ne seront pas une solution au long terme. Des essais de splénectomie (exérèse de la rate) ont également été réalisés sur le chat, et sont plus ou moins concluants. Chez le chien, des greffes de moelle osseuse ont déjà été réalisées. Quoiqu'il en soit, à l'heure actuelle, l'issue de la maladie chez les chats homozygotes mutés est inéluctablement fatale, plus ou moins tardivement (parfois après 10-12 ans) : les perspectives thérapeutiques restent limitées à ce jour.

Travailler avec la mutation

Seuls les animaux homozygotes pour la mutation sont malades : il convient donc de connaître le statut des reproducteurs après les avoir dépistés et d'empêcher les mariages qui peuvent conduire à la naissance de chatons homozygotes mutés.

Différentes configurations de mariages sont possibles (N = allèle normal, k = allèle muté). Selon les lois de Mendel,

---

	N	N
N	N/N	N/N
N	N/N	N/N

Dans le mariage de 2 chats indemnes N/N, chaque chat transmet une copie normale du gène (N) : tous les descendants sont indemnes N/N. C'est le mariage idéal !

	N	N
N	N/N	N/N
k	N/k	N/k

Dans le mariage d'un chat indemne (N/N) avec un chat porteur sain ou hétérozygote (N/k), on obtient théoriquement 50% de chats indemnes (N/N) et 50% de chats porteurs sains (N/k). En pratique, il faut tester les chatons : les chatons indemnes peuvent être utilisés en reproduction ; les chatons porteurs sains seront écartés de la reproduction (stérilisés). Un porteur sain de la nouvelle génération peut toutefois toujours être conservé pour la reproduction, s'il est exceptionnel en

type, à condition de le marier uniquement avec un chat indemne et de tester ensuite tous les chatons de la génération suivante, avant de les diriger en reproduction. L'objectif est d'éliminer la mutation à moyen terme, afin de ne plus avoir besoin de tester les descendants.

	N	N
k	N/k	N/k
k	N/k	N/k

Dans le mariage d'un chat indemne (N/N) avec un chat atteint (k/k), tous les chatons sont porteurs sains, aucun dépistage n'est nécessaire (N/k). Les recommandations concernant ces porteurs sains sont les mêmes que celles décrites dans le cas précédent. Les femelles homozygotes mutées k/k ne devraient pas être utilisées en reproduction, car le stress d'une saillie extérieure, d'une gestation ou d'une mise bas peut contribuer à les faire décompenser et à accélérer l'évolution de la maladie (ou simplement les faire avorter). Le mâle k/k ne devrait être utilisé en reproduction que s'il est exceptionnel en type et sa stérilisation devrait être envisagée le plus rapidement possible.

	N	k
N	N/N	N/k
k	N/k	k/k

Dans le mariage entre 2 chats porteurs sains (N/k), on obtient théoriquement 25% de chats indemnes (N/N), 25% de chats atteints (k/k) et 50% de chats porteurs (N/k). **Mariage interdit**. S'il a été réalisé par méconnaissance du statut des parents, les chatons homozygotes mutés doivent être placés en compagnie et stérilisés. Cette décision est également conseillée pour les chatons porteurs sains, sauf si l'un d'eux est exceptionnel en type.

	N	k
k	N/k	k/k
k	N/k	k/k

Dans le mariage d'un chat porteur (N/k) avec un chat atteint (k/k), on obtient théoriquement 50% de chats porteurs (N/k) et 50% de chats atteints (k/k). **Mariage interdit**. S'il est réalisé par méconnaissance du statut des parents, les recommandations concernant les chatons sont les mêmes que dans le cas précédent : tous les chatons atteints doivent être stérilisés, les porteurs sains également, sauf type exceptionnel.

---

	k	k
k	k/k	k/k
k	k/k	k/k

Dans le mariage de 2 chats atteints (k/k), tous les chatons sont atteints. **Mariage interdit**. S'il est réalisé par méconnaissance du statut des reproducteurs, tous les chatons doivent être stérilisés.

En conclusion :

1 Les mariages entre deux chats sains constituent le scénario idéal : tous les descendants seront sains. Le dépistage des reproducteurs à la pyramide d'une lignée est conseillé. Il permet de ne plus avoir besoin de dépister la descendance, si les parents sont sains, à condition que la filiation soit effectivement respectée.

2 Il convient de réussir à conserver pour l'élevage plusieurs chatons sains (N/N) à partir des chats porteurs sains (N/k), afin de conserver la lignée et de ne pas appauvrir la diversité génétique de la race (surtout pour des prévalences de portage supérieures à 10%). Ceci passe strictement par des mariages avec des partenaires sains N/N et nécessite obligatoirement de dépister toute la descendance de ces mariages, avant orientation en reproduction.

3 L'utilisation des femelles atteintes k/k est fortement déconseillée, celle des mâles k/k est à éviter, sauf exception (mâle exceptionnel) et uniquement avec une femelle N/N.

4 Tous les autres mariages ne doivent jamais être réalisés.