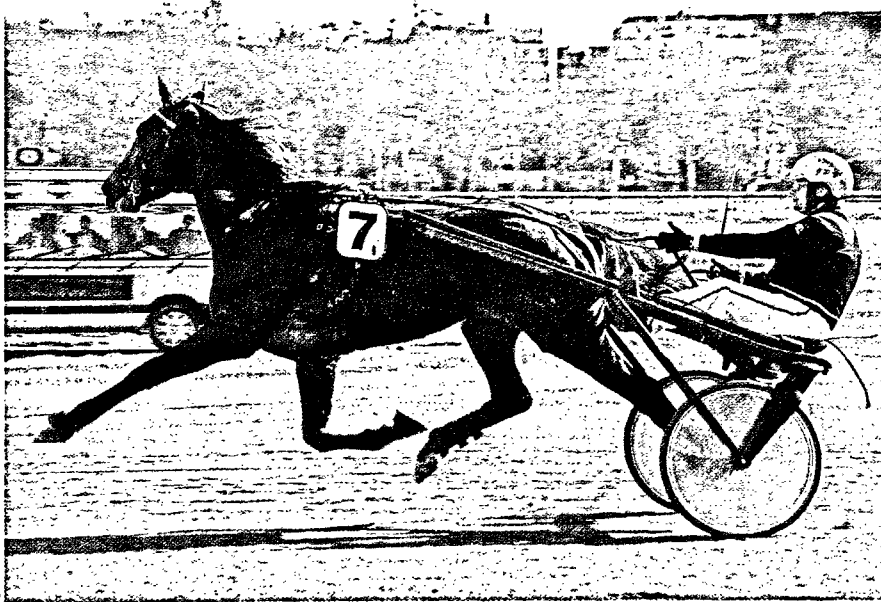


Mutation génétique liée à la MYOPATHIE PAR SURCHARGE EN POLYSACCHARIDES EQUINE

Chez le cheval, les myopathies sont des affections neuromusculaires cliniquement variables et très fréquentes, survenant sous forme de crises. Leurs causes sont multiples, ce qui rend obligatoire, avant tout traitement et toute mesure préventive de leur rechute, l'établissement d'un diagnostic précis concernant leur origine.



© F. THERY

LES MYOPATHIES

Les symptômes des myopathies sont peu spécifiques, d'intensité et de gravité variables : raideur, intolérance à l'effort, boiterie, difficulté, voire incapacité à se déplacer, sudation, tremblements, tachypnée, myoglobinurie (urines foncées) pouvant entraîner la mort. La survenue de ces crises permet de distinguer deux types de myopathies : les myopathies sans facteur déclenchant particulier, survenant à n'importe quel moment et celles faisant suite à un exercice, à un effort demandé à un animal non préparé à celui-ci, fréquemment à la suite d'une période de repos prolongé durant laquelle la ration alimentaire n'a pas été restreinte. Ces affections sont identifiées depuis longtemps, pour ces raisons elles étaient nommées « maladies du lundi » et leurs symptômes décrits sous le vocable de « coup de sang ». Elles sont actuellement rassemblées sous la dénomination de

« myopathies d'effort ». Parmi elles la forme chronique, récidivante est la plus fréquente. Ces crises de myopathies récidivantes d'effort s'observent chez toutes les races de chevaux, quel que soit leur âge et/ou leur sexe.

L'étude histologique de biopsies de muscles striés, effectuées sur des individus présentant ces crises, a identifié deux pathologies parmi les myopathies chroniques d'effort : la rhabdomyolyse récurrente d'effort et la myopathie par surcharge en polysaccharides (PSSM des anglosaxons). Nous nous intéresserons à cette seconde affection.

Les lésions qui caractérisent la myopathie par surcharge en polysaccharides sont l'accumulation anormale de granules d'un complexe polysaccharidique (coloré par l'acide périodique de SCHIFF (PAS)) dans le cytoplasme des cellules des muscles striés, plus exactement dans les

myofibrilles glycolytiques (de type 2 et 2A). Deux formes de lésions sont distinguées : les lésions de degré 1 pour lesquelles les granules sont digérées par l'amylase et les lésions de degré 2 dont les granules de polysaccharides anormaux résistent à l'amylase.

Cette myopathie a d'abord été décrite aux Etats-Unis chez les Quarter Horse, puis en France chez les Cob normand. Depuis, elle a été identifiée chez toutes les races, dans tous les pays. Sa transmission héréditaire, sous le mode dominant, a été démontrée.

Les symptômes apparaissent en moyenne à l'âge de cinq ans chez les Quarter Horse, un peu plus tardivement chez les chevaux plus lourds (8 ans), alors que pour les chevaux de sang, les crises ne débutent, en moyenne, qu'après 8-11 ans. Très rarement, les signes cliniques se manifestent chez de jeunes individus, dès leur mise à l'entraînement. Enfin, certains individus, bien qu'étant porteurs des lésions histologiques spécifiques de l'affection, ne présenteront aucun signe de maladie au cours de leur vie entière.

Le facteur déclenchant la manifestation clinique de cette myopathie par surcharge en polysaccharides, est toujours un exercice d'une vingtaine de minutes, effectué au trot ou au pas, par un individu resté au repos plusieurs jours consécutifs avant cette sortie. Comme pour les autres myopathies d'effort, les signes cliniques sont variés et peu spécifiques. Classiquement, chez les chevaux lourds, ce sont des douleurs musculaires, des raideurs, de l'intolérance à l'exercice, des tremblements, une faiblesse générale et une répugnance au déplacement, des

sueurs, parfois de rares coliques modérées, plus rarement des « coups de sang », qui sévères peuvent conduire, rarement fort heureusement, à la mort. L'arrière-main est plus souvent touchée que l'avant-main. Chez les chevaux de sang, les symptômes les plus fréquents sont des boiteries récurrentes, de l'atrophie musculaire, des allures anormales, une raideur à l'obstacle.

Les caractéristiques histologiques de cette myopathie d'effort sont celles des glycosénoses musculaires. Les glycosénoses sont des affections résultant d'anomalies génétiques entraînant une altération d'une des enzymes du métabolisme du glycogène. Elles ont été décrites chez l'homme et de nombreuses espèces animales : mouton, bovin, chien, chat, rat, caille et dindon. Elles ont pour origine soit un défaut de synthèse du glycogène, soit de sa dégradation. Chez l'homme, elles sont classées en quatorze types. Chacun des types correspond à un déficit en une des enzymes du métabolisme du glycogène. Il a été ainsi possible de rattacher chacune des glycosénoses humaines à une ou plusieurs mutations causales dans le gène codant pour l'enzyme correspondante. Chez les animaux, certaines mutations causales ont été identifiées.

LA GÉNÉTIQUE AU SERVICE DE L'ÉLEVEUR

Une approche de clonage positionnel et de « gène candidat » a permis de démontrer que, pour la glycosénose musculaire équine ou PSSM, l'anomalie génétique causale était **une mutation ponctuelle dans le gène codant pour la glycosénase synthase (GYS1)**. Ce gène est localisé sur le chromosome 1 équin. La mutation rend l'enzyme plus active, c'est une mutation « gain de fonction ». Le glucose qui entre dans les cellules musculaires est plus vite métabolisé en glycogène que normalement. Cette accumulation de la mise en réserve du glucose, associé à son entrée rapide dans la cellule musculaire, explique l'augmentation de la sensibilité à l'insuline observée chez les chevaux atteints. Cette glycosénose musculaire équine se distingue donc de celles jusqu'alors décrites chez les autres espèces (dont l'espèce humaine) par sa transmission de mode dominant, par le gain de fonction de l'enzyme dont le gène est muté et par l'hypersensibilité à l'insuline que cette perturbation métabolique induit chez les individus atteints. Les chevaux homozygotes pour la mutation présentent une symptomatologie plus sévère que les porteurs hétérozygotes. Ceci a surtout été observé chez les chevaux lourds et est moins marqué chez les chevaux de races plus légères.

L'identification du gène anormal explique donc, par l'étude des réseaux physiologiques dans lesquels intervient le produit de ce gène, le mécanisme du déclenchement de la maladie. Ce qui permet de mettre en place des mesures de prévention et/ou de traitement de celle-ci. Par ailleurs le diagnostic de certitude de cette affection repose sur la mise en œuvre d'un test de détection du gène anormal. Ce même test permet également, utilisé préventivement, l'identification des reproducteurs porteurs de l'anomalie

génétique. La prévention se fait alors sur un choix raisonné des croisements.

La mutation est retrouvée chez toutes les races équines étudiées. Elle est cependant plus fréquente chez les chevaux lourds, que chez les chevaux de sang. Il existe toutefois des discordances entre les résultats de l'observation histologique des lésions de surcharge en polysaccharides (définition du phénotype) et la présence de la mutation dans le génome de l'animal (définition du génotype). Pour l'ensemble des chevaux, la mutation est retrouvée chez 70% (88% lorsque l'on ne considère que les chevaux lourds) des individus présentant des lésions de degré 2 (granules de polysaccharides résistants à l'amylase) et 16% des individus porteurs de lésions de degré 1 (granules de polysaccharides sensibles à l'amylase). Cette discordance peut s'expliquer par l'absence de représentativité de la biopsie musculaire et/ou par l'apparition tardive des lésions musculaires responsables de l'affection (les lésions n'ont jamais été observées avant l'âge de 2 ans). Il existe également un certain nombre d'individus (7%) dont la biopsie musculaire montre des lésions spécifiques et qui ne sont pas porteurs de la mutation GYS1. Ces diagnostics « faussement positifs » à l'histologie (ou « faussement négatifs » au génotypage) peuvent s'expliquer par l'existence d'une autre mutation provoquant également cette accumulation anormale de polysaccharides dans les muscles striés.

Actuellement donc, **un test moléculaire effectué à partir d'un prélèvement sanguin**, plus simple de réalisation et moins traumatisant que la biopsie musculaire, **permet la détection de la mutation GYS1 dans le génome** d'un individu. Si cette recherche est positive le diagnostic différentiel de la myopathie d'effort est ainsi établi, il s'agit d'une myopathie d'effort par surcharge en polysaccharides. En cas de réponse négative une biopsie musculaire, effectuée en deuxième intention, permet de confirmer ou d'infirmer le résultat du génotypage. **Ce diagnostic de certitude d'une myopathie d'effort** par surcharge en polysaccharides **permet l'adaptation du régime alimentaire** (diminution des apports glucidiques et augmentation des lipides de la ration) **et de l'exercice**, des chevaux atteints afin de **prévenir** chez eux l'apparition et/ou les récurrences des crises. Ainsi, la gestion de la myopathie d'effort par surcharge en polysaccharides repose à la fois sur des facteurs environnementaux (alimentation et travail) et génétiques (détection moléculaire des individus porteurs).

Stéphane CHAFFAUX,
Génétique animale et biologie intégrative,
INRA Jouy-en-Josas