

## **La L-2-HGA (L-2-hydroxyglutaric aciduria)**

*Ecrit en avril 2014 par Chloé GELIN, inspecteur élève de la santé publique vétérinaire  
Relu par le Dr. Yves Legeay, docteur vétérinaire professeur en médecine interne à ONIRIS,  
Ecole Nationale Vétérinaire, Agroalimentaire et de l'Alimentation Nantes Atlantique.*

La L-2-HGA (L-2-hydroxyglutaric aciduria) est une maladie neuro-métabolique caractérisée par des taux élevés d'acide L-2-hydroxyglutarique dans l'urine, le plasma et le liquide cébrospinal.

Une **maladie métabolique** est un trouble médical qui affecte les métabolismes dans la cellule, en particulier la production d'énergie. Le métabolisme est l'ensemble des réactions biochimiques qui se produisent à l'intérieur d'un organisme vivant s'accompagnant de la synthèse de certaines substances (anabolisme) ou de leur dégradation (catabolisme). La plupart des maladies métaboliques sont génétiques, bien qu'un petit nombre d'entre elles soient "acquises" du fait du régime alimentaire, d'agents toxiques ou de toxines, d'infections, etc.

La L-2-HGA affecte le système nerveux central, avec des signes cliniques apparaissant habituellement entre six mois et un an (mais possiblement jusqu'à 7 ans). Les symptômes peuvent être :

- crises d'épilepsie
- ataxie (perturbation de l'équilibre et de la coordination motrice)
- tremblements
- raideurs musculaires après exercice.

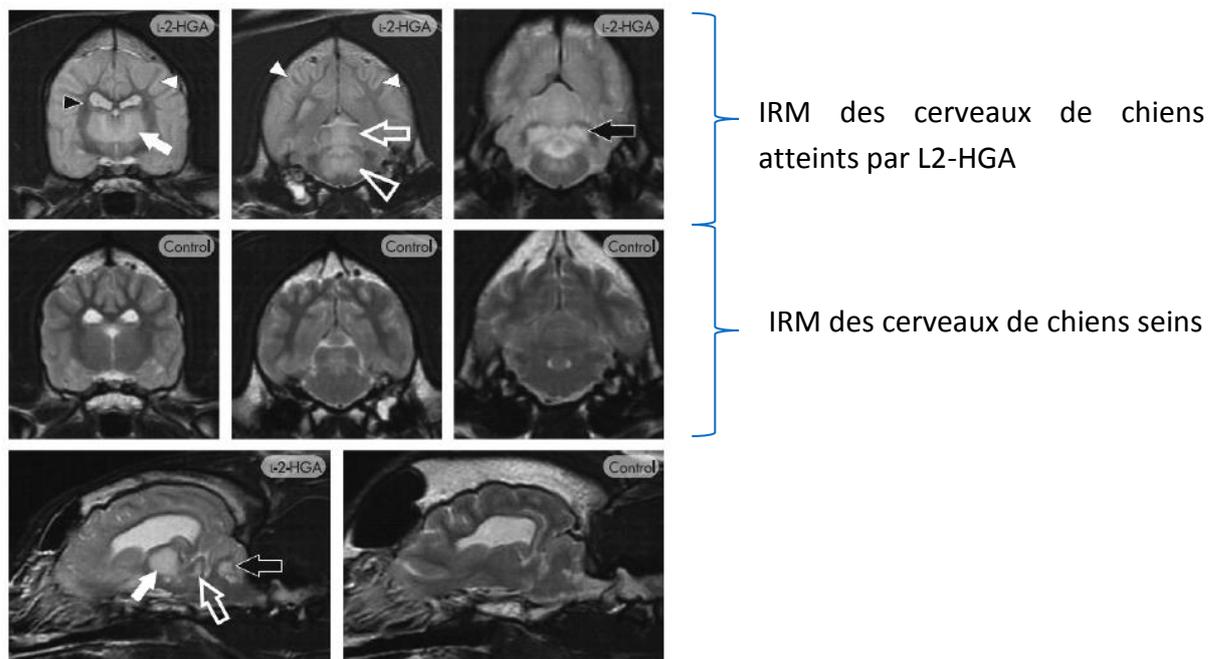
Cette maladie est aujourd'hui encore incurable obligeant à l'euthanasie des sujets atteints à un âge précoce. Même les chiens les moins affectés ne peuvent se comporter comme des chiens sains.

La pathogénie de cette maladie (processus responsable du déclenchement et du développement de la maladie) est encore peu connue. L'accumulation de la molécule L2-HG pourrait avoir un effet toxique par dysfonctionnement des mitochondries (organite qui fournit l'énergie aux cellules).

La maladie est **autosomale récessive** : deux copies du gène défectueux (un hérité de chaque parent) doivent être présents pour qu'un chien soit affecté par la maladie. Les individus avec une copie du gène défectueux et une copie du gène normal- appelés **porteurs sains** - ne montrent aucun symptôme mais peuvent passer le gène défectueux à leur descendance. Quand deux porteurs sains sont croisés, 25% (en moyenne) de la descendance sera affecté par la maladie, 25% sera indemne et les 50% restant seront eux-mêmes porteurs.

Chez un individu (comme chez l'animal), chaque gène est représenté par deux allèles. Une maladie génétique est dite **récessive** si deux copies du gène défectueux sont nécessaires pour que la maladie se développe. Les gens qui portent seulement une copie du gène défectueux sont porteurs de la maladie mais ne sont pas malades (= porteur sain). Par contre, ils peuvent transmettre ce gène défectueux à leurs enfants. Deux parents porteurs du même gène défectueux récessif ont un risque sur quatre d'avoir un enfant atteint de cette maladie à chaque grossesse.

Il existe un test ADN pour cette maladie. Ce test ne diagnostique pas seulement les chiens affectés par la maladie mais peut aussi détecter les chiens qui sont porteurs sains, ne montrant aucun symptôme de la maladie mais capable de produire des chiots affectés.



Les résultats des tests identifieront le chien comme appartenant à l'une de ces trois catégories :

- **CLEAR = Indemne** : le chien a deux copies du gène normal. Il ne développera pas ces maladies et ne transmettra de copie du gène à aucun de ses descendants.
- **CARRIER = Porteur** : le chien a une copie du gène normal et une copie du gène mutant. Il ne développera pas la maladie mais transmettra le gène à 50% (en moyenne) de sa descendance.

- **AFFECTED = Affecté** : le chien a deux copies de la mutation et est affecté. Il développera forcément la maladie.

Pour éviter de produire des chiens affectés, il est donc important que les 3 combinaisons soient évitées pour la reproduction :

- Carrier X Carrier ;
- Carrier X Affected ;
- Affected X Affected.

Si des chiens porteurs sont de grande qualité au regard du standard de la race, il est toujours possible de faire reproduire ces porteurs avec des chiens indemnes. En moyenne, 50 % d'une telle portée sera indemne, il ne pourra y avoir de chiens affectés dans un tel mariage. Cependant, cette portée donnera des chiens porteurs sains (ils auront une copie du gène défectueux), donc une communication très claire doit être faite auprès des futurs propriétaires. L'éleveur doit également insister sur l'importance du test ADN.

Le dépistage par test ADN doit donc être utilisé en tant que moyen de sélection pour éviter la diffusion d'une maladie héréditaire et ne doit pas être assimilé avec le diagnostic individuel : le fait d'être porteur ne signifie pas que l'animal sera malade, ou immédiatement malade ou avec une expression clinique grave.

### **Bibliographie**

Penderis J., Calvin J., Abramson C., Jakobs C., Pettitt L., Binns M. M., Verhoven N. M., O'Driscoll E., Platt R. S., Mellersh S. C. : L-2 hydroxyglutaric aciduria : characterisation of the molecular defect in a spontaneous canine modele. *J Med Genet* 2007 ; **44** : 334-340.

<http://www.santevet.com/articles/497-staffordshire-bull-terrier-deux-maladies-hereditaires-sous-surveillance>