

La Glycogénose du Chat des Forêts Norvégiennes



PETERSCHMITT Marc,
T1PRO, ENVL



Pour commencer ...

■ Classification

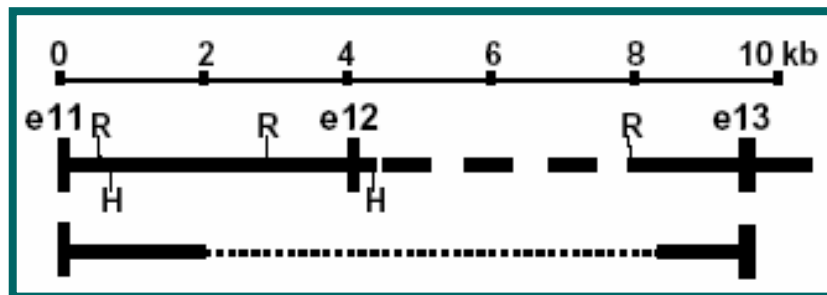
- Maladie métabolique de surcharge
- Glycogen Storage Disease, GSD IV, maladie d'Andersen
- Homme, Chat (NFO) et Cheval (Quarter Horse)

■ Maladie génétique héréditaire

- Tableau clinique des glycogénoses dominés par des troubles neuromusculaires (muscles striés)

Historique (1)

- Découverte aux USA en 92
- Identification de la mutation en 96
- Deux lignées fondatrices :
 - D*Jarl av Trollsfjord
 - N*Nano ur Skogi



- **Consanguinité**
15% de porteur sain

Mutation GBE1 (dél-6,2 kbp)

FYFE et al, 2007

Congrès SFF, octobre 2007
Copyright Dr. PETERSCHMITT

Historique (2)

- Scandinavie, berceau de la race
- Information aux éleveurs européens
➡ SANS REACTION
- 1^{ers} cas européens dépistés atteints :
 - 2005 : D*Jasmin v. Waldfrieden
 - 2007 : D*Olympia Edle v. Rada
- Et **consanguinité** ... !!! (~30% porteurs sains ambre)

Commémoratifs

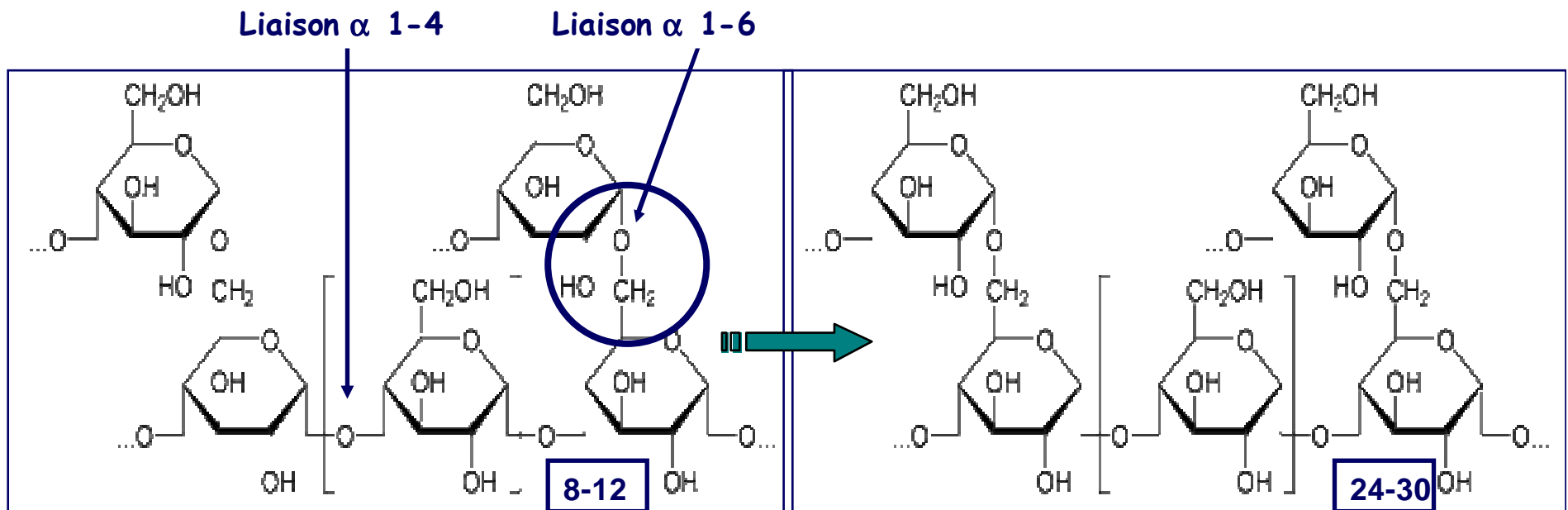
- Quand y penser?
 - Portées à « problèmes » (chaton mort-né)
 - Jeune chat adolescent (4-5mois), Norvégien + myopathie.
 - En fonction du pedigree ...!



Étiopathogénie (1)

■ Mutation *GBE1* (Glycogen Branching Enzym) →

inefficacité partielle de la α 1-6 glycosyl-transférase



GLYCOGENE

Congrès SFF, octobre 2007
Copyright Dr. PETERSCHMITT

« AMYLOPECTINE »

Étiopathogénie (2)

■ Pathogénie

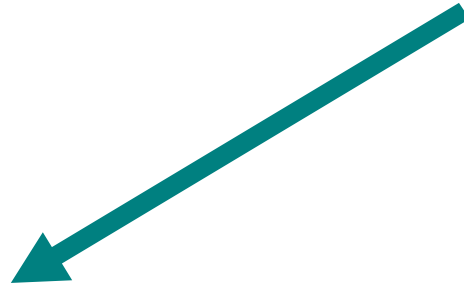
Insolubilité du glycogène anormal



Dépôt anormal dans les cellules



Déviaton du métabolisme cellulaire



Déstabilisation de l'architecture des myofibrilles

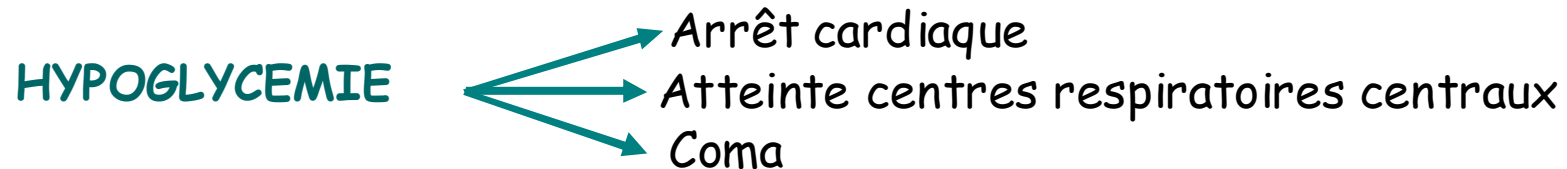
OU



Déficienc en glucose

Étiopathogénie (3)

- La mortalité **périnatale** serait plus liée à une **incapacité à utiliser** le glycogène anormal qu'à son accumulation anormale



- La forme de l'**adolescent** serait elle plutôt due à l'**accumulation** intracellulaire multisystémique anormale
- L'**hyperthermie** accompagnerait la réaction inflammatoire due à l'**accumulation anormale de glycogène (nécrose)**

Étiopathogénie (4)



- Déterminisme autosomal récessif
 - 2 parents sains  descendants sains
 - 1 parent porteur  50% descendants porteurs sains
 - 2 parents porteurs



Tableau clinique (1)

Premiers symptômes (≥ 5 mois)

- Hyperthermie élevée (39,5-40,5°C)
- Tremblements
- Atrophie musculaire
- Retard de croissance
- Appétit conservé +/- abattement
- Pas d'anomalies majeures à l'examen neurologique

Tableau clinique (2)

Évolution du statut neurologique



- État de conscience normal
- **Amyotrophie** rapide et importante
 - Membres +++
 - Évolution vers la contracture articulaire (carpe, tarse, genou ...)
- **Ataxie** symétrique des 4 membres
 - Démarche « en saut de lapin »
 - Plus marquée sur les membres postérieurs
 - Évolution vers la **tétraparésie**, puis **tétraplégie**

Tableau clinique (3)

Évolution du statut neurologique



- Réactions posturales
 - Placers proprioceptifs diminués
 - Puis réactions posturales diminuées (postérieurs > antérieurs)
- Réflexes neuromusculaires
 - Pas d'anomalie
 - Puis réflexes diminués sur tous les membres
- Examen des nerfs crâniens
 - Difficulté à la déglutition +++
 - Puis +/- clignement à la menace diminué (voire autre)



Tableau clinique (4)

Bilan

■ Évolution

- Sur plusieurs mois (< 14mois)
- Aggravation progressive et inéluctable
- Signes de **myopathie**, puis d'atteinte **multifocale** (à diffuse) du système **nerveux central**

■ Phase terminale

- Convulsions tono-cloniques
 - Décompensation cardiaque
 - Coma neurogénique
- } **MORT**



Diagnostic

- **Diagnostic épidémioclinique**
- Diagnostic différentiel
- Examens complémentaires
- Examens postmortem



Diagnostic épidémioclinique

■ **FACILE** (quand on connaît la maladie ...!)

- Race : Chat des Forêts Norvégiennes
- Âge : à partir de 4-5 mois
- Hyperthermie d'origine inconnue
- Tremblements
- Affection musculaire puis neuromusculaire



Diagnostic

- Diagnostic épidémioclinique
- **Diagnostic différentiel**
 - **Forme néonatale**
 - **Forme de l'adolescent**
- Examens complémentaires
- Examens postmortem



Diagnostic différentiel (1)

Mortalité néonatale

- CAUSES MULTIPLES !!!
- Période périnatale (<1jour)
 - 50% traumatisme (dystocie)
 - 50% idiopathique
- Période néonatale (1-14jours)
 - Anomalies congénitales (fissure palatine, exencéphalie)
 - Isoérythrolyse
 - Négligence maternelle
 - Infections bactériennes (omphalite, abcès, péritonite, septicémie ...)
 - Infections virales (calicivirose, herpèsvirose)



Diagnostic différentiel (2)

Forme de l'adolescent

- Péritonite infectieuse féline
- Toxoplasmose
- Shunt portosystémique
- Lymphome spinal ou cérébral (+/- FeLV)
- Autres : myopathies congénitales, encéphalite virale



Diagnostic

- Diagnostic épidémioclinique
- Diagnostic différentiel
- **Examens complémentaires**
- Examens postmortem

Examens complémentaires (1)

■ Analyse biochimique

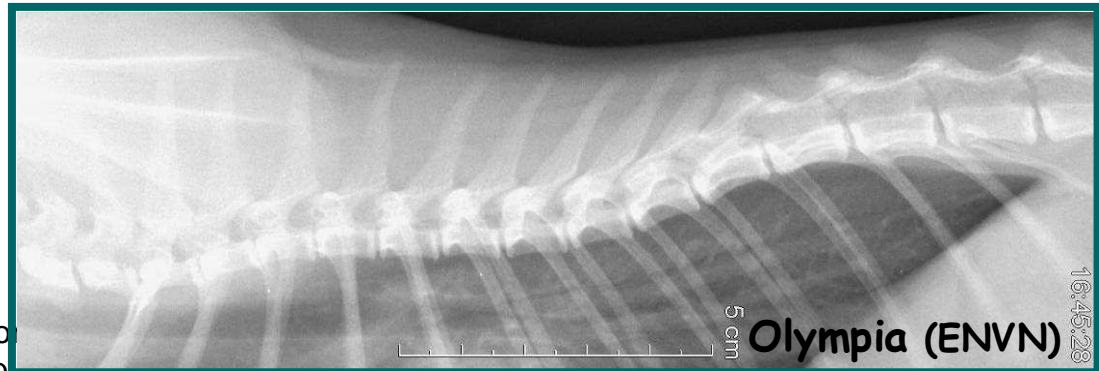
- Créatine Kinase +++
- ALAT +/-
- Fructosamines diminuées (glycémie variablement faible)
- Aucune autre anomalie

■ Numération Formule Sanguine

- Aucune anomalie

■ Radiographie

- Ostéopénie +/-





Examens complémentaires (2)

- **Électrocardiogramme, échocardiographie**
 - Anomalies variables
 - Divers troubles du rythme, dilatation atriale G, hypertrophie ventriculaire G, hyperéchogénicité (=fibrose)
- **Électromyogramme**
 - Axonopathie + myopathie
- **Électroencéphalogramme**
 - Affection diffuse de l'encéphale (1cas)

Examens complémentaires (3)

■ Dépistage génétique


■ Prélèvements

- écouvillon buccal
- sang sur EDTA

■ Laboratoires européens

- Antagène
- Génindexe
- Laboklin





Examens complémentaires (4)

Bilan

■ DIAGNOSTIC DE CERTITUDE

= dépistage génétique

- En 1^{ère} intention : test génétique + bilan
- Si forme atypique (cardiaque +++), exploration de la fonction cardiaque

■ Si autres races apparentées (MCO),

- Élimination des autres hypothèses diagnostiques
- Dépistage ...?

(aucun cas recensé dans une autre race jusqu'à aujourd'hui, MAIS non recherché)



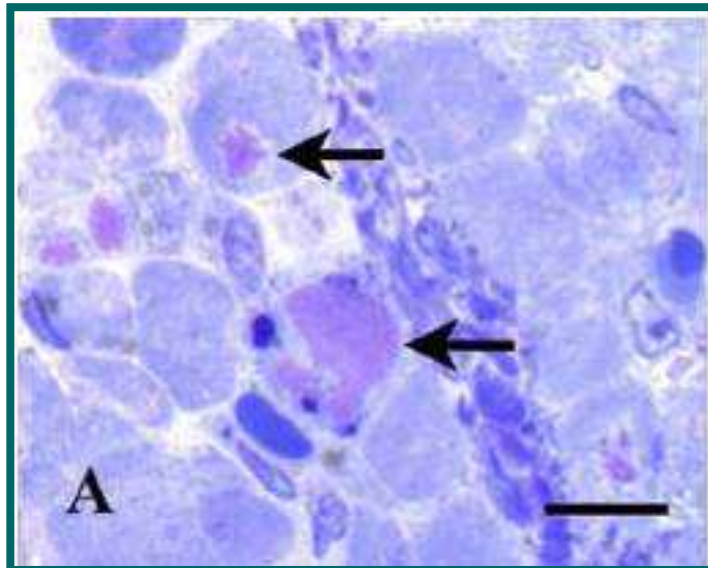
Diagnostic

- Diagnostic épidémioclinique
- Diagnostic différentiel
- Examens complémentaires
- **Examens postmortem**

Examens postmortem

■ Autopsie

- Cachexie
- Fibrose musculaire + contracture articulaire
- Anomalies cardiaques



■ Histologie

- Accumulation intracellulaire multisystémique
- Vacuolisation neuronale, dégénérescence axonale (plus marquée SNP + muscles)
- Nombreuses colorations (inclusions)
- Mesure activité GBE

Inclusions cytoplasmiques (PAS),
homme

TAY et al, 2004

Congrès SEF, octobre 2007

Copyright Dr. PETERSCHMITT

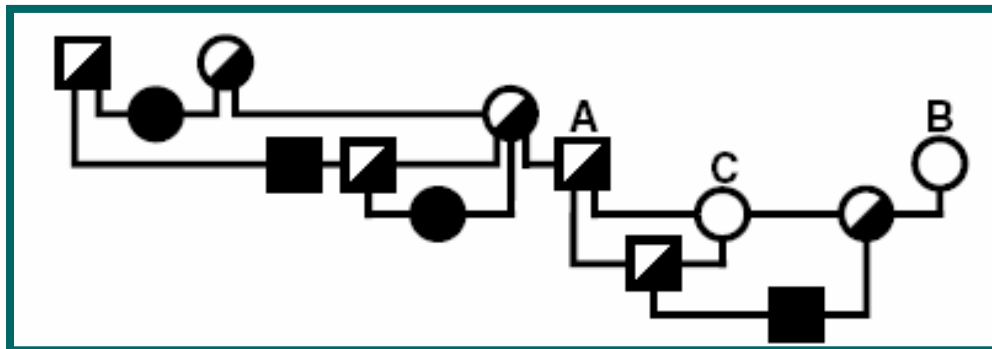
Démarche à suivre

■ Pour le chaton

- Aucun traitement
- Palliatif, nursing
- Euthanasie
« justifiée »

■ Pour l'élevage

- Conseiller dépistage
systématique
- Stérilisation des
individus porteurs
- Ou mariage raisonné
- Alerter en amont, et
en aval



e 2007
SCHMITT



Prévention (1)

- Dépistage systématique de tous les reproducteurs
- Élimination facile et rapide

- Pourquoi?
 - Éviter nouveaux cas cliniques
 - Éviter d'exporter l'allèle vers des pays où le pool génétique de la race est réduit
 - Éviter l'élévation du portage.

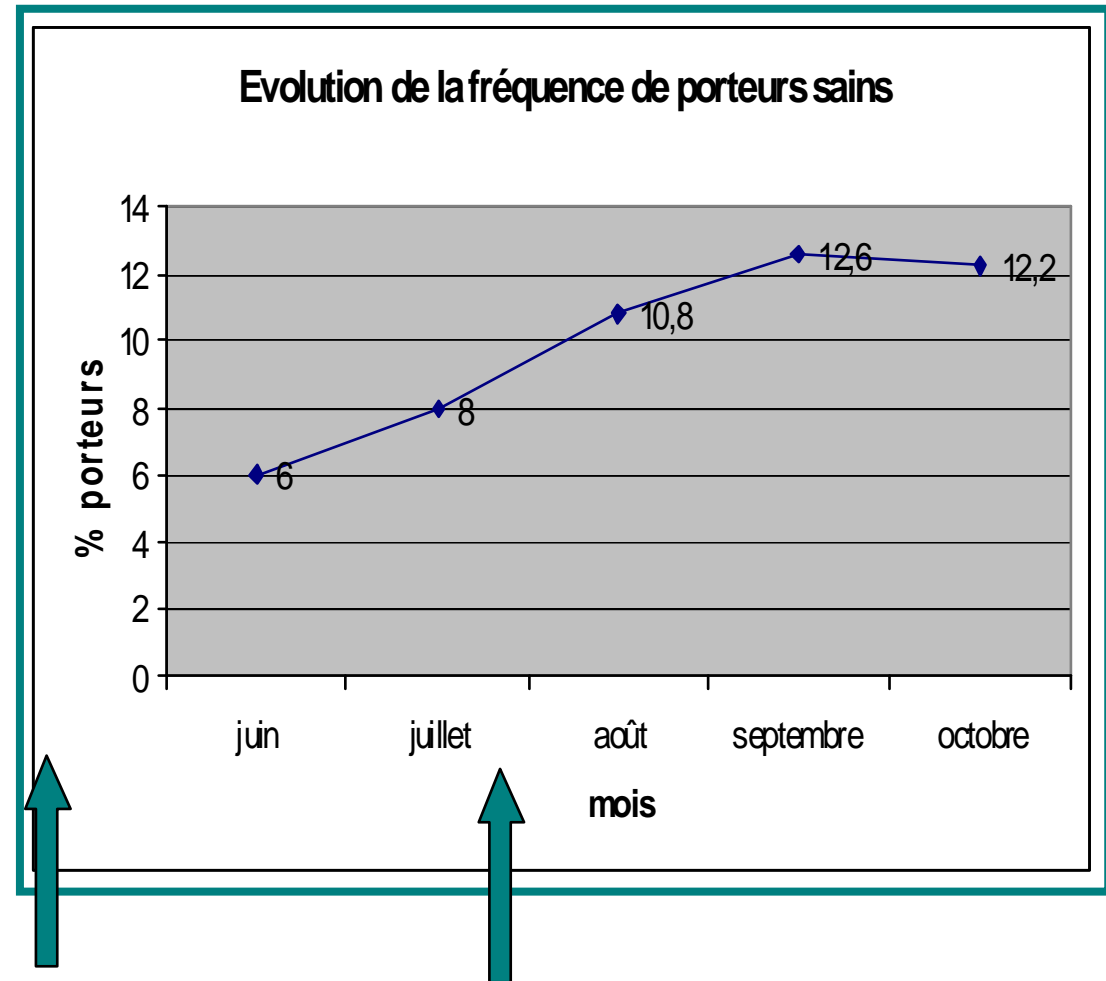
Prévention (2)

- Communication et conseil à l'étranger
- Inciter au dépistage systématique en Europe, y compris dans les pays scandinaves.
- Opposition de certains éleveurs, « connaissant les lignées et leurs problèmes »
- **Mais personne ne peut être sûr!!!**



Situation actuelle (1)

- Résultats biaisés (66/542)
- Fréquence réelle ~ 11,8%
- Fiabilité du test (>99%)



Situation actuelle (2)

- Fréquence de malade $\sim 0,4\%$
 - Mortalité néonatale +++
 - Forme du jeune +/-
- 3 cas recensés en 2007
(un récent)
- Prévalence de la maladie
théoriquement dégressive
???
(-0,4% à la génération suivante)
- Mais ne suit pas la théorie ...!!

Allèles	m	N
m	$q^2 = 0,4\%$ (malade)	pq (porteur)
N	pq (porteur)	$p^2 = 87,6\%$ (sain)

Quelques souvenirs de génétique des populations

NB: $p=94\%$, $q=6\%$, $2pq=12\%$

Conclusion

- Diagnostic « facile »
 - Épidémiologie
 - Clinique
 - Test génétique
- Aucune perspective thérapeutique ...
- Mais possibilité de donner un pronostic
 - Mieux vécu
 - Laisse le temps





*Merci de
votre
attention ...*





Pour en savoir plus ...(1)

- FYFE J.C (1992),
La maladie du stockage du glycogène chez le Chat des Forêts
Norvégiennes,
http://ourworld.compuserve.com/homepages/L_P_swepston/GSD.htm
- FYFE J.C. et al (1992),
Glycogen Storage Disease type IV: inherited Deficiency of Branching
Enzyme Activity in cats. *Pediatric Research*, 32, 6, 719-725
- FYFE J.C (1995),
Glycogen Storage Disease in cats [letter], *Journal of the American
Veterinary Association*, 206, 3, 286
- COATES J.R. et al (1996),
A case presentation and discussion of type IV Glycogen Storage
Disease in a Norwegian Forest Cat. *Progress in Veterinary Neurology*, 7,
1, 5-11



Pour en savoir plus ...(2)

- **BAO Y. et al (1996)**
Hepatic and Neuromuscular Forms of Glycogen Storage Disease type IV caused by mutations in the same glycogen branching enzyme Gene. *Journal of Clinical Investigation*, 97, 4, 941-948
- **FYFE J.C. (2002)**
Molecular diagnosis of inherited neuromuscular disease. *Veterinary Clinics of North America: Small animal practice*, 32, 1, 287-300
- **DICKINSON P.J. et al (2004)**
Glycogen Storage Diseases (glycogenoses), *Vet. Clin. Small Anim.*, 34, 1343



Pour en savoir plus ...(3)

- **WARD T.L. et al (2004)**
Glycogen Branching Enzym (GBE1) mutation causing equine Glycogen Storage Disease IV. *Mammalian Genome*, 15, 570-577
- **TAY S.K.H. et al (2004)**
Fatal infantile neuromuscular presentation of Glycogen Storage Disease type IV. *Neuromuscular Disorders* 14, 253-260
- **FYFE J.C. et al (2007)**
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. *Molecular Genetics and Metabolism*, doi:10_1016/j.ymgme.2006.12.003



Jasmin v. Waldfrieden

Congrès SFF, octobre 2007
Copyright Dr. PETERSCHMITT

Olympia Edle v. Rada



	Allèles hérités	m	N
25% malade			
50% porteurs sains	m	{mm} MALADE (2 formes)	{Nm} PORTEUR SAIN
25% sains	N	{Nm} PORTEUR SAIN	{NN} SAIN

ROSE = allèles maternels, BLEU = allèles paternels

Quelques rappels de génétique Mendélienne

Congrès EFFO 2007
Copyright Dr. PETERSCHMITT

Myopathies	Race et origine géographique	Déterminisme génétique	Tableau clinique	Pronostic
Congenital myotonia	Gouttière (NZ, USA)	Autosomal récessif	Raideur, contracture et hypertrophie musculaire.	+/- bon (stable)
Devon Rex myopathy	Devon Rex (AUS, GB, NL, USA)	Autosomal récessif	Ventroflexion cervicale, faiblesse musculaire généralisée, mégaoesophage	Mauvais (asphyxie)
Dystrophin-deficient myopathy	Gouttière (USA, NL, CH)	Lié au sexe récessif	Hypertrophie musculaire, raideur	Réservé (suivi nécessaire)
GSD IV	Norvégien (USA, Europe)	Autosomal récessif	Mortalité néonatale, tremblements, amyotrophie	Mauvais (< 15mois)
Hypokalaemic myopathy	Burmese (AUS, NZ, GB, NL)	Autosomal récessif ?	Faiblesse généralisée ventroflexion cervicale	Bon (supplémentation K ⁺)
Malignant hyperthermia	Gouttière	Inconnu	Hyperthermie +++ durant anesthésie	Mauvais
Merosin-deficient myopathy	Gouttière, Siamois (USA), Maine Coon (B)	Inconnu	Faiblesse des membres postérieurs, amyotrophie contracture musculaire.	Mauvais (< 24mois)
Myasthenia gravis	Gouttière	Inconnu	Faiblesse musculaire généralisée	+/- bon (pyridostygmine)
Nemaline myopathy	Gouttière (USA, B)	Autosomal récessif ?	Faiblesse progressive, agitation, hypermétrie, tremblement, intolérance à l'effort	Mauvais

Congrès SFF, octobre 2007

Myopathies congénitales chez le chat (Gaschen et al, 2000)

Analyses biochimiques d'Olympia après 3 mois d'évolution

Paramètre	Olympia	Valeurs usuelles
UREE (g/L)	0,38	0,2-0,6
CREATININE (mg/L)	14,1	16
ALAT (U/L)	107	80
PAL (U/L)	37	200
PT (g/L)	80	65-75
GLUCOSE (g/L)	0,72	0,6-1,1
Ca ²⁺ (mg/L)	108	90-115
Na ⁺ (mEq/L)	150	147-156
K ⁺ (mEq/L)	4,5	3,5-4,5
CK (U/L)	1048	0-314
FRUCTOSAMINES (μmol/L)	190	200-320

Congrès SFF, octobre 2007
Copyright Dr. PETERSCHMITT