

## Interprétation des résultats du test génétique LPN1 (Octobre 2020)

Nous avons désigné la lettre D pour indiquer la forme mutante (LPN1) du gène et N pour indiquer la forme normale du gène. La combinaison particulière d'un chien de N ou D de la forme du gène est connue comme étant son génotype. Les trois génotypes possibles sont énumérés ci-dessous.

**LPN1-N/N:** Un chien **sain** a deux copies du gène normal (ceci est aussi mentionné comme étant homozygote normal). Un chien qui est LPN1-N/N ne peut pas avoir LPN1. Cependant, ce résultat n'exclut pas la possibilité qu'un chien puisse avoir, ou être porteur de polyneuropathie d'une mutation différente (incluant LPN2 et LPPN3) que ce test ne peut pas détecter. Un chien qui est LPN1-N/N homozygote normal ne peut pas produire un chien LPN1-D/D.

**LPN1-D/N:** Un chien **à risque** possède une copie de la forme mutée du gène LPN1 (ceci est aussi mentionné comme étant hétérozygote). Être porteur d'une copie de la forme mutée du gène LPN1 n'exclut pas la possibilité d'avoir LPN1 ou il puisse avoir une polyneuropathie d'une mutation différente (incluant LPN2 et LPPN3) que ce test ne peut pas détecter. Un chien qui est LPN1-D/N transmettra en moyenne la mutation génique LPN1 à la moitié de leur progéniture.

**LPN1-D/D:** Un chien **affecté** a deux copies de la mutation génique LPN1 (ceci est aussi mentionné comme étant homozygote affecté). Les chiens affectés développent typiquement la maladie neurologique à 2/ ou 3 ans (atteignent en moyenne 2.2 ans) et les signes cliniques ont tendance à être graves, exigeant souvent l'intervention chirurgicale de paralysie laryngienne. Les chiens affectés passeront une copie de la mutation génique LPN1 à toute leur progéniture.

### Informations complémentaires sur LPN1

Le test LPN1 est un test qui détecte directement le changement spécifique d'un segment d'ADN dans le gène *ARHGEF10*. Cette situation diffère d'autres types de tests génétiques qui décrivent seulement l'identification d'un marqueur d'ADN qui pourrait être très loin du vrai gène de la maladie et ne pas être aussi fortement prédictible que désiré.

En raison d'autres causes de neuropathie chez les Léonberg, le mode exact d'héritabilité de la neuropathie LPN1 ne peut pas encore être déterminé à coup sûr. En émettant l'hypothèse que LPN1 soit hérité de façon dominante, avec une nature à charge de dose à la maladie (plus de copies = pire est la maladie). Dans l'hypothèse où la mutation LPN1 serait héritée de façon récessive, il est possible que les chiens LPN1-D/N et LPN1-N/N présentant des signes cliniques neurologiques, auraient une autre forme de neuropathie, comme par ex. LPN2 ou LPPN3. Quelque que soit le mode d'héritabilité, produisant un chiot gravement malade en raison du gène LPN1 mutant, exige que les deux parents soient, soit porteurs (LPN1-D/N) ou soit affectés (LPN1-D/D). Le génotype LPN1-D/D explique ~8% de tous cas confirmés de polyneuropathie du Léonberg.

Les données de notre population de recherche indiquent que les chiens LPN1-D/D ont une espérance de vie d'au moins 1.5 an de moins que le Leonberger moyen. A present approx. 23% de chiens qui souffre de polyneuropathie inexpliquée ont le génotype LPN1-D/N. Environ 11% des chiens dans la population de contrôle saine portent le génotype LPN1-D/N. L'âge moyenne des chiens LPN1-D/N qui manifestent des signes cliniques, s'ils se manifestent, est 6 ans.

## Interprétation des résultats du test génétique LPN2

Nous avons désigné la lettre D pour indiquer la forme mutante (LPN2) du gène et N pour indiquer la forme normale du gène. La combinaison particulière d'un chien de N ou D de la forme du gène est connue comme étant son génotype. Les trois génotypes possibles sont énumérés ci-dessous.

**LPN2-N/N:** Un chien **sain** a deux copies du gène normal (ceci est aussi mentionné comme étant homozygote normal). Un chien qui est LPN2-N/N ne peut pas avoir LPN2. Cependant, ce résultat n'exclut pas la possibilité qu'un chien puisse avoir, ou être porteur de polyneuropathie d'une mutation différente (incluant LPN1 et LPPN3) que ce test ne peut pas détecter. Un chien qui est LPN2-N/N homozygote normal ne peut pas produire un chien LPN2-D/D.

**LPN2-D/N:** Un chien hétérozygote **affecté/susceptible** a une copie de la forme mutée du gène LPN2. L'âge moyen auquel les signes cliniques de polyneuropathie se manifestent dans les chiens hétérozygote affectés, s'ils se manifestent, est de 6 ans. En moyenne, les chiens hétérozygotes affectés transmettront la mutation LPN2 à la moitié de leur progéniture et ces chiots seront affectés/susceptible.

**LPN2-D/D:** Un chien homozygote **affecté/susceptible** a deux copies de la mutation génique LPN2. Dans le nombre limité de chiens homozygotes affectés disponibles, l'âge moyen du début des signes cliniques est de 4.5 ans. Les chiens homozygote affectés transmettront une copie de la mutation LPN2 à toute leur progéniture et tous ces chiots seront affectés/susceptible.

### Informations complémentaires sur LPN2

Le test LPN2 est un test qui détecte directement le changement spécifique d'un segment d'ADN dans le gène *GJA9*. Cette situation diffère d'autres types de tests génétiques qui décrivent seulement l'identification d'un marqueur d'ADN qui pourrait être très loin du vrai gène de la maladie et ne pas être aussi fortement prédictible que désiré.

La mutation LPN2 est héritée de façon autosomique dominant partiellement pénétrant. Autosomique dominant signifie qu'une seule copie de la mutation est nécessaire pour qu'il y ait des signes de maladie. Partiellement pénétrant signifie que dans les chiens génétiquement affectés (LPN2-D/N & LPN2-D/D) pas tous montreront des signes évidents de maladie au cours de leur vie. Les chiens LPN2-D/N et LPN2-D/D sont tous deux considérés susceptible à la polyneuropathie causée par la mutation LPN2. L'âge des premiers signes des chiens affectés LPN2 est large, avec des chiens commençant à montrer des signes de 1 an jusqu'à 10 ans, ou pas du tout. Cette mutation explique ~21% de tous cas confirmés de polyneuropathie du Léonberg.

Dans notre population de recherche, ~60% des chiens affectés/susceptibles LPN2 ont montré des signes de maladie vers 8 ans. Au courant de leur vie, sur cinq chiens LPN2 affectés/susceptibles, quatre ont montrés des signes de maladie. La sévérité de la maladie chez les parents ne peut pas être indicative de la sévérité observée dans leur progéniture. LPN2 est souvent une maladie de vieillesse, c'est pourquoi beaucoup des chiens soumis à notre étude étaient d'un âge avancé. Il est probable que ces chiens n'ont pas une espérance de vie inhabituellement longue, mais plutôt que notre cohorte de chiens représente ceux qui ont vécu assez longtemps pour montrer des signes de maladie. Ceci est particulièrement problématique pour la reproduction des chiens, qui peuvent avoir été reproduit plusieurs fois avant le début de maladie clinique.

## Interprétation des résultats du test génétique LPPN3

Nous avons désigné la lettre D pour indiquer la forme mutante (LPPN3) du gène et N pour indiquer la forme normale du gène. La combinaison particulière d'un chien de N ou D de la forme du gène est connue comme étant son génotype. Les trois génotypes possibles sont énumérés ci-dessous.

**LPPN3-N/N:** Un chien **sain** a deux copies du gène normal (ceci est aussi mentionné comme étant homozygote normal). Un chien qui est LPPN3-N/N ne peut pas avoir LPPN3. Cependant, ce résultat n'exclut pas la possibilité qu'un chien puisse avoir, ou être porteur de polyneuropathie d'une mutation différente (incluant LPN1 et LPN2) que ce test ne peut pas détecter. Un chien qui est LPPN3-N/N homozygote normal ne peut pas produire un chien LPPN3-D/D.

**LPPN3-D/N:** Un chien **porteur** possède une copie de la forme mutée du gène LPPN3 (ceci est aussi mentionné comme étant hétérozygote). Être porteur d'une copie de la forme mutée du gène LPPN3 n'exclut pas la possibilité d'avoir une polyneuropathie d'une mutation différente (incluant LPN1 et LPN2) que ce test ne peut pas détecter. Les porteurs du gène muté LPPN3 transmettront en moyenne la mutation génique LPPN3 à la moitié de leur progéniture.

**LPPN3-D/D:** Un chien **affecté** a deux copies de la mutation génique LPPN3 (ceci est aussi mentionné comme étant homozygote affecté). Les chiens affectés développent typiquement la maladie neurologique à/ou 5 ans (atteignent en moyenne 3.4 ans) et les signes cliniques ont tendance à être graves, exigeant souvent l'intervention chirurgicale de paralysie laryngienne. Les chiens affectés passeront une copie de la mutation génique LPPN3 à toute leur progéniture.

### Informations complémentaires sur LPPN3

Le test LPPN3 est un test qui détecte directement le changement spécifique d'un segment d'ADN dans le gène *CNTNAP1*. Cette situation diffère d'autres types de tests génétiques qui décrivent seulement l'identification d'un marqueur d'ADN qui pourrait être très loin du vrai gène de la maladie et ne pas être aussi fortement prédictible que désiré.

La mutation LPPN3 est héritée de façon autosomique récessive. Autosomique récessive signifie que deux copies de la mutation sont nécessaires pour montrer des signes de maladie. Pour produire un chiot affecté d'une polyneuropathie grave à apparition précoce avec paralysie laryngée causée par le gène mutant LPPN3, il faudrait que les deux parents soient soit porteurs de LPPN3-D/N, soit affecté de LPPN3-D/D. Cette mutation explique ~3% de tous cas confirmés de polyneuropathie du Léonberg.

Les chiens atteints de polyneuropathie de type LPPN3 présentent généralement des difficultés respiratoires, souvent décrites comme une respiration bruyante ou râpeuse. D'autres signes cliniques, qui ont varié d'un chien à l'autre, incluent des difficultés de déglutition, des changements dans la fréquence et la qualité des aboiements, des pas élevés et une démarche non coordonnée, des trébuchements, une intolérance à l'exercice et une atrophie musculaire. Comme pour de nombreuses maladies neurologiques, il n'existe pas de traitement efficace pour les LPN. Étant donné que dans la plupart des cas, le chien n'a pas de douleur mais que sa qualité de vie est fortement limitée, notamment en raison de la perte fréquente de la fonction normale du larynx, les propriétaires sont encouragés à demander conseil à un vétérinaire.

## Recommandations d'élevage

**LPN1:** Jusqu'à ce que l'on ne découvre d'autres mutations causant une maladie potentielle, il est impossible de déterminer avec certitude pourquoi quelques chiens LPN1-D/N développent la maladie. Il pourrait être dû à la copie seule de la mutation LPN1, ou il pourrait être dû à une autre forme de maladie (doit encore être élucidé), ou même une combinaison des deux. **Tant qu'il n'est pas clair si tous les chiens LPN1-D/N développeront la maladie neurologique, nous ne recommandons pas l'exclusion automatique de ces chiens de l'élevage.** Les portées des accouplements LPN1-D/N x LPN1-N/N devraient être testées et de préférence les chiots LPN1-N/N, si toutes les autres conditions sont similaires, devraient être gardés pour l'élevage futur. Toutefois, si le chiot LPN1-D/N est préféré, il est acceptable de le garder pour un **usage limité** dans une future reproduction. Dans notre biobanque mondiale de plus de 9,000 Leonbergers, ~11% étaient des porteurs de LPN1-D/N. L'élimination immédiate de tous les chiens LPN1-D/N de la reproduction pourrait avoir des conséquences négatives sur la diversité génétique de la race.

**LPN2** est une polyneuropathie héritée de façon dominante, exigeant seulement une copie seule de la mutation pour produire la maladie. En conséquence de la nature dominante de la mutation et de sa fréquence basse (~6%) dans la race, **nous recommandons de retirer immédiatement les chiens LPN2-D/N et LPN2-D/D de l'élevage** pour empêcher la production de progéniture affectée LPN2.

**LPPN3** est une polyneuropathie héritée de façon récessive. En général, les chiens LPPN3-D/D ne devrait pas être utilisés pour l'élevage. Nous recommandons d'éviter les accouplements susceptibles de produire une progéniture affectée par le LPPN3 (D/D). En raison de la fréquence faible des chiens LPPN3-D/D (<1%) dans la race à présent, **nous recommandons de retirer immédiatement les chiens LPPN3-D/D de l'élevage et d'apparier les chiens LPPN3-D/N seulement avec les chiens LPPN3-N/N** afin de prévenir la production de chiots affectés/sensibles aux LPPN3. **Nous ne recommandons pas l'exclusion automatique des chiens LPPN3-D/N de l'élevage.** Dans notre biobanque mondiale de Leonbergers, ~11.5% étaient des porteurs de LPPN3-D/N. L'élimination immédiate de tous les chiens LPPN3-D/N de la reproduction pourrait avoir des conséquences négatives sur la diversité génétique de la race.

Au sein de la race de Leonberger, les génotypes LPN1, LPN2, LPPN3 et LEMP doivent tous être pris en compte lors de la sélection des couples d'élevage. Aucun chien atteint (LPN1-D/D, LPN2-D/N & LPN2-D/D, LPPN3-D/D, LEMP-D/D) ne doit être élevé. Au sein de chaque paire d'élevage, au moins un parent doit être homozygote normale pour LEMP (N/N), LPN1 (N/N) et LPPN3 (N/N), et les deux parents doivent être homozygote normale pour LPN2 (N/N).

### Avertissement

Depuis l'introduction des tests génétiques LPN, la polyneuropathie n'a pas été complètement éliminée de la population de Leonberger. Il est important de rappeler que ces tests ne permettent de diagnostiquer que trois (LPN1, LPN2, LPPN3) des facteurs de risque génétiques possibles de polyneuropathie. Ainsi, il est toujours possible que des descendants affectés d'une forme génétique différente de polyneuropathie puissent apparaître, même à partir d'un accouplement de deux chiens qui ont tous deux été testés N/N pour les mutations LPN. Il pourrait s'agir d'une forme de neuropathie présentant des signes cliniques et histopathologiques similaires causés par d'autres mutations encore non identifiées. Cependant, les trois tests de gènes LPN peuvent prévenir de manière fiable trois formes de LPN graves et réduire de manière significative l'incidence globale de la polyneuropathie dans la race Leonberger. **Par conséquent, nous recommandons également que les deux chiens d'un couple d'élevage soient exempts de tout signe de paralysie laryngée ou de toute autre maladie neurologique, quel que soit le génotype.**

Vous trouverez ci-dessous les chances qu'un chiot donné d'une portée issue de l'accouplement indiqué ait le génotype LPN N/N, D/N ou D/D. **Les accouplements avec un chien affecté ou qui en produisent ne sont pas recommandés et sont illustrés en rouges!**

LPN1 genotypes des parents	Probabilité moyenne LPN1-N/N chiots	Probabilité moyenne LPN1-D/N chiots	Probabilité moyenne LPN1-D/D chiots
N/N × N/N	100%	0%	0%
N/N × D/N*	50%	50%	0%
N/N × D/D	0%	100%	0%
D/N × D/N	25%	50%	25%
D/N × D/D	0%	50%	50%
D/D × D/D	0%	0%	100%

\*Nous recommandons une usage limité des chiens LPN1-D/N.

LPN2 genotypes des parents	Probabilité moyenne LPN2-N/N chiots	Probabilité moyenne LPN2-D/N chiots	Probabilité moyenne LPN2-D/D chiots
N/N × N/N	100%	0%	0%
N/N × D/N	50%	50%	0%
N/N × D/D	0%	100%	0%
D/N × D/N	25%	50%	25%
D/N × D/D	0%	50%	50%
D/D × D/D	0%	0%	100%

LPPN3 genotypes des parents	Probabilité moyenne LPPN3-N/N chiots	Probabilité moyenne LPPN3-D/N chiots	Probabilité moyenne LPPN3-D/D chiots
N/N × N/N	100%	0%	0%
N/N × D/N	50%	50%	0%
N/N × D/D	0%	100%	0%
D/N × D/N	25%	50%	25%
D/N × D/D	0%	50%	50%
D/D × D/D	0%	0%	100%