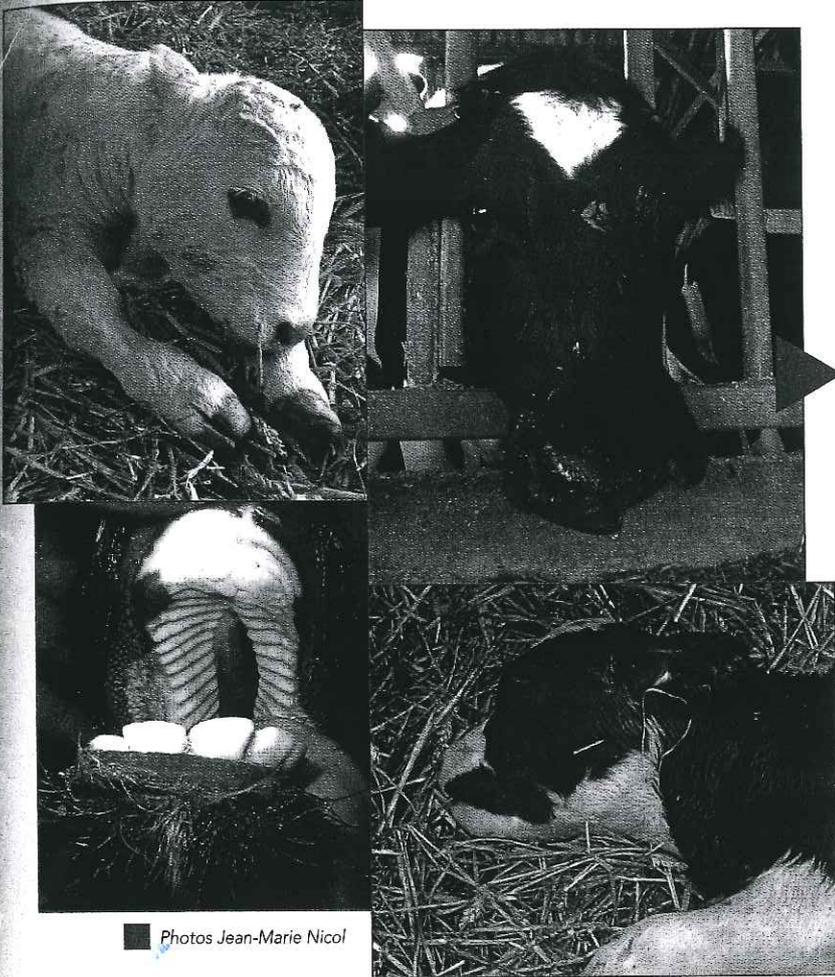




Les anomalies héréditaires des bovins



Photos Jean-Marie Nicol

Avant-propos

par Gérard Desjouis

Identifier les anomalies héréditaires bovines et comprendre leurs mécanismes de transmission

par Alain Ducos, André Eggen, Roland Darré,
Didier Boichard
pages 31 à 38

Comment accéder aux informations sur les anomalies héréditaires bovines

par Alain Ducos, André Eggen, Roland Darré,
Didier Boichard
pages 39 à 40

Un projet d'épidémiologie pour les anomalies héréditaires bovines

par Alain Ducos, André Eggen, Roland Darré,
Didier Boichard
pages 41 à 45

Fiches : - Les principales anomalies héréditaires bovines

- le B.L.A.D. (Bovine Leucocyte Adhesion Deficiency)
- l'achondroplasie ou veau "bulldog"
- le C.V.M. (Complex Vertebral Malformation)

par Alain Ducos
pages 47 à 49

Observations cliniques : - À propos de l'atrésie du colon chez des veaux Holstein

par Jean-Marie Nicol, Adeline Herbeuval
pages 51 à 52

Avant-propos

Gérard Desjouis

*Commission épidémiologie de la SNGTV

Ce dossier spécial sur les anomalies héréditaires des bovins est le bienvenu.

En effet, si les malformations héréditaires classiques (veaux cœlosomiens, hydrocéphales, etc.) semblent de plus en plus rares, de nouvelles formes d'anomalies sont apparues ces dernières années.

Celles-ci sont parfois mieux connues par les éleveurs que par les vétérinaires et les fiches qui concernent le B.L.A.D., l'achondroplasie et le C.V.M. par Alain Ducos sont

fort utiles. Les observations de Jean-Marie Nicol et Adeline Herbeuval sur l'atrésie du colon nous interpellent. En effet, cette anomalie, que nous rencontrons tous en race Prim'Holstein, semble de plus en plus fréquente, mais l'absence de données chiffrées ne permet pas d'objectiver son incidence.

Comme l'écrit Roland Darré dans son éditorial, les anomalies héréditaires sont inévitables. Il convient cependant d'améliorer leur dépistage.

C'est pourquoi la mise en place d'un réseau d'épidémiologie de ces anomalies héréditaires devrait permettre

la sensibilisation des différents intervenants en élevage sur ce problème.

Une détection précoce de ces anomalies, la connaissance de leur incidence sont essentielles à la mise en place de moyens de lutte appropriés. Nous pourrions alors limiter leur propagation et leur incidence économique. Les vétérinaires praticiens sont directement concernés par ce réseau. Ils sont souvent les premiers informés de ce type d'anomalie.

Notre motivation pour ce type de réseau d'épidémiologie doit être exemplaire.



Identifier les anomalies héréditaires des bovins et comprendre leurs mécanismes de transmission

Alain Ducos*, André Eggen**
Roland Darré*, Didier Boichard***

*UMR INRA-ENVT
Cytogénétique des Populations Animales
23, chemin des Capelles
31076 Toulouse cedex 3

**INRA, Laboratoire de Génétique
Biochimique et Cytogénétique,
78352 Jouy-en-Josas cedex

***INRA, Département de génétique animale
78352 Jouy-en-Josas cedex

L'évolution de la structure génétique des populations bovines sélectionnées au cours des 20 dernières années favorise l'émergence des anomalies génétiques. La gestion efficace de ces anomalies nécessite de comprendre les mécanismes de leur transmission et les conditions de diffusion au sein des populations.

Un animal peut être considéré comme affecté par une anomalie s'il n'est pas en mesure d'assurer, dans des conditions d'élevage économiquement rentables, la fonction pour laquelle il était destiné.

● L'âge d'expression est un premier critère important de classification des anomalies (encadré 1).

● Les anomalies décrites dans l'espèce bovine varient également en fonction du degré de malformation des veaux (encadré 1).

● A cette grande variabilité d'expression s'ajoute une importante variété des causes. Le développement d'un individu, normal ou anormal, dépend de sa constitution génétique et de l'environnement dans lequel il a été conçu et élevé. Un développement anormal est constaté quand les altérations génétiques et/ou les agressions environnementales se situent au des-



1 Veau atteint d'achondroplasie : veau bulldog. Il s'agit d'une anomalie congénitale, détectée dès la naissance (photos J.M. Nicol).

sus du seuil de compensation du fœtus [25].

Cet article précise les causes possibles des anomalies héréditaires, puis décrit les principaux mécanismes de transmission, et les conditions de leur diffusion dans les populations bovines.

ALLER À L'ESSENTIEL

- Une anomalie héréditaire est caractérisée par un excès de cas familiaux.
- Tout individu est porteur de quelques mutations récessives : son utilisation pour la reproduction contribue à leur diffusion.
- La consanguinité favorise l'émergence de certaines anomalies héréditaires mais elle n'en est pas la cause.
- L'utilisation privilégiée de certains reproducteurs se traduit par la réduction de la base génétique des populations et favorise l'apparition des anomalies génétiques.

1 - CLASSIFICATION DES ANOMALIES selon l'âge d'expression et le degré de malformation

> Selon l'âge d'expression

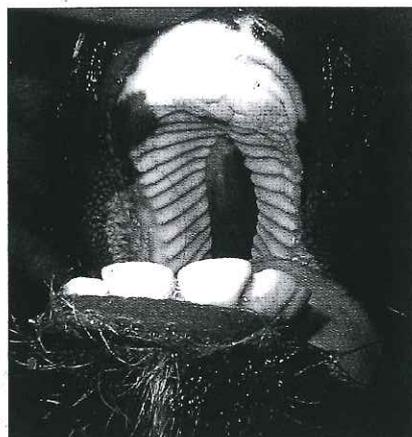
1. Certaines anomalies sont congénitales, c'est-à-dire qu'elles peuvent être détectées à la naissance. C'est le cas des anomalies récemment caractérisées en race Prim'Holstein (achondroplasie ou veaux bulldog, "Complex Vertebral Malformation" ou C.V.M.) (photos 1 et 2).
2. D'autres se manifestent à des stades plus tardifs du développement, comme l'ataxie progressive en race charolaise (1^{ers} symptômes entre 5 mois et 3 ans).
3. Certaines se traduisent par des avortements à des stades plus ou moins avancés de la gestation : c'est le cas notamment de la plupart des anomalies dues à des aneuploïdies (anomalies chromosomiques de nombre).

> Selon le degré de malformation

1. Certaines anomalies sont strictement fonctionnelles :
 - anomalies du métabolisme, comme la citrullinémie en race Holstein [14] ;
 - anomalies hématologiques, comme la thrombopathie héréditaire du Simmental [19] ;
 - anomalies du système immunitaire comme le Bovine Leucocyte Adhesion Deficiency [28]).
2. D'autres se traduisent par des altérations morphologiques plus ou moins importantes, qui peuvent aller de la polydactylie, une anomalie relativement peu invalidante (présence de doigts surnuméraires sur un ou plusieurs membres) aux monstres doubles.



2 Le Complex Vertebral Malformation (C.V.M.) se manifeste souvent par un syndrome d'arthrogrypose. Ce veau Holstein présente des déformations caractéristiques des articulations des antérieurs.



3 Les fentes palatines, historiquement considérées comme des anomalies d'origine strictement héréditaire, peuvent également être dues à l'ingestion de Lupin pendant la gestation.

LES CAUSES DES ANOMALIES

Les anomalies peuvent avoir une origine environnementale ou héréditaire.

LES ANOMALIES D'ORIGINE ENVIRONNEMENTALE OU VIRALE

• Certaines anomalies sont d'origine environnementale. C'est le cas notamment de syndromes particuliers dus à des carences ou à des intoxications alimentaires.

Le palais fendu (photo 3), anomalie historiquement considérée comme d'origine strictement héréditaire, peut aussi être causé par l'ingestion de lupin (*Lupinus formosus*) à un stade particulier de la gestation (de 40 à 70 jours) [23, 26].

• Certains agents infectieux, notamment des virus, peuvent également être à l'origine d'anomalies du développe-

ment. Le virus de la B.V.D. (Bovine Viral Diarrhea) en est un exemple : il est à l'origine de nombreuses malformations chez les bovins [22].

LES ANOMALIES D'ORIGINE GÉNÉTIQUE

• Dans l'espèce bovine, de nombreuses anomalies sont d'origine génétique. Huston en a recensé près de 300 il y a 10 ans [15]. Une centaine d'autres ont été caractérisées depuis, mais la plupart restent à découvrir : en comparaison, 2000 loci de maladies sont d'ores et déjà connus et cartographiés chez l'homme.

• Certaines de ces anomalies se traduisent par des symptômes comparables aux troubles observés dans des anomalies d'origine environnementale.

L'arthrogrypose, par exemple, malformation des membres la plus souvent décrite chez les bovins, est caractérisée par des raideurs et/ou des malformations articulaires multiples (photos 4 et 5). Elle est retrouvée dans plusieurs anomalies génétiques :

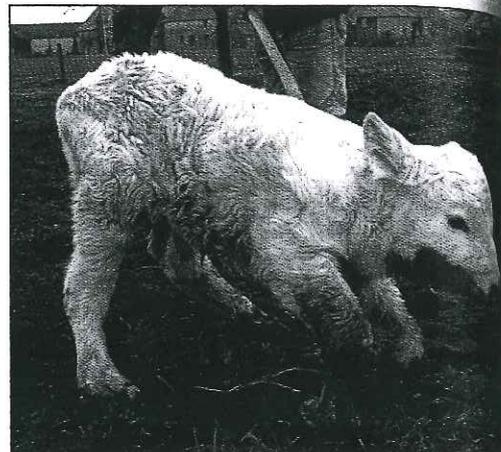
- C.V.M. en race Holstein [2] (photo 2);
- arthrogrypose et palais fendu en race Charolaise notamment [18].

Ce syndrome peut aussi se manifester à la suite de lésions du système nerveux central, qui peuvent être d'origine toxique (inhalation ou ingestion de substances toxiques), mécanique (traumatisme lors d'un diagnostic de gestation), alimentaire (carence en cuivre ou hypervitaminose) ou infectieuse [26].

• D'autres altérations du génome (mutations) ne se manifestent phénotypiquement que dans des conditions particulières d'environnement : elles sont le résultat d'interactions entre le génotype et le milieu.

Ces deux éléments expliquent qu'il est parfois difficile de déterminer la cause d'une anomalie. Les anomalies d'origine génétique sont globalement rares, donc difficiles à détecter.

• Cependant, l'incidence d'anomalies particulières peut s'accroître très rapidement à certaines périodes, en raison de la diminution continue de la taille génétique des populations sélectionnées, des pressions de sélection très fortes appliquées et de la diffusion importante de certains reproducteurs par la voie de l'insémination artificielle.



4 Certaines anomalies se traduisent par un syndrome d'arthrogrypose, caractérisé par des raideurs et des malformations des articulations. En race Charolaise, il peut être associé à une fente palatine.

• Les principales conséquences sont des pertes économiques, une baisse de l'efficacité des programmes de sélection, et une dégradation de l'image des activités de sélection, voire de l'élevage plus généralement.

La mise en place de programmes de surveillance et de gestion des anomalies génétiques doit permettre d'anticiper ce type de problèmes (cf. Un projet d'épidémiologie des maladies héréditaires bovines, des mêmes auteurs, dans ce numéro).

QUAND SUSPECTER UNE ANOMALIE D'ORIGINE HÉRÉDITAIRE ?

• Certaines altérations du génome, responsables d'anomalies du développement, sont susceptibles de se transmettre de génération en génération. Elles sont qualifiées d'héréditaires.

• D'autres, qui n'affectent pas la lignée germinale ou qui induisent une impossibilité majeure pour les individus porteurs de se reproduire, ne se transmettent pas : c'est le cas de certaines anomalies chromosomiques de nombre, comme les trisomies, qui ont des effets délétères [7].

Seules les anomalies héréditaires dues à des mutations de gènes sont considérées dans la suite de cet article.

• Le premier signe qui permet de suspecter l'origine héréditaire d'une anomalie est l'excès de cas familiaux : fréquence accrue des cas au sein d'une même famille (descendants d'un même mâle, par exemple).

Une anomalie se retrouve plus



Les anomalies héréditaires des bovins - Identifier les anomalies et comprendre leurs mécanismes de transmission

fréquemment chez les apparentés au premier degré d'un individu atteint (frères, sœurs, descendants) que chez les apparentés du deuxième ou troisième degré.

De façon plus générale, les anomalies d'origine héréditaire concernent davantage les animaux de race pure que les animaux croisés. L'incidence de l'anomalie au sein d'une population s'accroît quand la consanguinité augmente.

- Si l'excès de cas familiaux milite en faveur d'une origine héréditaire, il n'en constitue pas la preuve. De nombreux facteurs environnementaux, acquis, peuvent en effet reproduire cette situation (effets d'environnement communs aux animaux d'une même famille).
- A l'inverse, l'hypothèse d'une origine héréditaire peut être confortée par l'existence d'une anomalie comparable et déjà caractérisée d'un point de vue génétique dans une autre espèce (homme ou souris notamment). Dans la majorité des situations, la confirmation d'une hypo-

thèse héréditaire passe par l'analyse de la transmission du caractère (de l'anomalie) dans les familles concernées. Ces analyses sont le plus souvent rétrospectives (recensement et analyse de cas non planifiés) et/ou, pour quelques cas particuliers, prospectives (réalisation expérimentale d'accouplements spécifiques).

LES MÉCANISMES DE LA TRANSMISSION HÉRÉDITAIRE

Les mécanismes de la transmission héréditaire peuvent varier d'une anomalie à l'autre. Les modes de transmission les plus classiques sont évoqués dans l'encadré 2. Il s'agit des déterminismes monofactoriels simples ou mendéliens.

- Dans le cas d'anomalies héréditaires monogéniques simples, pour lesquelles la transmission des caractères s'effectue selon les lois de l'hérédité mendélienne, l'analyse des informations familiales (*pedigrees*) permet généralement, à l'aide de critères simples,



5 Veau nouveau-né de race Charolais, atteint d'arthrogyposis. Les lésions sont, sur cet animal, localisées sur les postérieurs.

d'émettre une hypothèse sur le mode de transmission.

- Dans certaines situations, on s'écarte de ce modèle simple : plusieurs phénomènes biologiques peuvent être à l'origine d'exceptions, apparentes ou réelles, aux lois de Mendel. L'analyse des *pedigrees* devient alors plus délicate : il s'agit de déterminismes génétiques complexes (encadré 3).

2 - MÉCANISMES DE LA TRANSMISSION HÉRÉDITAIRE : Les déterminismes monofactoriels simples

Les caractères considérés sont déterminés par un couple de gènes en un locus : un gène allèle normal (A) et un gène allèle muté (a) (tableaux 1 et 2).

1. Déterminisme autosomal récessif : seuls les animaux homozygotes pour la mutation aa expriment l'anomalie.

- Les individus atteints (mâles et femelles en proportions comparables) peuvent être issus de parents normaux (saut de génération). Dans ce cas, les deux parents sont hétérozygotes et 25 p. cent des descendants sont théoriquement atteints. Des croisements consanguins sont souvent observés dans les familles étudiées (cf. *infra*).

- Ce type de déterminisme génétique est le plus fréquemment rapporté dans l'espèce

bovine (60 p. cent des anomalies [15]).

2. Déterminisme autosomal dominant : les animaux de génotypes Aa et aa expriment l'anomalie.

- Les caractéristiques de ce type de transmission sont :

- tous les individus atteints ont au moins un parent atteint (pas de saut de génération) ;
- la descendance des individus Aa se compose pour moitié d'individus sains et pour moitié d'individus atteints ;
- les mâles et les femelles sont atteints dans les mêmes proportions.

Ce type de déterminisme est moins fréquemment rapporté que le précédent (moins de 20 p. cent des cas [15]).

3. Hérité liée à l'X : le locus morbide est porté par le chromosome X.

Les femelles portent deux gènes (trois génotypes possibles), les mâles un seul (deux génotypes possibles).

- Si la mutation est récessive, l'anomalie est plus fréquente chez les mâles que chez les femelles.
- Si un mâle atteint se reproduit, il ne transmet jamais la mutation à ses fils, mais il la transmet à toutes ses filles.
- Les fils des femelles hétérozygotes ont une probabilité de 0,5 d'être atteints.
- Les résultats peuvent être différents suivant le sens du croisement considéré (mâle normal x femelle atteinte ou l'inverse).
- Ce type de déterminisme génétique, classique chez l'homme, n'a été rapporté qu'en de rares occasions dans l'espèce bovine.

TABLEAU 1 DÉTERMINISME LE PLUS FRÉQUENT DANS L'ESPÈCE BOVINE : le déterminisme autosomal récessif

| Parents (non atteints) | Produits | | |
|------------------------|----------|----------------|----------|
| | Indemnes | Porteurs sains | Atteints |
| ● Non porteurs | 100% | | |
| ● Un seul porteur | 50% | 50% | |
| ● Deux porteurs | 25% | 50% | 25% |

TABLEAU 2 DÉTERMINISME AUTOSOMAL RÉCESSIF : proportions relatives des animaux porteurs et atteints en fonction de la fréquence du gène

| Fréquence du gène récessif responsable de l'anomalie (p) | Porteurs 2p (1 - p) | Atteints p ² | Rapport porteurs / atteints |
|--|---------------------|-------------------------|-----------------------------|
| ● p = 0,01 | 0,0198 | 0,0001 | x 198 |
| ● p = 0,05 | 0,095 | 0,0025 | x 38 |
| ● p = 0,10 | 0,18 | 0,01 | x 18 |



177

Les anomalies héréditaires des bovins - Identifier les anomalies et comprendre leurs mécanismes de transmission

● Les hypothèses formulées après l'examen des *pedigrees* peuvent être testées statistiquement par analyse de ségrégation*. D'une façon générale, plus la taille de l'échantillon est importante et plus les observations familiales retenues sont informatives sur la ségrégation de la maladie (elles proviennent de couples parentaux susceptibles de produire des descendants atteints et non atteints), plus il est aisé de discriminer les différentes hypothèses [12].

● Une attention particulière doit être accordée au recensement des familles informatives. D'éventuels biais liés à la sélection de ces familles doivent être corrigés. Dans le cas d'une affection due à un gène récessif, les couples de reproducteurs qui ont au moins un descendant atteint sont considérés. Les couples porteurs sains qui n'ont pas de descendants atteints risquent d'être

exclus de l'analyse, ce qui peut aboutir à une surestimation du nombre de descendants atteints dans l'échantillon étudié : l'incidence de la maladie apparaît alors supérieure aux 25 p. cent théoriquement attendus.

● La qualité du diagnostic clinique est également déterminante. Toute erreur qui conduit à considérer qu'un individu est atteint par une affection d'intérêt alors qu'en réalité il en déclare une autre (d'étiologie différente) contribue à diminuer la puissance de l'analyse.

ÉLÉMENTS DE GÉNÉTIQUE DES POPULATIONS

Les anomalies d'origine héréditaire sont principalement dues à des mutations qui se produisent sur des gènes particuliers.

● La nature moléculaire de ces mutations (mutation ponctuelle, délétion,

expansion de triplets, ...) et leurs conséquences (perte totale ou partielle d'expression de la protéine, ...) sont très variables. Les taux de mutation spontanée varient en fonction de la région du génome considérée mais sont globalement très faibles (de l'ordre de 10^{-4} à 10^{-8}).

● Ces valeurs contribuent à expliquer que tout individu normalement constitué soit porteur, en espérance (c'est-à-dire sur les 40 000 gènes qui consti-

NOTE

*L'analyse de ségrégation est une méthode statistique utilisée par les généticiens pour tester des hypothèses de déterminisme génétique (mécanisme de la transmission héréditaire d'un caractère particulier). Elle nécessite le calcul complexe de fonctions de vraisemblance. Son principe général consiste à analyser si les données dont on dispose (transmission d'un caractère dans des familles) sont plus vraisemblables sous une hypothèse particulière (déterminisme autosomal récessif, par exemple) que sous une autre.

3 - LES MÉCANISMES DE LA TRANSMISSION HÉRÉDITAIRE : les déterminismes complexes

D'autres mécanismes plus complexes peuvent être envisagés : ce sont les néomutations, la pénétrance incomplète et l'expressivité variable, l'hétérogénéité génétique, l'empreinte génomique parentale et l'hérédité polygénique :

1. Néomutations :

la mutation apparaît *de novo* dans les gamètes (lignée cellulaire germinale) d'un individu sain. Aucun antécédent familial n'est connu, ce qui ne milite pas en faveur d'une origine génétique de l'anomalie. En revanche, des individus atteints sont retrouvés dans la descendance ;

2. Pénétrance incomplète et expressivité variable :

la pénétrance correspond au pourcentage d'individus génétiquement prédisposés qui expriment réellement l'anomalie. Le phénomène de pénétrance incomplète a été rapporté, pour la polydactylie, chez l'homme et les bovins [11]. En race Normande par exemple, le déterminisme génétique de cette affection est autosomal dominant avec pénétrance incomplète (4 p. cent seulement des hétérozygotes déclarent la maladie [17]). La transmission peut alors paraître récessive dans certaines familles (ou pour certains auteurs) et dominante dans d'autres, d'où une certaine confusion.

Lorsque des individus qui ont un statut génétique identique en un locus morbide

particulier peuvent exprimer la maladie à des degrés divers, l'expressivité du gène responsable est alors dite variable. Ce phénomène rend plus complexe le recrutement des familles informatives. On le retrouve dans l'exemple de la polydactylie (de 1 à 4 membres atteints) et dans la syndactylie [6] ou le C.V.M. [2].

3. Hétérogénéité génétique :

une même anomalie (tableau clinique identique) peut être due à des mutations qui affectent des gènes différents (*locus* différents). Ce phénomène est rencontré, entre autres, dans le cas de l'asthénie cutanée (maladie de la peau décrite chez l'homme, le chien, le bovin et le mouton [12]) (encadré 4).

4. Empreinte génomique parentale :

un caractère est dit "soumis à empreinte" lorsqu'une mutation se traduit par des tableaux cliniques différents selon la transmission par le père ou par la mère. L'exemple le plus documenté est le syndrome de Prader-Willi chez l'homme. : une délétion sur le chromosome 15 se traduit par une obésité, un hypogonadisme, une hypotonie, ... lorsqu'elle est transmise par le père, et par un syndrome d'Angelman (retard mental, convulsions, ...) lorsqu'elle est transmise par la mère. Ce phénomène complique le recrutement des familles informatives.

Un déterminisme génétique voisin de

l'empreinte mais plus complexe encore ("*polar overdominance*") a été décrit chez le mouton au locus "*callypige*" (hypertrophie musculaire) [13].

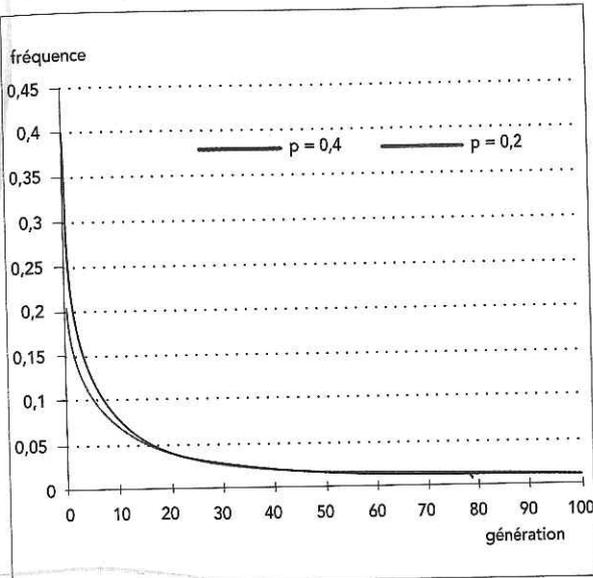
5. Hérédité polygénique :

dans certaines situations, les hypothèses de déterminisme monogénique ne permettent pas d'expliquer de façon satisfaisante la transmission des anomalies au sein des familles étudiées. Des hypothèses de déterminisme polygénique sont alors formulées. C'est le cas du syndrome "*rat-tail*" (queue de rat) dans l'espèce bovine, qui n'est constaté que dans le cas de croisements entre races continentales (Simmental, notamment) et races nord américaines de couleur noire (Angus, Holstein). L'hypothèse formulée pour expliquer la transmission héréditaire de ce caractère est l'interaction de gènes à deux *loci* différents. Les individus qui expriment le syndrome sont porteurs d'au moins un allèle noir dominant, et hétérozygotes au niveau d'un deuxième locus, non identifié [27]. Pour d'autres anomalies (problèmes locomoteurs [3]), le déterminisme supposé est strictement polygénique, avec l'intervention de nombreux gènes, dont un ou quelques uns ont un effet suffisamment fort pour être mis en évidence. La gestion de ces caractères particuliers relève des méthodes classiques de la génétique quantitative.



Les anomalies héréditaires des bovins - Identifier les anomalies et comprendre leurs mécanismes de transmission

FIGURE 1 ÉVOLUTION DE LA FRÉQUENCE D'UN ALLÈLE RÉCESSIF AU SEIN D'UNE POPULATION après élimination systématique des individus atteints, pour des valeurs de fréquence initiale P



tuent son génome), de quelques mutations (notion de fardeau génétique).

- L'utilisation d'un individu comme reproducteur contribue à diffuser les mutations dont il est porteur, ce qui peut se traduire par une augmentation de leur fréquence au sein d'une population. C'est le cas de certains taureaux utilisés pour l'insémination artificielle, qui ont un nombre de descendants très supérieur aux autres.

PANMIXIE ET CONSANGUINITÉ

- Soit p la fréquence d'un allèle muté (a) en un locus autosomal particulier lors d'une génération quelconque [t].
- Si la population étudiée est de grande taille, qu'elle n'est soumise à aucune sélection, à aucune migration, et que l'on néglige les mutations, cette fréquence reste constante au cours des générations successives.
- Si le régime d'accouplement est la panmixie (accouplements au hasard des reproducteurs), il est possible de déduire les fréquences des différents génotypes connaissant les fréquences alléliques, à l'aide des formules suivantes :

$$\begin{aligned} AA &= q^2 \\ Aa &= 2pq \\ aa &= p^2 \end{aligned}$$

(loi de Hardy-Weinberg, 1908).

- Lorsque l'incidence d'une affection autosomale récessive au sein d'une

population est connue, la fréquence de l'allèle morbide peut être calculée, si la reproduction est panmictique*.

- La seule élimination des individus qui déclarent l'anomalie est d'autant moins efficace, pour éradiquer l'allèle morbide de la population, que la fréquence de celui-ci est faible (figure 1). Ainsi, les travaux qui visent à développer des tests de diagnostic moléculaire pour détecter et éliminer de la reproduction une proportion importante d'hétérozygotes porteurs sains sont-ils importants (cf. *Un projet d'épidémiosurveillance, dans ce numéro*).

- Dans la plupart des populations sélectionnées, la reproduction n'est pas panmictique. Un écart classique à la panmixie est la consanguinité. Sur le plan de la structure génétique des populations, l'effet de la consanguinité est une augmentation du taux relatif d'homozygotes, quel que soit le locus considéré. Dans une population qui présente un taux moyen de consanguinité égal à F , les fréquences génotypiques pour un locus biallélique quelconque sont :

$$\begin{aligned} AA &: q^2 + Fpq \\ Aa &: 2pq(1-F) \\ aa &: p^2 + Fpq \end{aligned}$$

- La consanguinité n'est pas à l'origine des mutations, mais elle augmente la probabilité d'apparition des anomalies dues à des gènes récessifs, les

4 - UN EXEMPLE D'HÉTÉROGÉNÉITÉ GÉNÉTIQUE : l'asthénie cutanée du mouton

- L'asthénie cutanée du mouton se manifeste par une élasticité et une extensibilité anormales et importantes, à l'origine de déchirures spontanées de la peau.
- Elle est due à une défaillance de la transformation du procollagène en collagène de type I normal et peut avoir pour origine deux mécanismes différents :
1. une mutation récessive : la mutation d'un gène codant pour la protéine PCP-N-I (enzyme procollagène I carboxy-protéinase). Chez les hétérozygotes, malgré une baisse de la concentration de la PCP-N-I, la transformation de tout le procollagène en collagène de type I normal peut être effec-

tuée et seuls les individus homozygotes manifestent les symptômes ;
2. une mutation dominante : la mutation d'un gène codant pour une hélice de procollagène. Elle entraîne la suppression du site d'action de la PCP-N-I sur 50 p. cent des molécules de procollagène, qui ne peuvent donc plus être transformées en collagène de type I normal. Les symptômes s'expriment alors chez les hétérozygotes et les homozygotes.

- Cette apparente contradiction peut, en l'absence de toute information sur l'origine moléculaire de l'anomalie, ce qui est le cas général, compliquer l'interprétation des informations familiales.

plus nombreuses. Il est donc logique que la fréquence de ce type d'anomalies soit plus importante dans les familles consanguines : la consanguinité fait "ressortir les anomalies".

- Les formules ci-dessus peuvent également être utilisées pour évaluer la probabilité d'apparition d'une tare, dans la descendance d'un accouplement consanguin donné, lorsqu'elle est due à un gène récessif de fréquence connue.

- Les résultats présentés dans le tableau 3 montrent que l'augmentation de la probabilité d'apparition d'une tare due à la consanguinité est d'autant plus importante que la fréquence du gène incriminé est faible, et que les reproducteurs utilisés pour l'accouplement sont étroitement apparentés (figures 2 et 3).

NOTE

*Exemple : si la fréquence d'une anomalie récessive est de un individu atteint sur 10000, la fréquence de l'allèle morbide est alors de $1/100$: d'après la loi de Hardy-Weinberg, si la population est panmictique,

$$aa = p^2 = 10^{-4} \Rightarrow p = 10^{-2}$$

La fréquence des porteurs sains est égale à $2 \times 0,99 \times 0,01$, soit environ 2 p. cent. Ces individus sont 200 fois plus nombreux que les individus atteints.



179

Les anomalies héréditaires des bovins - Identifier les anomalies et comprendre leurs mécanismes de transmission

TABLEAU 2

TABLEAU 2 PROBABILITÉ D'APPARITION D'UNE TARE GÉNÉTIQUE due à un gène récessif de fréquence p chez un descendant consanguin

| Coefficient de consanguinité | $p = 0,01$ | $p = 0,05$ | $p = 0,1$ |
|---|----------------|-----------------|-----------------|
| • $F = 0$ (individu issu de reproducteurs non apparentés) | 0,0001 | 0,0025 | 0,01 |
| • $F = 0,0625$ (individu issu de cousins germains) | 0,0007 (x 7)* | 0,0055 (x 2,2)* | 0,0156 (x 1,6)* |
| • $F = 0,125$ (individu issu d'un accouplement demi-frère x demi-sœur) | 0,0013 (x 13)* | 0,0084 (x 3,4)* | 0,0212 (x 2,1)* |
| • $F = 0,25$ (individu issu d'un accouplement frère x sœur ou parent x descendant) | 0,0026 (x 26)* | 0,0144 (x 5,8)* | 0,0325 (x 3,2)* |

* Entre parenthèses : augmentation relative de probabilité par rapport à la situation $F=0$

CONSANGUINITÉ ET ÉMERGENCE D'ANOMALIES LÉTALES

• Dans certaines races bovines, l'évolution de la consanguinité moyenne est importante : +1 p. cent par génération environ pour les races Prim'Holstein, Normande et Montbéliarde [4]. Les niveaux moyens actuels sont de l'ordre de 2,5 p. cent. Ces valeurs correspondent à des effectifs génétiques réalisés à peine supérieurs à 50.

• Cette consanguinité est le résultat d'une réduction importante de la base génétique des populations. Celle-ci est due aux politiques de sélection conduites dans ces races, au cours des deux dernières décennies : forte diminution du nombre de pères à taureaux et utilisation très déséquilibrée de ces derniers, qui se traduit par d'importants goulets d'étranglement (encadré 5) [21].

• La réduction de la base génétique des populations est un phénomène qui affecte aussi les autres pays. Actuellement, on estime que 16 ancêtres seulement expliquent 50 p. cent des gènes de la population Prim'Holstein française, et 12 pour les races Normandes et Montbéliarde [21]. Un seul animal (mâle d'élite) peut à lui seul expliquer jusqu'à 10 p. cent des gènes d'une population. Dans ces conditions, il devient difficile d'éviter les accouplements consanguins et la fréquence d'apparition des anomalies ne peut qu'augmenter. ■

FIGURE 2 EXEMPLES DE COEFFICIENTS DE CONSANGUINITÉ

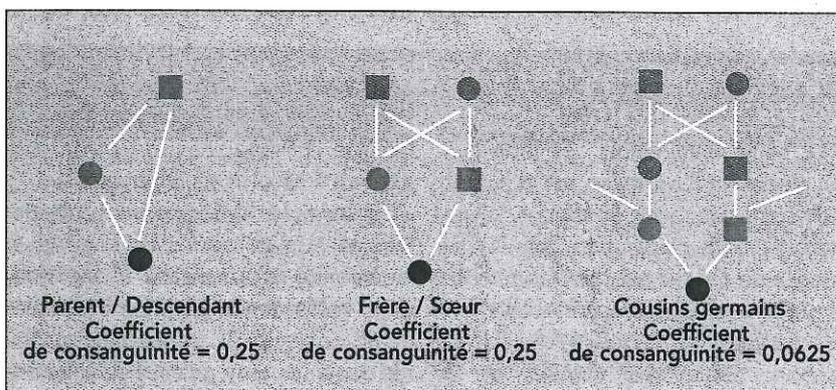
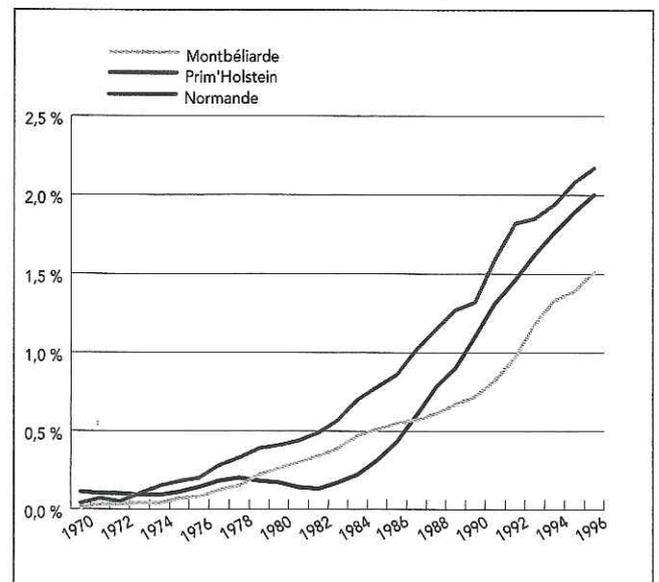
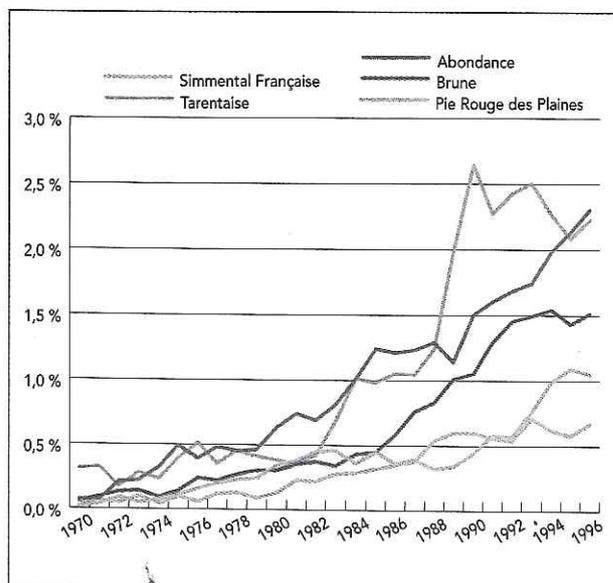


FIGURE 3 ÉVOLUTION DE LA CONSANGUINITÉ MOYENNE dans différentes races bovines laitières (d'après Moureaux et al. Élevage et insémination)



5 - OSBORNDALE IVANHOÉ ET BELL : deux exemples de goulot d'étranglement

● Osborndale Ivanhoe ou Bell, taureaux qui comptent parmi les fondateurs les plus importants en race Holstein, ont eu de très nombreux descendants, dont de nombreux pères à taureaux. Chacun d'eux a constitué un goulot d'étranglement important.

● Or, il s'est avéré que ces individus étaient porteurs de mutations à l'origine d'anomalies létales (respectivement *Bovine Leucocyte Adhesion Deficiency*, ou B.L.A.D., et *Complex Vertebral Malformation*, ou C.V.M.).

● Au début des années 90, de très nombreux accouplements entre mâles et femelles issus d'Osborndale Ivanhoe (avec un nombre de générations variable) ont été réalisés. La fréquence des individus homozygotes pour la mutation B.L.A.D. a par conséquent augmenté de façon très importante, jusqu'à des niveaux élevés, difficilement acceptables : un veau atteint sur 200 nés aux USA.

● Seul le développement rapide d'un test de diagnostic moléculaire, destiné à détecter les individus porteurs sains, a permis de résoudre ce problème.

● Des événements comparables se sont répétés quelques années plus tard avec l'achondroplasie et le C.V.M. Même si la malchance peut être invoquée, la réduction de la base génétique de la population Prim'Holstein a été un facteur favorisant important. De tels épisodes sont susceptibles de se reproduire, dans cette race comme dans d'autres de structure génétique comparable.

RÉSUMÉ

Le premier signe qui permet de suspecter l'origine héréditaire d'une anomalie est l'accumulation de cas dans une ou dans quelques familles. La fréquence de l'anomalie est plus élevée chez les apparentés au premier degré des individus atteints.

Les mécanismes de la transmission héréditaire sont variés. Certaines anomalies se transmettent selon un mode mendélien simple. C'est le cas des anomalies dues à des gènes récessifs, qui sont les plus fréquemment décrites chez les bovins. D'autres ont un mécanisme de transmission plus complexe.

Tout individu est porteur, en espérance, de quelques mutations récessives. L'utilisation excessive de certains reproducteurs crée des goulots d'étranglement au sein des populations et favorise l'émergence d'anomalies.

Un programme de surveillance des tares génétiques est actuellement en construction. Son objectif est de diminuer la diffusion et l'impact des anomalies.

Mots-clés : Bovins, zootechnie, anomalie héréditaire, génétique.

GLOSSAIRE

> Anomalie héréditaire :

anomalie qui se transmet de génération en génération selon des mécanismes héréditaires particuliers, mendéliens par exemple.

- Les anomalies dues à des gènes strictement récessifs ou dominants sont des anomalies héréditaires à transmission mendélienne simple (exemples : le *Bovine Leucocyte Adhesion Deficiency* - B.L.A.D. ou *Complex Vertebral Malformation* - C.V.M.).

- La dominance incomplète ou l'empreinte génomique parentale (un gène s'exprime différemment selon qu'il est transmis par le père ou par la mère) sont des écarts aux lois simples de Mendel.

> Anomalie congénitale :

anomalie décelable à la naissance.

Une anomalie congénitale n'est pas forcément héréditaire et une anomalie héréditaire n'est pas forcément congénitale (exemples de certaines anomalies neurologiques héréditaires à déclaration tardive, comme l'anomalie "Weaver" en race Brune).

> Anomalie génétique et anomalie chromosomique :

toute modification du génome qui se traduit par une altération de sa structure et/ou de sa fonction est une anomalie génétique.

- L'importance des modifications physiques, ou moléculaires, est très variable.

Il n'existe pas de lien direct entre l'importance du remaniement physique et la gravité du phénotype associé.

- La mutation ponctuelle d'un gène (modification structurale minime qu'il est possible de mettre en évidence par des techniques de biologie moléculaire, P.C.R. par exemple) peut être à l'origine de dérèglements considérables.

- Les anomalies chromosomiques constituent une catégorie particulière d'anomalies génétiques, que l'on peut mettre en évidence par analyse des chromosomes en microscopie optique classique après culture cellulaire.

- On distingue les anomalies de nombre (trisomies par exemple), qui constituent des déséquilibres génétiques très importants et sont donc généralement létales, et les anomalies de structure. Celles-ci peuvent être équilibrées (pas de perte ni de gain de matériel génétique : c'est le cas de la translocation Robertsonienne 1/29) et n'auront dans ce cas pas d'effet sur le phénotype de l'individu porteur. Ce type d'anomalie peut en revanche avoir des répercussions importantes sur la fertilité du porteur et/ou de ses conjoints (production par l'animal porteur de gamètes génétiquement déséquilibrés qui induisent, après fécondation, une mortalité embryonnaire précoce).

> Autosomal :

le génome d'un bovin est constitué de 60 chromosomes : 29 paires (soit 58) autosomes, et deux chromosomes sexuels (XX ou XY).

On qualifie d'autosomal ce qui se rapporte à un autosome (exemple : locus autosomal).

> Locus :

zone particulière du génome qui contient des

gènes d'intérêt.

- En un locus autosomal se trouvent deux gènes allèles.

- En un locus situé sur le chromosome X se trouvent deux gènes allèles chez une femelle (un seul chez le mâle).

> Pénétrance :

probabilité qu'un individu génétiquement prédisposé à un phénotype particulier (anomalie) exprime effectivement ce phénotype.

On parle de pénétrance incomplète quand cette probabilité est inférieure à 1.

> Récessif :

un gène récessif a des effets visibles sur le phénotype d'un individu lorsqu'il est présent en deux exemplaires (individu homozygote au locus considéré). L'effet d'un gène récessif est masqué chez l'hétérozygote, qui ne porte le gène récessif qu'en un exemplaire (porteur sain).

> Dominant :

un gène dominant a des effets sur le phénotype lorsqu'il est présent en un ou deux exemplaires.

> Taille ou effectif génétique d'une population :

quand les individus d'une population sont issus d'un nombre limité de reproducteurs, et si ces reproducteurs sont étroitement apparentés (nombre limité de fondateurs), l'effectif brut (N) de cette population n'est absolument pas indicatif de la variabilité génétique au sein de cette population

(exemple : trois millions de vaches Prim'Holstein en France).

Il est préférable de raisonner en terme "d'effectif génétique" (N_e).

Pour simplifier, la variabilité génétique dans une population d'effectif brut N (exemple : trois millions) est comparable à celle qui existerait dans une population idéale d'effectif N_e (exemple : 50), si tous les N_e individus participaient de la même façon à la reproduction.

● L'effectif génétique N_e d'une population constituée de N_m mâles et N_f femelle est égal à $(4N_m N_f) / (N_m + N_f)$. Quand le nombre de mâles est très inférieur au nombre de femelles (ce qui est le cas dans les races pour lesquelles le taux d'utilisation de l'insémination artificielle est élevé), l'effectif génétique est approximativement égal à $4N_m$.

L'accroissement de consanguinité (ΔF) dans une population idéale de taille N_e est égal à :

$$\Delta F = F_t - F_{t-1} = \frac{1 - F_{t-1}}{2N_e}$$

Lorsque le niveau moyen de consanguinité (F) est connu lors de deux générations successives (t et t-1), il est possible de calculer l'effectif génétique réalisé à l'aide de l'expression ci-dessus. Les valeurs obtenues sont de 56, 62 et 85, respectivement pour les races Prim'Holstein, Normande et Montbéliarde [21].



181

→ **Références**

1. Agerholm JS, Basse A, Christensen K. Investigations on the occurrence of hereditary diseases in the Danish cattle population 1989-1991. *Acta Vet Scand* 1993;34:245-253.
2. Agerholm JS, Bendixen C, Andersen O, Ambjerg J. Complex vertebral malformation in holstein calves. *J Vet Diagn Invest* 2001;13:283-289.
3. Boelling D, Madsen P, Jensen J. Genetic parameters of foot and leg traits in future AI bulls. *Acta Agric Scand, Sect. A, Animal Sci.* 2001;51:114-121.
4. Boichard D, Maignel L, Verrier E. Analyse généalogique des races bovines laitières françaises. *INRA Prod Anim* 1996;9:323-335.
5. Boichard D, Fritz S, Rossignol MN, Bosche M, Malafosse A, Colleau JJ. Implementation of marker-assisted selection in French dairy cattle. In: *Proc. 7th World Congress on Genetics Applied to Livestock Production (commun 22-03), 2002.*
6. Charlier C, Farnir F, Berzi P, Vanmanshoven P, Brouwers B, Vromans H, Georges M. Identity-by-descent mapping of recessive traits in livestock: application to map the bovine syndactyly locus to chromosome 15. *Genome Res.* 1996;7:580-9.
7. Coates JW, Schmutz SM, Rousseaux CG. A survey of malformed aborted bovine fetuses, stillbirths and nonviable neonates for abnormal karyotypes. *Can J Vet Res* 1988;52:258-263.
8. Colleau JJ, Regalado D. Définition de l'objectif de sélection dans les races bovines laitières. *Rencontres Recherches Ruminants* 2001;8:329-332.
9. Duncan RB, Carrig CBJr, Agerholm JS, Bendixen C. Complex vertebral malformation in a holstein calf: report of a case in the USA. *J Vet Diagn Invest* 2001;13:333-336.
10. Eggen A. Cartographie fine d'un gène et clonage positionnel. *INRA Productions Animales, hors série "Génétique Moléculaire"* 2000:133-136.
11. Feingold J, Martinez M. Héritéité monogénique. In: *Principes de génétique humaine.* Feingold, Fellous, Solignac, eds. Paris : Hermann, 1998;69-104.
12. Fontaine J, Olivry T. Les asthénies cutanées héréditaires. *Point Vet* 1996;28:549-552.
13. Georges M, Cockett N. The ovine callipyge locus: a paradigm illustrating the importance of non-Mendelian genetics in livestock. *Reprod Nutr Dev* 1996;36:651-657.
14. Harper PAW, Healy PJ, Dennis JA, O'Brien JJ, Rayward DH. Citrullinaemia as a cause of neurological disease in neonatal Friesian calves. *Aust Vet J* 1986;63:378-379.
15. Huston K. Heritability and diagnosis of congenital abnormalities in food animals. *Veterinary Clinics of North America - Food Animal Practice* 1993;9:1-10.
16. Kunieda T, Nakagiri M, Takami M, Ide H, Ogawa H. Cloning of bovine LYST gene and identification of a missense mutation associated with Chediak-Higashi syndrome of cattle. *Mammalian Genome* 1999;10:1146-1149.
17. Lauvergne JJ. Nouveau cas de polydactylie héréditaire chez les bovins. *Ann Zootech* 1962;11:151-156.
18. Lauvergne JJ. État présent des connaissances sur le syndrome d'arthrogrypose et de palatoschisis (S.A.P.) dans le bétail charolais en France. *Ann Génét Sél Anim* 1975;7:321-330.
19. Mapletoft RJ, Schmutz SM, Searcy GP. A study of the inheritance of a bleeding disorder in Simmental cattle. *Can Vet J* 2000;41:791-793.
20. Millar P, Lauvergne JJ, Dolling C. Mendelian Inheritance in Cattle. *EAAP publication N°101.* Wageningen : Wageningen Pers, 2000:590 p.
21. Moureaux S, Boichard D, Verrier E. Bilan démographique et analyse de la variabilité génétique des principales races bovines laitières françaises. *Élevage et Insémination* 2001;301:10-21.
22. Oberst RD. Viruses as teratogens. *Veterinary Clinics of North America - Food Animal Practice* 1993;9:23-32.
23. Panter KE, Keeler RF. Quinolizidine and piperidine alkaloid teratogens from poisonous plants and their mechanism of action in animals. *Vet. Clinics of North America - Food Animal Practice* 1993;9:33-40.
24. Revell S. Complex vertebral malformation in a Holstein calf in the UK. *Vet Rec* 2001;149:659-660.
25. Rousseaux CG, Ribble CS. Developmental anomalies in farm animals. II. Defining etiology. *Can Vet J* 1988;29:30-40.
26. Rousseaux CG. Congenital defects as a cause of perinatal mortality of beef calves. *Veterinary Clinics of North America - Food Animal Practice* 1994;10:35-51.
27. Schalles RR, Cundiff LV. Inheritance of the "rat-tail" syndrome and its effect on calf performance. *J Anim Sci* 1999;77:1144-1147.
28. Shuster DA, Kehrl ME, Ackermann MR, Gilbert RO. Identification and prevalence of a genetic defect that causes leukocyte adhesion deficiency in Holstein cattle. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992;89:9225-9229.
29. Szabo KT. Congenital malformations in laboratory and farm animals. London: Academic Press, Inc., 1988:313 p.
30. Wouda W, Visser IJR, Borst GHA. Developmental anomalies in aborted and still-born calves in The Netherlands. *Vet Rec* 2000;147:162.



FORMATION CONTINUE

Avez-vous tout retenu ?

- | | | |
|--|------------------------------|------------------------------|
| 1. La consanguinité est à l'origine des anomalies : | <input type="checkbox"/> oui | <input type="checkbox"/> non |
| 2. Tout individu est porteur de gènes récessifs potentiellement responsables d'anomalies : | <input type="checkbox"/> oui | <input type="checkbox"/> non |
| 3. Une anomalie génétique se transmet forcément selon des mécanismes mendéliens simples : | <input type="checkbox"/> oui | <input type="checkbox"/> non |
| 4. Certaines anomalies peuvent avoir une origine génétique ou non génétique (toxique, virale, ...) : | <input type="checkbox"/> oui | <input type="checkbox"/> non |
| 5. Seule la race Prim'Holstein est concernée par les anomalies : | <input type="checkbox"/> oui | <input type="checkbox"/> non |

LABOGENA

*Laboratoire d'Analyses Génétiques
pour les Espèces Animales*

- Identification et contrôle de filiation (8 espèces)
- ○ Dépistage de maladies génétiques
- ○ ○ Typage de gènes d'intérêt zootechnique

GIE - Domaine de Vilvert - 78352 Jouy-en-Josas Cedex

© Tél. 01 34 65 21 41 - Fax 01 34 65 21 51

■ *Détail
des prestations,
conditions
et tarifs
sur simple demande*

■ *Fourniture
du matériel
de prélèvement
adapté*

Comment accéder aux informations sur les anomalies héréditaires bovines



BOVINS

ZOOTECHE

GÉNÉTIQUE

Anomalies héréditaires

Alain Ducos*
André Eggen**
Roland Darré*
Didier Boichard***

*UMR INRA-E.N.V.T.
Cytogénétique des Populations
Animales
23, chemin des Capelles
31076 Toulouse cedex 3

**INRA, Laboratoire de Génétique
Biochimique et Cytogénétique,
78352 Jouy-en-Josas cedex

***INRA, Département de génétique
animale 78352 Jouy-en-Josas cedex

Diverses ressources sont disponibles pour obtenir des informations sur les anomalies héréditaires bovines. Elles peuvent être utiles au praticien, confronté à des cas d'anomalies héréditaires, en lui fournissant des données de référence relativement complètes.

Les anomalies d'origine génétique dans l'espèce bovine sont étudiées depuis le début du XX^e siècle. Un nombre important de cas ont fait l'objet de publications.

Cet article indique les principales ressources bibliographiques disponibles actuellement sur les anomalies héréditaires dans l'espèce bovine, ainsi que les autres sources disponibles dans d'autres espèces, dont l'homme.

DEUX SOURCES DE RÉFÉRENCES

Très tôt, des chercheurs se sont attachés à synthétiser l'information scientifique sur les anomalies héréditaires bovines. A l'initiative de certains d'en-

tre eux, le comité C.O.G.N.O.S.A.G. (*committee on genetic nomenclature of sheep and goats*) a vu le jour en 1984. A l'issue du 4^e congrès mondial de génétique appliquée à l'élevage (Edimbourg, 1990), ce comité a décidé de publier un catalogue exhaustif des *loci* visibles ou détectables par des approches morphologiques, sérologiques ou biochimiques dans l'espèce bovine.

● Cette décision s'est traduite concrètement en 2000, par l'édition d'un ouvrage de référence intitulé *M.I.C. 2000 (Mendelian Inheritance in Cattle ; E.A.A.P. publication N°101)*.

● La base de données O.M.I.A. (*Online Mendelian Inheritance in Animals*) constitue une autre source documentaire importante (encadré 1). Elle est accessible sur l'Internet à l'adresse URL suivante : <http://www.angis.su.oz.au/Databases/BIRX/omia/>

DEUX OUVRAGES DE SYNTHÈSE

● Outre ces deux outils documentaires assez généraux, deux ouvrages de synthèse peuvent être proposés :

- le numéro spécial (1993, vol. 9) de la revue vétérinaire *"The Veterinary Clinics of North-America - Food Animal Practice"* intitulé *"Congenital abnormalities"*.

Les premiers chapitres sont consacrés aux facteurs étiologiques des anomalies héréditaires (facteurs génétiques, infectieux, ou toxiques).

Les chapitres suivants proposent une synthèse des connaissances sur les principales entités pathologiques classées par type (maladies lysosomales,

1 - DEUX SOURCES DOCUMENTAIRES PRINCIPALES

1. Le *Mendelian Inheritance in Cattle* constitue à ce jour la plus importante source documentaire sur les anomalies génétiques dans l'espèce bovine. Le chapitre 2, intitulé *"Clinical, pathological and other visible traits loci except coat color"* rassemble, en 385 pages et sous une forme standardisée, des informations sur 400 phénotypes ou anomalies (*loci*) distinctes. Pour chacune de ces anomalies, une synthèse des connaissances est proposée : elle rassemble les aspects cliniques, les mécanismes de la transmission héréditaire, éventuellement les bases moléculaires de l'anomalie, et les races concernées.

La liste des références scientifiques relatives à chaque anomalie est indiquée. Lorsqu'une anomalie bovine semble avoir un équivalent chez l'homme, le numéro M.I.M. (*Mendelian Inheritance in Man*) (cf. *infra*) est fourni. Une synthèse des informations qui figurent dans cet ouvrage est présentée dans le tableau.

2. La base de données O.M.I.A. concerne l'ensemble des espèces animales, à la différence de M.I.C., exclusivement consacré aux bovins.

Au 15 janvier 2003, on dénombrait 357 entrées pour l'espèce bovine.

Pour la quasi totalité des anomalies considérées, seules des informations de type bibliographique figurent dans la base. Elles sont classées par année. Comme dans M.I.C., la correspondance avec des anomalies humaines est indiquée.

Des liens hypertextes renvoient directement vers l'entrée correspondante de la base de données O.M.I.M. (*Online Mendelian Inheritance in Man*).

La base de données O.M.I.A. permet aussi, pour chaque espèce, d'accéder directement à une liste des phénotypes pour lesquels l'origine moléculaire est connue, grâce à des entrées spécifiques dans la base de données (26 entrées pour l'espèce bovine à ce jour).



183

Les anomalies héréditaires des bovins - Comment accéder aux informations ?

déficiences enzymatiques, immunitaires), puis par système (anomalies du système musculo-squelettique, du système nerveux central, de la peau, ...); - l'ouvrage de Szabo "Congenital malformations in laboratory and farm animals" (1988) présente la même structure.

● Ces deux ouvrages permettent d'accéder, pour les principaux syndromes, à des informations cliniques plus détaillées que celles fournies par M.I.C. ou O.M.I.A. De plus, les nombreuses illustrations sont d'une grande utilité, particulièrement pour les non cliniciens.

LA BASE DE DONNÉES DES ANOMALIES HUMAINES

● Un certain nombre d'anomalies décrites dans l'espèce bovine ont une équivalence chez l'homme.

Dans la majorité des cas, les connaissances acquises, notamment sur les mécanismes d'apparition des anomalies (bases moléculaires, mécanismes physiopathologiques impliqués, ...), sont bien plus importantes chez l'homme que chez les animaux.

Par conséquent, la recherche de l'homologue humaine d'une anomalie peut être intéressante pour le praticien confronté à un cas d'anomalie bovine, surtout si elle semble nouvelle.

● Tous les caractères pour lesquels une origine héréditaire a été envisagée ou démontrée chez l'homme sont consignés dans la base O.M.I.M. Cette base est accessible sur l'Internet via l'URL (encadré 2):

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/>

RÉSUMÉ

Les anomalies héréditaires des bovins sont référencées par deux sources principales : le M.I.C., un ouvrage, et l'O.M.I.A, une base de données accessible sur l'Internet. Deux ouvrages de synthèse leur sont également consacrés. L'O.M.I.M., une base de données des anomalies héréditaires humaines, peut compléter l'information.

Mots-clés : Bovins, génétique, anomalies, base de données, Internet.

TABLEAU ■ CLASSIFICATION DES MUTATIONS PUTATIVES DANS L'ESPÈCE BOVINE par système anatomique et par type de déterminisme génétique

| Anomalies | Déterminisme génétique | | | | | total |
|---|---------------------------|-----------|-------------|-------------------------|-----|-------|
| | autosomal* réc/dom/inc | lié à l'X | polygénique | inconnu ou incertain | | |
| ● Malformations du squelette (tête, corps et membres) et des articulations | 60 16 11 | 2 | 6 | 13 | 108 | |
| ● Anomalies de la peau et des muqueuses | 37 3 2 | 3 | 1 | 10 | 56 | |
| ● Anomalies du système nerveux central et/ou se traduisant par des troubles neurologiques | 23 3 3 | - | - | 11 | 40 | |
| ● Malformations oculaires et troubles de la vision | 15 5 1 | - | 2 | 6 | 29 | |
| ● Anomalies musculaires (dont tendons et ligaments) | 15 - 1 | - | 1 | 5 | 22 | |
| ● Anomalies du tractus urogénital | 15 5 | 1 | 2 | 19 | 42 | |
| ● Anomalies du métabolisme déficits enzymatiques et hormonaux | 9 5 1 | - | 2 | 1 | 18 | |
| ● Anomalies du système digestif | 6 - - | - | - | 2 | 8 | |
| ● Autres anomalies | 33 15 5 | 2 | 5 | 17 | 77 | |
| ● Total | 213 52 24 | 8 | 19 | 84 | 400 | |

*. réc : récessif - dom : dominant -inc : dominance incomplète ; la pénétrance est variable.

2 - LA BASE DE DONNÉES O.M.I.M. Intérêt de la comparaison avec l'homme

● La base de données O.M.I.M. compte 14 051 entrées (statistique au 29/11/02), dont 10 442 représentent des phénotypes uniques (cause génétique unique). Parmi ceux-ci, 2846 phénotypes correspondent à des maladies héréditaires connues, dont les deux tiers ont une base moléculaire caractérisée.

● Les informations qui figurent dans cette base de données, notamment celles qui concernent les gènes impliqués et la nature moléculaire des mutations, permettent dans certains cas d'accélérer l'identification des mutations causales dans l'espèce bovine, et le développement de tests de diagnostic.

● Un bon exemple est le syndrome dit de "Chediak-Higashi", mis en évidence dès 1982 dans la race "Japanese Black" (N°

M.I.C. = 2100 ; N° O.M.I.A. = 000185).

Cette maladie, qui se traduit notamment par une tendance accrue aux saignements et un déficit immunitaire, a des équivalences dans plusieurs espèces, dont la souris et l'homme (N° O.M.I.M. 214500).

Dans ces deux espèces, des mutations du gène *LYST* ont été identifiées dès 1996 et leur implication dans le syndrome a été démontrée. Les informations recueillies ont conduit une équipe de scientifiques japonais à rechercher des mutations dans le gène *LYST* bovin (89,6 p. cent d'homologie de séquence avec le gène humain), ce qui a permis d'identifier une mutation ponctuelle (transition de l'adénosine en guanine), responsable du syndrome et spécifique à la race "Japanese Black" [18].

FORMATION CONTINUE Avez-vous tout retenu ?

1. La majorité des anomalies génétiques décrites actuellement se manifestent par des malformations du squelette et des membres : oui non
2. La plupart des anomalies héréditaires ont déjà été décrites : oui non
3. On peut se procurer des informations sur les anomalies génétiques bovines : a. sur l'Internet b. dans des ouvrages spécialisés



184



Un projet d'épidémiosurveillance pour les anomalies héréditaires bovines

Alain Ducos*
André Eggen**
Roland Darre*
Didier Boichard***

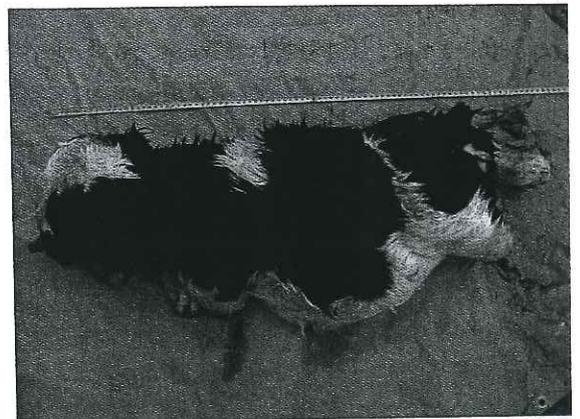
*UMR INRA-E.N.V.T.
Cytogénétique des Populations
Animales
23, chemin des Capelles
31076 Toulouse cedex 3

**INRA, Laboratoire de Génétique
Biochimique et Cytogénétique,
78352 Jouy-en-Josas cedex

***INRA, Département de génétique
animale 78352 Jouy-en-Josas cedex

Le projet français d'observatoire des anomalies, initié par le département de génétique animale de l'INRA, nécessite la participation concertée de tous les acteurs de l'élevage. Son principal objectif est de détecter précocement l'émergence d'anomalies particulières, pour en minimiser l'impact.

La mise en place de programmes de surveillance des anomalies semble indispensable, d'autant que le coût ou le manque à gagner qu'elles engendrent n'est pas négligeable (encadré 1). L'objectif de ces programmes n'est pas d'empêcher l'apparition de toutes les anomalies génétiques - un tel objectif serait impossible à atteindre -, mais d'anticiper des problèmes potentiellement importants, et de se placer en situation favorable pour les enrayer (photo 1).



1 Avorton de veau atteint d'achondroplasie, dit "veau bulldog" : l'objectif du programme de surveillance est d'anticiper les problèmes (photo J.M. Nicol).

• De tels programmes de surveillance ont été mis en place avec ces objectifs, dans plusieurs pays européens. C'est notamment le cas des Pays-Bas [31] et du Danemark.

L'épidémiosurveillance des anomalies génétiques dans ce dernier pays est organisée depuis 1989. Le programme mis en place (*Danish Bovine Genetic Disease Programme* [1]) est l'un des plus structurés actuellement.

• Son efficacité a été démontrée, notamment lors de la mise en évidence des premiers cas de C.V.M. en octobre 1999 [2]. Une détection pré-

coce a permis aux généticiens danois et à leurs partenaires de prendre une avance significative pour la localisation du locus C.V.M. et le développement de tests de diagnostic (dépôt de brevets). Cette anomalie a une diffusion mondiale, comme le *Bovine Leucocyte Adhesion Deficiency* [10, 25]. Les enjeux financiers liés à ces brevets sont considérables.

• En France, un projet d'observatoire

ALLER À L'ESSENTIEL

- La composante-surveillance du projet d'observatoire des anomalies héréditaires bovines comprend la veille active, l'utilisation des informations disponibles, le recueil et la centralisation des données du terrain qui décrivent les cas de mortalité.
- Il est nécessaire de gérer les anomalies au cas par cas, car le déterminisme génétique, la gravité et le niveau de diffusion du gène délétère peuvent être variables d'une anomalie à l'autre.
- Pour les reproducteurs déjà testés, et pour lesquels des investissements très lourds ont déjà été engagés, la décision d'élimination ou de diffusion doit être prise sur la base d'un index de valeur globale.
- L'insémination artificielle, qui constitue un facteur de risque dans la diffusion, est aussi l'outil de choix pour l'éradication des anomalies héréditaires.

1 - COÛT DIRECT ET INDIRECT DES ANOMALIES HÉRÉDITAIRES

- La prévalence globale des anomalies héréditaires au sein des populations bovines paraît faible dans des conditions normales : elle est de l'ordre de quelques pour mille [17]. Ces valeurs sont toutefois théoriques, dans la mesure où aucune estimation précise n'a été publiée jusqu'à présent.
- L'impact économique des anomalies héréditaires semble donc limité. Ce coût devient plus important (mais reste toujours difficile à quantifier) lorsqu'une anomalie particulière voit sa fréquence

augmenter jusqu'à des valeurs de un à quelques pour cent.

• A ce coût direct s'ajoute un coût indirect, lié à la dégradation potentielle de l'image. Les préoccupations qui relèvent du bien-être animal au sens large, occupent en effet une place de plus en plus importante en élevage. L'émergence d'anomalies qui se traduisent par une mortalité accrue des veaux, accompagnée le plus souvent de graves malformations, devient dans ce contexte de moins en moins "acceptable".



Les anomalies héréditaires des bovins - Un projet d'épidémiologie

des anomalies génétiques a été initié en 2002 par le département de génétique animale de l'INRA et ses partenaires professionnels.

LE PROJET FRANÇAIS :
LES ACTIONS
DE SURVEILLANCE

Le projet d'épidémiologie se fonde essentiellement sur trois types d'action :

1. Une veille documentaire active, scientifique et technique : l'information qui concerne les tares portées et diffusées par certains taureaux, y compris des taureaux français, est venue de l'étranger à plusieurs reprises (C.V.M., Bulldog, B.L.A.D.). Cette première étape est donc cruciale.

2. Une utilisation des informations et des applications existantes (indexations nationales) : l'INRA procède à une indexation parallèle pour les couples "pères + grand-pères maternels" (P + GPM), depuis juin 2002 et lors de chaque indexation nationale "fertilité" (deux fois par an) et "mortalité" (une fois par an).

• La mise en évidence d'index "P + GPM" dégradés pour la mortalité pourrait permettre de révéler l'émergence d'anomalies dues à des gènes récessifs létaux : 1/8^e (12,5 p. cent) des veaux issus d'un père et d'un grand-père maternel porteurs d'une mutation récessive sont en effet homozygotes, en espérance.

• Si les gestations sont conduites à terme et que la mort des veaux a lieu en période périnatale (dans les 48 h qui suivent la naissance), on s'attend à observer une baisse de survie de 12,5 p. cent pour le couple "P+GPM", donc une baisse d'index "P+GPM". L'analyse de la distribution des index GPM par père, c'est-à-dire la mise en évidence d'une hétérogénéité des index GPM intrapère, pourrait également être un indicateur de l'origine génétique de certains cas de mortalité.

• L'analyse des index mortalité "P + GPM" est en revanche inopérante si la mutation se traduit par une mortalité à un stade plus précoce de la gestation (< 240 jours). Dans ce cas, la fin de gestation n'est pas déclarée, et le numéro de lactation non incrémenté.

2 - CONNAÎTRE LE GÉNOTYPE
D'UN REPRODUCTEUR
par le contrôle de descendance

• Pour un gène récessif avec un allèle normal (A) et un allèle défectif (a), le génotype AA ou Aa d'un reproducteur peut être déterminé en le croisant avec des femelles de génotype connu, Aa par exemple :

- si le génotype vrai du reproducteur est Aa, la descendance de génotype aa, affectés visibles, est en proportion de 1/4 (cf. L'identification et les mécanismes de transmission des anomalies héréditaires bovines, dans ce numéro) ;
- si le reproducteur est AA, aucun descendant ne manifeste l'anomalie.

Un reproducteur est reconnu de génotype Aa avec certitude s'il a au moins un descendant confirmé aa.

• S'il ne présente que des produits phénotypiquement normaux, la probabilité qu'il soit Aa est de $(0,75)^n$, valeur qui

tend asymptotiquement vers 0 quand le nombre de produits (n) augmente. Ainsi, avec 16 produits normaux, la probabilité que le reproducteur soit AA est de 99 p. cent.

Ce dispositif est généralement limité par la disponibilité de femelles de génotype connu.

• Une variante qui ne présente pas cet inconvénient consiste à accoupler l'individu à tester avec ses filles. Dans ce cas, si le reproducteur est AA ou Aa, la probabilité de procréer un descendant aa est de respectivement 0 et 1/8, et le raisonnement précédent est facilement adapté.

• Cependant, cette approche est coûteuse et longue et, sauf cas particuliers, peu adaptée aux exigences actuelles des professionnels de l'élevage.

Une dégradation de la fertilité peut alors être observée.

• D'autres anomalies dues à des mutations à effet dominant pourraient être révélées par l'analyse des distributions des index (mortalité et fertilité) des pères.

3. Le recueil des déclarations et une description systématique des anomalies constatées dans les élevages : une fiche recto-verso destinée à la description des anomalies congénitales a récemment été mise en place*.

• Cette fiche, assez simple pour ne pas rebuter les personnes susceptibles de la remplir (des éleveurs dans 80 p. cent des cas, des vétérinaires, des inséminateurs, des contrôleurs laitiers, ...) devrait être suffisamment précise pour que deux anomalies identiques, déclarées de façon indépendante, soient, le cas échéant, assimilées à la même entité pathologique.

• Les informations recueillies devraient être centralisées au niveau national par l'UMR INRA-E.N.V.T. Un test à grande échelle de ce nouvel outil est en cours.

• Les actions de surveillance devraient se traduire par l'émission "d'alertes" lors de la détection d'anomalies émergentes. Il est nécessaire qu'elles soient suivies d'une analyse approfondie des premiers cas.

• Ces analyses devraient permettre de confirmer ou d'exclure l'origine génétique des anomalies, de préciser éventuellement leur déterminisme génétique, et d'apporter les éléments d'un diagnostic différentiel. Celui-ci constitue la base d'une étude à plus grande échelle.

• Ces étapes pourraient être prises en charge, en France, par les E.N.V., les laboratoires départementaux vétérinaires et un réseau de praticiens référents (à constituer).

LES PROGRAMMES
DE GESTION
DES ANOMALIES
DÉCLARÉES

Certaines anomalies de nature génétique, notamment celles diffusées dans les populations par des reproducteurs d'élite utilisés de façon très intensive, sont amenées à faire l'objet de programmes de gestion particuliers, dont l'objectif principal est de diminuer les incidences économique et "psychologique" potentielles.

NOTE

* Cette fiche peut être demandée à :

Alain Ducos
UMR INRA-E.N.V.T. Cytogénétique
des populations animales
École Nationale Vétérinaire de Toulouse
23, chemin des Capelles 31076 Toulouse cedex 3
Tél : 05 61 19 39 22 Fax : 05 61 19 39 53
E-mail : a.ducos@envt.fr

Les anomalies héréditaires des bovins - Un projet d'épidémiologie

CONNAÎTRE LE GÉNOTYPE DES REPRODUCTEURS UTILISÉS

● La gestion efficace d'une anomalie nécessite de connaître avec la meilleure précision possible le génotype des individus génétiquement importants (taureaux d'insémination artificielle, ...). Pour cela, une approche possible est le contrôle de descendance (encadré 2).

● Une alternative, grâce au développement rapide, depuis 10 ans, des outils de la génétique moléculaire (cartographie des génomes) consiste à produire des tests de diagnostic moléculaire. Ces tests permettent de déterminer le génotype d'individus par analyse directe de leur ADN.

● On distingue schématiquement deux types de tests moléculaires :

1. les tests directs, qui mettent en évidence la (ou les) mutation(s) causale(s) directement ;

2. les tests indirects, qui permettent de déduire le génotype d'un individu pour le locus morbide d'intérêt, à partir de génotypes déterminés pour un nombre variable de marqueurs moléculaires liés (figure 2).

● Les premiers tests sont simples et peuvent être utilisés pour des individus "isolés" (sans information familiale). Ce sont les plus satisfaisants et efficaces mais ils sont aussi beaucoup plus complexes et longs à développer. Ils existent aujourd'hui pour le B.L.A.D. et le C.V.M.

● En l'absence de gène candidat évident, les programmes de recherche d'un gène morbide commencent par une localisation primaire du locus d'intérêt sur la carte génétique (encadré 3).

ANALYSER LES DONNÉES ET DÉFINIR UNE STRATÉGIE D'ACTION

● La gestion des anomalies doit se faire au cas par cas. Le déterminisme

génétique, la gravité et le niveau de diffusion du gène délétère peuvent être variables d'une anomalie à l'autre, les mesures prises le sont donc aussi.

● Dans la majorité des cas, l'élimination systématique de tous les animaux porteurs sains, extrêmement coûteuse, tant sur le plan économique que génétique, ne se justifie pas. Poussé à l'extrême, ce raisonnement impliquerait d'éliminer tous les reproducteurs, puisque tout individu est statistiquement porteur de plusieurs anomalies, identifiées ou non (photo 2).

● Concernant les reproducteurs déjà testés, et pour lesquels des investissements très lourds ont déjà été engagés, la décision d'élimination ou de diffusion doit être prise sur la base d'un index de valeur globale. Dans cet index, l'anomalie est pondérée par ses répercussions économiques, estimées aussi objectivement que possible, et

3 - LA LOCALISATION PRIMAIRE DU LOCUS D'INTÉRÊT

● La localisation primaire du locus d'intérêt ("genome scan") est effectuée par analyse de la cotransmission de marqueurs de la carte génétique et de la maladie, dans un certain nombre de familles dites "informatives". Le panel de marqueurs est choisi de façon à couvrir la totalité du génome.

● Une famille informative est constituée au minimum par un individu hétérozygote au locus morbide et au(x) marqueur(s) (individu de référence), et par des descendants affectés qui doivent être les plus nombreux possibles. L'information peut être enrichie si l'on dispose aussi des parents, des conjoint(e)s, et des descendants non affectés de l'individu de référence.

● Les allèles des marqueurs non liés à l'anomalie se transmettent aux descendants affectés de façon aléatoire, tandis que pour le ou les quelques marqueurs liés, les descendants atteints reçoivent quasiment tous le même allèle marqueur parental, situé à proximité du gène délétère sur le même chromosome (haplotype parental).

● L'analyse de quelques dizaines de cas est généralement suffisante pour localiser un locus morbide au sein d'un groupe de liaison. Cette localisation, si elle est suffisamment fine (un marqueur au

moins est très proche du locus morbide) permet d'envisager le développement d'un test de diagnostic indirect. Le principe de ce type de test est illustré par la figure 2.

● Une fois les familles informatives identifiées et les prélèvements de sang effectués, le développement d'un test sur marqueurs peut être relativement rapide. Six mois seulement ont été nécessaires entre l'identification du premier veau "bulldog" dans la descendance du taureau Igale, et la mise à disposition d'un test commercial par le laboratoire Labogena en mars 2000.

● Ce type de test, s'il permet d'engager rapidement des actions importantes (élimination de taureaux soupçonnés d'être porteurs de la mutation délétère des séries de testage, ...) présente néanmoins plusieurs inconvénients :

- il est plus coûteux qu'un test direct car il nécessite de réaliser un nombre de typages plus important. En effet, il est souvent nécessaire de typer plusieurs marqueurs chez l'individu et ses parents, pour prédire le génotype au locus morbide ;

- un test sur marqueurs n'est valable que dans la famille du fondateur dans laquelle il a été développé, sauf dans les situations rares de déséquilibre de liaison global, prouvé pour la population (mutation unique

et récente, marqueurs très proches) ;

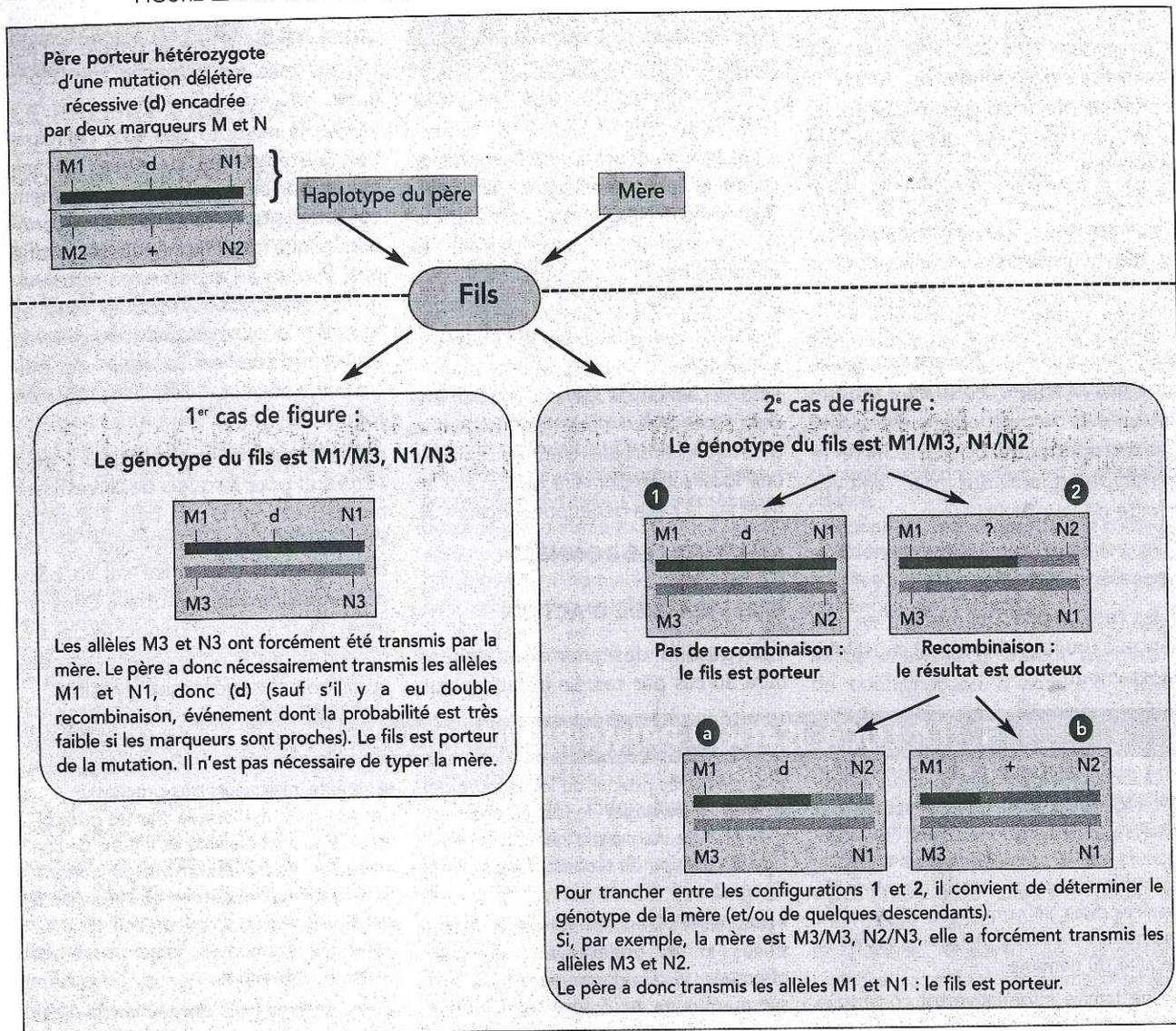
- sa précision est limitée par les possibilités de recombinaison, et il perd de son efficacité quand le nombre de générations entre le fondateur et l'individu à tester augmente, en raison de l'accumulation des recombinaisons mais aussi des pertes d'information.

● Les programmes de recherche sont donc poursuivis, dans l'objectif d'identifier la mutation causale. Les étapes qui suivent la localisation primaire (établissement de la carte physique de la région chromosomique concernée, inventaire des gènes présents et recherche de "candidats positionnels", ...) ont été décrits à plusieurs reprises [11].

● Il convient d'insister sur l'apport majeur, dans ce type d'approche, de la cartographie comparée entre espèces, qui permet de recycler de façon efficace une grande partie des connaissances acquises chez la souris et chez l'homme. Cependant, ces connaissances ne sont utilisables que s'il est possible de comparer les phénotypes entre espèces. Ceci souligne la nécessité d'une description clinique des anomalies précise et spécifique.

● Cette étape de recherche de la mutation causale est généralement complexe et longue, de l'ordre de plusieurs années, et n'aboutit pas systématiquement.

FIGURE 2 PRINCIPE D'UTILISATION D'UN TEST ADN INDIRECT SUR MARQUEURS



qui prennent en compte la fréquence de l'anomalie dans la population.

INFORMER ET AGIR

- La démarche adoptée à l'occasion des crises majeures vécues en race Prim'Holstein lors de la dernière décennie devrait être adaptée à la majorité des situations. Cette démarche consiste en premier lieu à former et à informer les utilisateurs de génétique le plus objectivement possible, notamment sur le diagnostic : quand une anomalie est "déclarée", il est possible que lui soient attribués plus de cas de mortalité qu'elle n'en cause en réalité... Les utilisateurs sont également informés des mécanismes de la transmission héréditaire et des conséquences économiques de l'anomalie.

- Certains taureaux de service porteurs de l'anomalie peuvent continuer leur production de semence si, dans chaque élevage, les accouplements à risque (père et grand-père maternel porteurs) peuvent être évités.

- En revanche, lorsqu'une anomalie est identifiée, la découverte est souvent tardive et la fréquence du gène responsable dans la population a fortement augmenté au cours des cinq dernières années, de sorte qu'une politique d'éradication est généralement nécessaire. Elle passe par la réforme des jeunes taureaux porteurs avant testage afin de proposer des mâles exclusivement non porteurs à la génération suivante, quand la fréquence du gène délétère dans la population femelle est souvent maximale.

- L'insémination artificielle, qui consti-

tué un facteur de risque dans la diffusion, est donc aussi l'outil de choix pour l'éradication.

- Le test moléculaire, qui permet de valoriser les meilleurs reproducteurs porteurs tout en éliminant la tare au prix d'une sélection d'un candidat jeune taureau sur deux, trouve également à son intérêt.

CONCLUSION

- La répétition de crises aiguës sur une période courte et récente a fait des anomalies génétiques une préoccupation importante du secteur professionnel de l'élevage. Apporter des informations objectives sur l'origine, les effets, la diffusion et les moyens de contrôle des anomalies au sein des populations permet d'aborder sere-



Les anomalies héréditaires des bovins - Un projet d'épidémiologie

nement la construction d'un dispositif national de surveillance.

● L'apparition d'anomalies ne peut être totalement évitée : le reproducteur "zéro défaut" n'existe pas et l'utilisation d'un reproducteur induit toujours la diffusion d'anomalies génétiques, ce qui peut être sans conséquence si la structure des populations reste équilibrée.

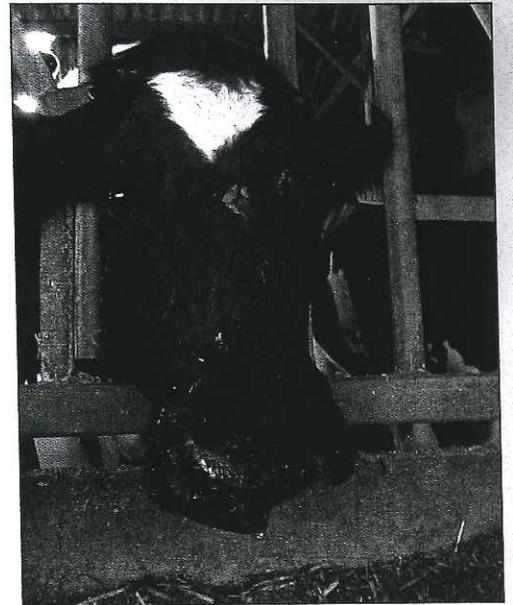
● La stratégie la plus efficace de lutte contre les anomalies génétique consiste donc à éviter les excès (goulots d'étranglements liés à l'utilisation abusive de certains pères à taureaux, ...), et à exploiter les ressources génétiques de façon plus équilibrée avec une utilisation effective de tous les taureaux agréés et une limitation du nombre de fils par père à taureau (10 à 25 p. cent maximum d'une série de testages pour un père, selon les races [23]).

L'augmentation du poids des caractères fonctionnels dans les objectifs de sélection, le développement de l'éva-

luation assistée par marqueurs et l'application de nouvelles règles de gestion génétique vont dans le sens d'une meilleure gestion de la variabilité génétique des populations [5, 9]. Ces mesures devraient se traduire par une diminution de la pression des anomalies génétiques.

● Les programmes de sélection, qui s'inscrivent dans un contexte de concurrence internationale très forte, restent néanmoins extrêmement intensifs, ce qui justifie la construction d'un programme national complémentaire d'épidémiologie (cf. fiche pratique de prélèvement ci contre).

● L'efficacité de ce programme dépend en grande partie de la motivation et de la volonté des différents partenaires impliqués, de coopérer et d'agir selon des objectifs et des principes communs. ■



2 Bec de lièvre sur une vache prim'Hostein : cette anomalie est à déterminisme génétique non avéré (photo J.M. Nicol).

FICHE PRATIQUE DE PRÉLÈVEMENT pour effectuer des analyses génétiques : localisation et identification de loci morbides

1. Quoi prélever ?

● Prélever du sang total sur tubes de 5ml EDTA (bouchons mauves).

2. Quels animaux prélever ?

- Au minimum : les veaux atteints
- Le reste de la famille, si possible :
 - la mère de chaque veau atteint ;
 - le père (si le taureau de monte naturel est présent dans l'élevage) ;
 - les collatéraux présents (frères et sœurs, demi-frères et sœurs) ;
 - éventuellement, les grand-parents.

3. Quelles informations joindre au prélèvement ?

- Indiquer le numéro national à dix chiffres de chaque animal prélevé, ainsi que le numéro de la mère et la date de naissance ou de l'avortement, si le veau n'est pas bouclé.
- Pour chaque veau prélevé, indiquer ses parents (et leurs numéros nationaux), même s'ils n'ont pas été prélevés, ainsi que la date de naissance du veau.
- Regrouper si possible les échantillons

d'une même famille en indiquant clairement les liens de parenté entre animaux.

4. À qui envoyer les prélèvements ?

Les prélèvements doivent être envoyés à :
Alain Ducos
UMR INRA-E.N.V.T. Cytogénétique
des populations animales
École Nationale Vétérinaire de Toulouse
23, chemin des Capelles
31076 Toulouse cedex 3
Tél : 05 61 19 39 22 Fax : 05 61 19 39 53
E-mail : a.ducos@envt.fr

5. À qui s'adresser pour la réalisation de typages (B.L.A.D., Bulldog, C.V.M.) ?

Il est possible de s'adresser à LABOGENA (Laboratoire d'Analyses Génétiques pour les Espèces Animales) :

Domaine de Vilvert
78352 Jouy en Josas cedex
Tél : 01-34-65-21-41 Fax : 01-34-65-21-51
LABOGENA@jouy.inra.fr

RÉSUMÉ

Le programme de surveillance des anomalies héréditaires bovines mis en place par l'INRA et ses partenaires professionnels a pour principal objectif de détecter l'émergence des anomalies d'origine génétique. Il prévoit un ensemble d'actions de surveillance et de gestion.

L'analyse des données recensées permet une action adaptée à chaque anomalie, en fonction de ses conséquences économiques et génétiques.

Mots-clés : Bovins, zootechnie, génétique, anomalies, épidémiologie.

FORMATION CONTINUE Avez-vous tout retenu ?

1. La France dispose de longue date d'un dispositif d'épidémiologie :

- oui non

2. L'élimination de tous les animaux porteurs de gènes responsables d'anomalies doit être systématiquement proposée :

- oui non

3. Les tests qui permettent de sélectionner des reproducteurs "zéro défaut" sont désormais disponibles :

- oui non

4. L'insémination est un outil de choix pour l'éradication des anomalies :

- oui non



Alain Ducos

UMR INRA-ENVT
Cytogénétique des Populations
Animales
23, chemin des Capelles
31076 Toulouse cedex 3

Fiche les principales anomalies

1. le B.L.A.D. Bovine Leucocyte Adhesion Deficiency

Le *Bovine Leucocyte Adhesion Deficiency*, ou B.L.A.D. a été décrit en 1983 en race Holstein. L'incidence maximale de l'anomalie a été observée, en France, en 1992 (0,36 p. cent des veaux nés atteints). Sa répartition était alors mondiale. La mise en place d'un programme d'éradication, à partir de 1993, a permis la quasi disparition de cette anomalie.

- Les veaux atteints présentent un important retard de croissance : une perte d'appétit induit un état chronique de sous-nutrition.
- Ils sont sujets à des infections digestives, respiratoires, buccales ou cutanées, qui conduisent à une mort rapide : la mortalité est de 50 p. cent avant l'âge de 2 mois et de 100 p. cent à l'âge de 15 mois.
- Le symptôme le plus spécifique est une augmentation persistante du nombre de neutrophiles : ce nombre est de l'ordre de 2500 par μl chez un individu normal, et peut atteindre 50000 à 100 000 par μl chez un veau B.L.A.D.

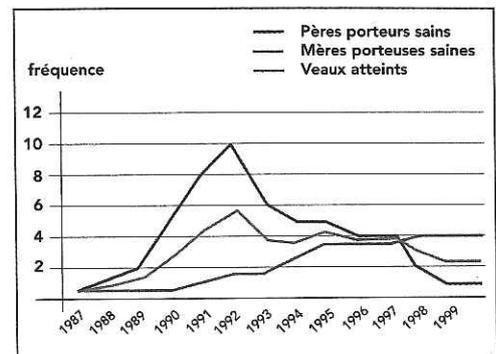
MÉCANISME DE LA TRANSMISSION HÉRÉDITAIRE

- Le déterminisme génétique est autosomal récessif. Seuls les animaux homozygotes expriment l'anomalie.
- Les individus hétérozygotes, porteurs sains, sont normaux. Ils ont une espérance de vie comparable aux individus non porteurs.

PATHOGÉNIE

- La mutation concerne un gène codant pour une protéine membranaire (CD 18), nécessaire au passage des leucocytes neutrophiles des vaisseaux sanguins vers les zones d'inflammation.
- Sous sa forme mutée, la protéine n'est plus fonctionnelle et les neutrophiles sont inactifs. L'animal se défend mal contre les infections bactériennes.

FIGURE ■ FRÉQUENCE
D'APPARITION DU B.L.A.D.
parmi les veaux nés



UN PROGRAMME D'ÉRADICATION : une forte réduction du nombre de cas

- Un programme d'éradication a été initié par les unités de sélection et les coopératives d'insémination dès 1993. L'élimination des taureaux porteurs (tous les nouveaux taureaux diffusés à partir de 1997 étaient non porteurs) et la gestion des accouplements (éviter les accouplements entre un père porteur et une vache dont le père est lui aussi porteur) ont permis une réduction forte du nombre de cas et de la fréquence du gène responsable.
- Osbornedale Ivanhoe et Bell sont les deux principaux taureaux à l'origine de la diffusion de la mutation dans la population bovine Prim'Holstein. ■

HISTORIQUE

- En 1983 : première description clinique précise d'un cas de B.L.A.D. en race Holstein : l'anomalie était alors appelée bovine granulocytopeny syndrome.
- À partir de la fin des années 80 : une augmentation de son incidence a été signalée aux U.S.A. puis en Europe.
- Fin 1992 : la fréquence maximale du gène a été observée (0,36 p. cent des veaux nés atteints) (figure).
- En 1993 : le gène responsable a été formellement identifié et un test ADN direct a été développé (cf. *L'identification et les mécanismes de transmission*, de A. Ducos et al., dans ce numéro).

→ Pour en savoir plus

- Boichard, al. INRA Mensuel 1995;84-85:3-4.
- Boichard, al. Renc Rech Ruminants 1995;2:197.
- Hagemöser et al. JAVMA 1983;183(10):1093-1094.

Fiche : les principales anomalies

Alain Ducos

UMR INRA-ENVT
Cytogénétique des Populations
Animales
23, chemin des Capelles
31076 Toulouse cedex 3

2. l'achondroplasie ou veau "bulldog"

L'achondroplasie, ou phénotype "bulldog" a été décrite dès les années 1920 dans l'espèce bovine. Une augmentation importante du nombre de cas a été rapportée à partir de 1999 dans la descendance du taureau français Prim'Holstein Igale, en France comme dans les autres pays qui ont utilisé ce reproducteur, en Europe et aux U.S.A. Le développement rapide d'un test sur marqueurs et l'élimination des taureaux porteurs des séries de testage (dans la descendance d'Igale) ont permis de limiter considérablement le nombre de cas.

- Le phénotype "bulldog" est connu dans plusieurs races (Holstein, Aubrac, Jersiaise, Charolais, ...). Les veaux atteints présentent des malformations plus ou moins prononcées, notamment des membres et de la face (photos 1 et 2).
- Elles sont dues à un défaut de formation des cartilages au stade fœtal, qui induit des déformations osseuses secondaires (raccourcissements, torsions, ...) ou d'autres anomalies secondaires (ascites, hydrocéphalies, ...). Cette anomalie est létale.

MÉCANISMES DE LA TRANSMISSION HÉRÉDITAIRE

- Plusieurs gènes sont vraisemblablement responsables de cette anomalie. La variété des phénotypes pourrait être due à l'existence de plusieurs mutations en race Holstein.
- En France, l'hypothèse d'un déterminisme complexe est privilégiée par les chercheurs. Il s'agirait d'un gène majeur de prédisposition dominant avec pénétrance incomplète : tous les individus porteurs (généralement hétérozygotes) n'expriment pas l'anomalie.

MESURES DE LUTTE

- L'analyse d'une centaine d'échantillons de sang, prélevés sur des couples "mère-veau" dans la descendance d'Igale, a permis de déterminer une zone du génome porteuse de la mutation responsable de l'anomalie.
- Un test ADN indirect, fondé sur l'étude de la transmission de marqueurs moléculaires, a été développé et permet de déceler la présence du gène.



1 Veau de race Aubrac : l'achondroplasie se caractérise par des déformations des membres et de la face (photos A. Ducos).



2 Achondroplasie sur un veau de race Holstein : en race Holstein, une incidence accrue a été signalée dans la descendance du taureau Igale.

- Les jeunes mâles porteurs dans la descendance d'Igale ont été retirés du testage, de façon à éviter la diffusion du gène.
- Des travaux qui visent à déterminer la nature moléculaire de la mutation sont actuellement en cours (équipe INRA, sous la direction d'André Eggen).

→ Pour en savoir plus

- Eggen A. Localisation éclair du gène de l'achondroplasie bovine. La Semaine vétérinaire du 14 octobre 2000(989):44.

HISTORIQUE

- En 1999 : en race Holstein, une incidence accrue a été signalée dans la descendance du taureau Igale. Ce taureau, agréé en juillet 1998, était le meilleur du monde lors de sa première indexation sur la base du classement I.N.E.L. (Index National Économique Laitier), ce qui explique la diffusion massive de sa semence en France et à l'étranger.
- En 1999-2000 : la fréquence estimée des veaux atteints dans la descendance de Igale était d'environ un p. cent en France.



192



Alain Ducos

UMR INRA-ENVT
Cytogénétique des Populations
Animales
23, chemin des Capelles
31076 Toulouse cedex 3

Fiche : les principales anomalies

3. le C.V.M. Complex Vertebral Malformation

Le **Complex Vertebral Malformation, ou C.V.M.** est la dernière anomalie qui fait officiellement l'objet d'un programme d'éradication en race Prim'Holstein. Les 1^{ers} cas ont été détectés au Danemark en 1999. La mutation causale, portée par le taureau Bell, a largement diffusé dans la population Holstein mondiale. Comme pour le B.L.A.D., le développement d'un test ADN direct permet d'identifier les animaux porteurs. L'élimination des jeunes mâles porteurs et le raisonnement des accouplements doit permettre une baisse rapide de la fréquence du gène responsable et du nombre de cas.

HISTORIQUE

- À partir d'octobre 1999 : Les 1^{ers} cas de C.V.M. ont été identifiés au Danemark. L'anomalie a diffusé dans la population Prim'Holstein française, en raison de l'utilisation massive du taureau Bell et de ses descendants : plusieurs fils de Bell étaient des pères à taureaux.
- De 1998 à 2000 : 23 p. cent à 28 p. cent des inséminations réalisées de 1998 à 2000 auraient été effectuées avec du sperme de taureaux porteurs hétérozygotes.
- Actuellement : 7 p. cent des vaches actives seraient porteuses (source : site web de l'institut de l'élevage).

- Les veaux atteints nés au delà de 260 jours ont un poids réduit à la naissance (25 à 30 kg). Ils présentent des malformations variées de la colonne vertébrale (rachis cervical et thoracique : vertèbres cunéiformes, blocs vertébraux, ...), des déformations des membres (arthrogrypose symétrique des antérieurs dans quasiment tous les cas (photos 1 et 2).
- Le diagnostic de l'anomalie nécessite un examen radiographique.

MÉCANISMES DE LA TRANSMISSION HÉRÉDITAIRE

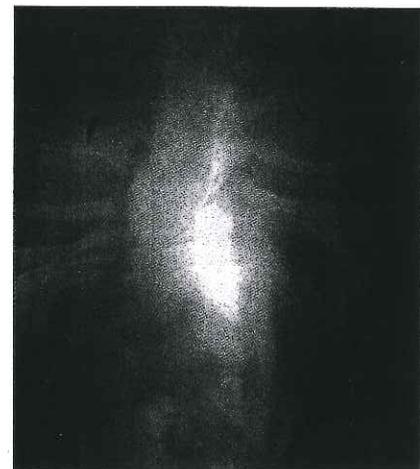
Le déterminisme génétique est autosomal récessif. Dans environ deux tiers des cas, les vaches porteuses de fœtus homozygotes avortent précocément. Les veaux qui naissent, généralement après des gestations de durée comprise entre 260 et 290 jours présentent des malformations d'importance variable.

MESURES DE LUTTE

- Un 1^{er} test indirect sur marqueurs a été initialement proposé par les scientifiques Danois (cf. *Un projet d'épidémiologie surveillance*, par A. Ducos, dans ce numéro). Son manque de puissance (nombreux résultats "non concluants") en a limité l'efficacité et l'utilité.
- L'identification de la mutation causale et le développement d'un test direct en 2001 ont permis de contourner cette difficulté.
- Depuis 2000, tous les taureaux de service, ainsi que les jeunes taureaux des séries de testage en cours et les veaux destinés aux programmes de sélection sont testés.
- Des propositions pour éradiquer



1 Veau Holstein : lésions provoquées par le Complex vertebral malformation : arthrogrypose symétrique des antérieurs (photos A. Ducos).



2 Radio de face du veau de la photo 1 : des soudures vertébrales sont visibles au niveau du rachis cervical et thoracique, ainsi que des anomalies d'insertion des côtes.

cette anomalie, adoptées en Commission Nationale d'Amélioration Génétique (C.N.A.G.), quelques règles simples de gestion des accouplements, ainsi que des listes actualisées de taureaux porteurs peuvent être consultées sur le site web de l'institut de l'élevage :

<http://www.inst-elevage.asso.fr>
à la rubrique "Club Métiers / Génétique Races laitières / Actualités / Nouveautés".

→ Pour en savoir plus

- Agerholm et al. J. Vet Diagn Invest 2001;13:283-289
- Institut de l'Élevage : <http://www.inst-elevage.asso.fr>



Jean-Marie Nicol*
Adeline Herbeuval*

*15, avenue des Anciens Combattants
44110 Chateaubriant

À propos de l'atrésie du côlon des veaux Holstein

Parmi les anomalies rencontrées régulièrement, l'atrésie du côlon pourrait avoir une origine génétique. Elle est essentiellement observée chez les veaux Holstein.

Dans la race F.F.P.N., il nous arrivait d'observer des veaux atteints à la naissance d'imperforation anale comme il s'en rencontre de temps à autre sur les agneaux. Une intervention chirurgicale simple corrigeait l'anomalie et permettait d'en faire des veaux destinés à la consommation familiale.

• À partir de la "holsteinisation", cette affection a laissé place à l'atrésie du côlon. L'utilisation des taureaux holsteins en troupeau F.F.P.N. date des années 1980.

• Quelques années plus tard, nous avons rencontré les premiers cas d'atrésie du côlon que la plupart des éleveurs de notre région savent maintenant reconnaître sans difficulté : dans un troupeau de notre zone, constitué d'une vingtaine de laitières de race Holstein, sept veaux à atrésie sont nés sur une période de cinq ans. Il s'agit évidemment là d'un cas particulier mais nombreux sont les éleveurs qui ont rencontré de tels veaux depuis une quinzaine d'années.

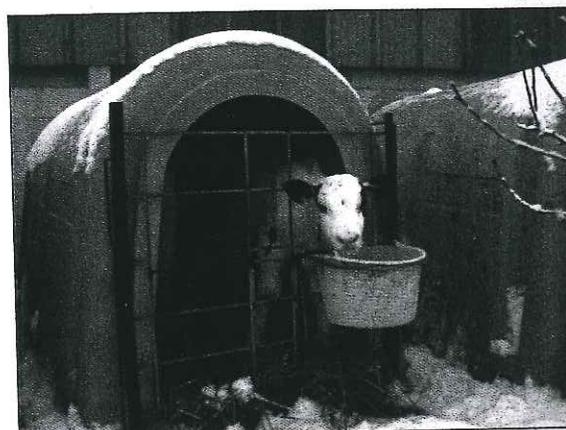
SYMPTOMATOLOGIE

• Typiquement, les veaux atteints boivent normalement les deux ou trois premières buvées (photo 1).

Leur appétit décline ensuite progressivement, parallèlement à leur état général : ils refusent de se nourrir, généralement au 3^e jour de leur vie.

• Leur abdomen se distend progressivement puisqu'ils n'évacuent aucune matière fécale.

• Les proliférations bactériennes provoquent généralement une auto-intoxication ou une septicémie à l'origine de la mort naturelle entre le 3^e et le 8^e jour.



1 Les veaux atteints boivent normalement les deux à trois premières buvées (photo Gérard Bosquet).

• L'anomalie résulterait d'une absence de vascularisation du côlon au cours de la croissance embryonnaire.

DIAGNOSTIC

Le diagnostic ne pose aucune difficulté et s'appuie sur la perte progressive d'appétit, le ballonnement abdominal avec flot et la présence dans l'ampoule rectale d'un mucus exempt de toute matière fécale.

AUTOPSIE

L'autopsie de ces veaux révèle un côlon proximal très dilaté par des gaz et borgne, prolongé ou non par un cordon de longueur variable qui rejoint un côlon terminal fonctionnel mais vide (photos 2 et 3).

LES ESPÈCES ET LES RACES CONCERNÉES

• Outre chez les bovins, cette anomalie est au moins connue chez l'homme, le chat et le cheval.

• Elle a été décrite dans les races Maine-Anjou, Hereford, Simmental et Holstein chez les bovins, outre atlantique, où différents auteurs l'ont étudiée.

ALLER À L'ESSENTIEL

- Les veaux atteints boivent normalement les deux ou trois premières buvées.
- Leur abdomen se distend progressivement puisqu'ils n'évacuent aucune matière fécale.
- La mort naturelle survient entre le 3^e et le 8^e jour.
- Il s'agit, dans cette race et dans cette étude, d'une anomalie qui se transmet selon un mode autosomal récessif tout à fait classique.

