Les anomalies génétiques dans l'espèce bovine

A. DUCOS (1), A. EGGEN (2), R. DARRE (1), D. BOICHARD (3)
(1) UMR INRA-ENVT Cytogénétique d es Populations Animales, ENVT, 23, Chemin des Capelles, 31076 Toulouse cedex 3
(2) INRA, Laboratoire de Génétique Biochimique et Cytogénétique, 78352 Jouy-en-Josas cedex
(3) INRA, Station de Génétique Quantitative et Appliquée, 78352 Jouy-en-Josas cedex

RESUME – Environ 400 anomalies d'origine génétique ont été recensées jusqu'à présent dans l'espèce bovine. De nombreuses autres restent probablement à découvrir. L'ouvrage " Mendelian Inheritance in Cattle 2000 " constitue à ce jour la meilleure synthèse des connaissances dans ce domaine. La majorité des anomalies ont un déterminisme génétique mendélien, le plus souvent autosomal récessif. L'incidence de ces anomalies est habituellement faible (quelques p1000). Cependant, chaque individu est porteur hétérozygote, en espérance, de quelques mutations récessives. L'utilisation massive et déséquilibrée de certains reproducteurs génère des goulots d'étranglement pouvant se traduire par une augmentation rapide et forte de la fréquence d'anomalies particulières. Des programmes de surveillance permettant de détecter l'émergence de tels problèmes et de gérer plus efficacement les crises aiguës ont été bâtis dans plusieurs pays européens. En France, un projet d'observatoire des anomalies génétiques a été initié par le département de génétique animale de l'INRA et ses partenaires professionnels. Les principes de ce programme sont présentés. Comme la plupart des individus porteurs sont hétérozygotes et phénotypiquement normaux, la sélection contre les anomalies passe par le développement et l'utilisation de tests moléculaires permettant de déterminer le génotype des reproducteurs et l'élimination des taureaux porteurs au stade le plus précoce des programmes.

Genetic defects in cattle

A. DUCOS (1), A. EGGEN (2), R. DARRE (1), D. BOICHARD (3)
(1) UMR INRA-ENVT Cytogénétique des Populations Animales, ENVT, 23, Chemin des Capelles, 31076 Toulouse cedex 3

SUMMARY – About 400 genetic defects have been reported to date in the bovine species. The book "Mendelian Inheritance in Cattle 2000" is currently the most exhaustive review in the field. A Mendelian inheritance, mainly autosomal recessive, has been postulated for most abnormalities. The incidence of genetic defects is usually low (a few p1000). However, every animal is heterozygous carrier, on average, of several recessive mutations. The massive and unbalanced use of some particular sires induces genetic bottlenecks which can result in an important and fast increase of the frequency of some particular defects. Vigil programmes aimed at detecting the emergence of such problems and managing efficiently the acute crises have been built up in several European countries. In France, the so-called "genetic defects observatory" project has been initiated by the INRA animal genetics Department and its professional partners. The principles of this project are described. Because most carriers are heterozygous and phenotypically normal, an efficient selection against a defect requires the development of a molecular test and the culling of carrier bulls at early stages of the breeding scheme.

INTRODUCTION

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'apparition est un premier critère important de classification des anomalies. La majorité d'entre-elles sont congénitales, c'est à dire détectables à la naissance. C'est le cas par exemple des anomalies récemment caractérisées en race Prim'Holstein (achondroplasie, ou veaux bulldog, " complex vertebral malformation ", ou CVM). D'autres se manifestent à des stades plus tardifs du développement, comme par exemple l'ataxie progressive en race charolaise (manifestation des premiers symptômes entre 6 mois et 3 ans). 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 du nombre de chromosomes). Les anomalies décrites dans l'espèce bovine varient également en fonction du degré de malformation des veaux ou des fœtus. Certaines anomalies sont strictement fonctionnelles (anomalies du métabolisme, comme la citrullinémie en race Holstein (Harper *et al,* 1986) ; anomalies hématologiques, comme la thrombopathie héréditaire du Simmental (Mapletoft *et al,* 2000) ; anomalies du système immunitaire comme le BLAD ou " Bovine Leucocyte Adhesion Deficiency " (Shuster *et al,* 1992)), tandis que d'autres se traduisent par des altérations morphologiques plus ou moins importantes (de la polydactylie, ou présence de doigts surnuméraires sur un ou plusieurs membres, anomalie relativement peu invalidante, aux monstres doubles). A cette très grande variabilité d'expression s'ajoute une importante variabilité des causes. D'une façon générale, 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 peut être constaté quand les altérations génétiques et/ou les agressions environnementales se situent au dessus d'un certain seuil, dépassant les capacités de compensation du fœtus (Rousseaux et Ribble, 1988). Certaines anomalies sont d'origine environnementale. C'est le cas notamment de syndromes particuliers dus à des carences ou intoxications alimentaires. Le palais fendu par exemple, anomalie historiquement considérée comme étant d'origine strictement héréditaire, peut aussi être causé par l'ingestion de lupin *(Lupinus formosus)* entre 40 et 70 jours de gestation (Rousseaux, 1994). Certains agents infectieux, virus notamment, peuvent également être à l'origine d'anomalies du développement. Un exemple bien connu est le virus de la BVD (Bovine Viral Diarrhea), à l'origine de nombreuses malformations chez les bovins. Ce point a été traité en détail par Oberst (1993).

De nombreuses anomalies affectant l'espèce bovine sont d'origine génétique. Huston en recensait près de 300 il y a 10 ans (Huston, 1993). D'autres (environ une centaine) ont été caractérisées depuis, mais la plupart restent probablement à découvrir. Certaines se traduisent par des symptômes comparables à ceux décrits pour des anomalies d'origine environnementale. L'arthrogrypose par exemple, malformation des membres la plus souvent décrite chez les bovins et caractérisée par des raideurs et/ou malformations articulaires multiples, est symptomatique de plusieurs anomalies génétiques (CVM en race Holstein (Agerholm *et al,* 2001) ; arthrogrypose et palais fendu en race Charolaise (Lauvergne, 1975), notamment). Ce syndrome est également susceptible de se manifester à la suite de lésions du système nerveux central, 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 (Rousseaux, 1994). D'autres altérations du génome (mutations) ne se manifestent phénotypiquement que dans certaines conditions environnementales particulières (interactions génotype x milieu). Ces deux éléments expliquent qu'il est parfois difficile de déterminer clairement l'origine d'une anomalie mise en évidence. Par ailleurs, les anomalies d'origine génétique sont globalement rares, donc difficiles à détecter. Cependant, du fait de la diminution continue de la taille génétique des populations sélectionnées, des pressions de sélection appliquées et de la diffusion extrêmement importante de certains reproducteurs par la voie de l'insémination artificielle, l'incidence d'anomalies particulières peut, à certaines périodes, s'accroître très rapidement. 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. La présentation des fondements, des principes de fonctionnement et des résultats à attendre de tels programmes est l'objectif principal de cet article. Plus précisément, nous évoquerons dans une première partie quelques éléments de génétique formelle et des populations, permettant de comprendre les mécanismes de transmission héréditaire et de diffusion des anomalies au sein des populations. Dans une seconde partie nous présenterons un état des lieux des connaissances concernant les anomalies d'origine génétique dans l'espèce bovine, ainsi que les principales sources d'informations facilement accessibles dans ce domaine. Nous terminerons par la présentation de programmes de surveillance et de gestion des anomalies génétiques, en cours ou en construction (projet français d'observatoire des anomalies génétiques).

1. ELEMENTS DE GENETIQUE FORMELLE ET DES POPULATIONS

Certaines altérations du génome responsables d'anomalies du développement sont susceptibles de se transmettre de génération en génération. On les qualifie d'héréditaires. D'autres, n'affectant pas la lignée germinale ou induisant une impossibilité majeure pour les individus porteurs de se reproduire, ne se transmettent pas. Seules les anomalies héréditaires dues à des mutations de gènes particuliers seront considérées dans la suite de cet article. Le premier signe permettant de suspecter l'origine héréditaire d'une anomalie est l'excès de cas familiaux : fréquence accrue de cas au sein d'une même famille (descendants d'un même mâle, par exemple). D'autre part, une anomalie héréditaire se retrouvera plus fréquemment chez les apparentés au premier degré d'un individu atteint (frères, sœurs, descendants) que chez les apparentés du deuxième ou troisième degré. D'une façon plus générale, les anomalies d'origine héréditaire concernent préférentiellement les animaux de race pure par rapport aux animaux croisés. Leur incidence au sein d'une population s'accroît quand la consanguinité augmente. Si l'excès de cas familiaux est un signe militant 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). Ce point sera développé au chapitre 2. Dans la majorité des situations, la confirmation d'une hypothèse héréditaire passe par l'analyse de la transmission du caractère (de l'anomalie) dans les familles concernées (étude de pedigrees). 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 peuvent varier d'une anomalie à l'autre. Les modes de transmission les plus classiquement observés jusqu'à présent sont Mendéliens. La majorité des anomalies d'origine héréditaire dans l'espèce bovine ont un déterminisme autosomal récessif (60%) ou dominant (20%) (Huston, 1993). Le déterminisme est dit récessif si la mutation ne s'exprime qu'à l'état homo-

zygote. Autrement dit, un individu n'est affecté que s'il l'a reçue en deux exemplaires, l'un de son père et l'autre de sa mère. Au sein d'une population supposée non consanguine, si la fréquence du gène délétère est notée p, les individus atteints sont toujours beaucoup moins nombreux (incidence = p^2) que les individus porteurs (incidence = 2p(1-p)). Avec ce type de déterminisme, l'anomalie peut se répandre assez largement avant que le premier cas n'apparaisse et que les porteurs ne soient identifiés. Les cas d'hérédité liée à l'X, très classiques chez l'homme, n'ont été rapportés qu'à de rares reprises dans l'espèce bovine. D'autres mécanismes plus complexes, à l'origine d'exceptions (apparentes ou réelles) aux lois de Mendel, ont également été décrits, rendant l'analyse des pedigrees plus délicate que dans les situations simples évoquées plus haut. Il s'agit notamment des néomutations, de la pénétrance incomplète (polydactylie en race Normande (Lauvergne, 1962)), de l'hétérogénéité génétique (asthénie cutanée chez les ovins et les bovins (Fontaine et Olivry, 1996)), de l'empreinte génomique parentale (hypertrophie musculaire " callypige " chez les ovins (Georges et Cockett, 1996)), ou de l'hérédité polygénique (syndrome " rat-tail " (Schalles et Cundiff, 1999), problèmes locomoteurs (Boelling *et al,* 2001)).

Les hypothèses formulées suite à l'examen des pedigrees peuvent être testées statistiquement par analyse de ségrégation. D'une façon générale, plus l'échantillon est de taille importante et plus les observations familiales retenues sont informatives sur la ségrégation de la maladie (proviennent de couples parentaux susceptibles de produire des descendants atteints et non-atteints), plus il sera aisé de discriminer les différentes hypothèses (Feingold et Martinez, 1998). 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 pathologie due à un gène récessif, par exemple, les couples de reproducteurs ayant au moins un descendant atteint seront considérés. Les couples porteurs sains n'ayant pas de descendants atteints ont un risque important d'être exclus de l'analyse. Cette situation aboutit éventuellement à une surestimation du nombre de descendants atteints dans l'échantillon étudié (l'incidence de la maladie apparaît supérieure aux 25% théoriquement attendus). La qualité du diagnostic clinique est également déterminante. Toute erreur conduisant à considérer qu'un individu est atteint par une pathologie d'intérêt alors qu'en réalité il en déclare une autre (d'étiologie différente), contribue à diminuer la puissance de l'analyse.

Les anomalies d'origine héréditaire sont dues principalement à des mutations se produisant au niveau de 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 (10^{-4} à 10^{-8}). Ces valeurs contribuent à expliquer le fait que tout individu normalement constitué soit porteur hétérozygote, en espérance (sur les 40000 gènes constituant son génome), de quelques mutations récessives (de l'ordre de 4 ou 5, selon des estimations réalisées chez l'homme (Vogel et Motulski, 1996)). L'utilisation d'un individu comme reproducteur contribue à diffuser les mutations qu'il porte, ce qui peut se traduire, par exemple si cet individu a un nombre de descendants très supérieur aux autres, comme c'est le cas avec certains taureaux d'IA, par une augmentation de leur fréquence au sein d'une population. L'incidence (Inc) d'une anomalie due à un gène récessif quelconque est fonction de la fréquence du gène (p) et du taux de consanguinité moyen (F) dans la population : Inc = p^2 + Fp(1-p). Cette expression, valable quelque soit la zone du génome considérée, montre que la consanguinité, bien qu'elle ne soit pas à l'origine des mutations, augmente la probabilité d'expression de toutes les anomalies dues à des gènes récessifs (la consanguinité fait " ressortir les anomalies "). Pour les races bovines laitières, l'évolution de la consanguinité moyenne est relativement importante, de l'ordre de +1% par génération (Boichard *et al,* 1996). Ces valeurs correspondent à des effectifs génétiques réalisés de l'ordre de 50, de sorte que les races laitières sont des populations génétiquement petites. Cette consanguinité est le résultat d'une réduction importante de la base génétique des populations 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, se traduisant par d'importants goulots d'étranglement (Moureaux *et al,* 2001). Cette réduction de la base génétique des populations est un phénomène général qui affecte également les autres pays. Actuellement, 10 à 20 ancêtres seulement expliquent 50% des gènes de chaque race bovine et un seul animal peut à lui seul en expliquer jusqu'à 10%. Dans de telles conditions, il devient difficile d'éviter les accouplements consanguins et la fréquence d'apparition des anomalies ne peut qu'augmenter. Des taureaux Prim'Holstein comme Osborndale Ivanhoe ou Bell ont eu de très nombreux descendants, dont de nombreux pères à taureaux. Chacun a constitué un goulot d'étranglement important. Or, il s'est avéré que ces individus étaient porteurs de mutations récessives à l'origine d'anomalies létales (BLAD et CVM, respectivement). Au début des années 90, de très nombreux accouplements entre mâles et femelles issus (avec un nombre de générations variables) d'Osborndale Ivanhoe ont été réalisés. La fréquence d'individus homozygotes pour la mutation BLAD a par conséquent augmenté de façon très importante, jusqu'à des niveaux relativement élevés (1 veau atteint / 200 veaux Prim'Holstein nés aux USA), difficilement acceptables. Seul le développement d'un test de diagnostic moléculaire, autorisant la détection des individus porteurs sains, et une politique volontariste d'éradication dans les programmes de sélection ont permis un règlement rapide du problème. En effet, tous les taureaux mis en testage depuis 1992 sont non porteurs. Des histoires comparables se sont répétées quelques années après pour l'achondroplasie et le CVM. Même si la malchance peut être invoquée, il est clair que 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 structures génétiques comparables.

2. ANOMALIES HEREDITAIRES DANS L'ESPECE BOVINE : SYNTHESE BIBLIOGRAPHIQUE ET PRINCIPALES RESSOURCES DOCUMENTAIRES

Les anomalies d'origine génétique dans l'espèce bovine sont étudiées depuis plus d'un siècle. Un nombre important de cas ont fait l'objet de publications dès le début du 20ème siècle. Certains chercheurs se sont très tôt attachés à synthétiser l'information scientifique concernant ces anomalies. A l'initiative de certains d'entre eux, dont J.J. Lauvergne en France, le comité COGNOSAG (committee on genetic nomenclature of sheep and goats) a vu le jour en 1984. A l'issue du 4ème 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 l'an 2000, par l'édition d'un ouvrage de référence intitulé MIC 2000 " Mendelian Inheritance in Cattle " (Millar *et al,* 2000). Cet ouvrage constitue à ce jour la plus importante source documentaire concernant 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 concernant 400 phénotypes ou anomalies (loci) potentiellement distinctes. Pour chacune d'entre elles, une synthèse des connaissances concernant les aspects cliniques, les mécanismes de la transmission héréditaire (éventuellement les bases moléculaires de l'anomalie) et les races concernées est proposée. La liste des références biblogra-

phiques relatives à chaque anomalie est fournie. Si une anomalie bovine semble équivalente à une pathologie décrite chez l'homme, le numéro MIM (Mendelian Inheritance in Man, voir plus loin) est indiqué. Une synthèse des informations figurant dans cet ouvrage figure au tableau 1.

Tableau 1
Anomalies génétiques dans l'espèce bovine : classification des mutations putatives par système anatomique principalement concerné et par type de déterminisme génétique

	Déterminisme génétique						
	autosomal *			lié à l'X	polygénique	inconnu ou incertain	Total
Anomalies	réc.	dom.	inc.				
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 (y compris tendons et ligaments)	15	-	1	-	1	5	*22*
Anomalies du tractus uro-génital	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

Une autre source documentaire importante est la base de donnée OMIA (Online Mendelian Inheritance in Animals). On y accède par l'URL : http://www.angis.su.oz.au/Databases/BIRX/omia/ . A la différence de MIC, cette base de données concerne l'ensemble des espèces animales. Au 15/04/2002, on dénombrait 343 entrées pour l'espèce bovine. Pour la quasi totalité des anomalies considérées, les seules informations figurant dans la base sont des références bibliographiques, classées par année. Comme dans MIC, la correspondance avec des pathologies humaines est indiquée. La base de données OMIA permet également d'accéder directement, pour chaque espèce, à une liste des phénotypes pour lesquels l'origine moléculaire est connue (19 entrées pour l'espèce bovine, au 6/09/2000).

D'autres informations, dont les descriptions cliniques des principaux syndromes mis en évidence dans les espèces animales d'élevage, peuvent être trouvées dans l'ouvrage de Szabo (1988) ou dans le numéro spécial (1993, vol. 9) de la revue vétérinaire " The Veterinary Clinics of North-America - Food Animal Practice " intitulé " Congenital abnormalities ".

Comme cela a été évoqué plus haut, un certain nombre d'anomalies décrites dans l'espèce bovine ont une équivalence chez l'homme. Dans la majorité des cas, les connaissances accumulées, concernant notamment les mécanismes d'apparition (bases moléculaires, mécanismes physiopathologiques impliqués...), sont bien plus importantes chez l'homme que chez les animaux. Par conséquent, quand on se trouve confronté à une anomalie chez les bovins, particulièrement si elle semble nouvelle, la recherche de l'homologue humaine peut être intéressante. Tous les caractères pour lesquels une origine héréditaire a été envisagée ou démontrée chez l'homme sont considérés dans la base OMIM (Hamosh et al, 2000), accessible sur internet via l'URL : http://www.ncbi.nlm.nih.gov/. Cette base de données compte 13 493 entrées (statistique au 09/04/02), dont 10013 représentent des phénotypes (loci) uniques (cause génétique unique). Parmi ceux-ci, 1994 correspondent à des maladies héréditaires connues, dont les deux-tiers (1298) ont une base moléculaire caractérisée. Les informations figurant dans cette base de données (et celles qui lui sont liées, dont les banques de séquences), notamment celles concernant les gènes impliqués et la nature moléculaire des mutations, permettent dans certains cas d'accélérer considérablement l'identification des mutations causales dans l'espèce bovine, et le développement de tests de diagnostic. C'est ce qui s'est passé pour le BLAD, ou pour le syndrome dit de " Chediak-Higashi " mis en évidence dès 1982 dans la race " Japanese Black " (N° MIC = 2100 ; N° OMIA = 000185). Cette maladie, qui se traduit notamment par une tendance accrue aux saignements et un déficit immunitaire, a des homologues dans plusieurs espèces, dont la souris et l'homme (N° OMIM 214500). Dans ces deux espèces, des mutations du gène LYST ont été identifiées dès 1996 et leur implication dans le syndrome a été démontrée. Ces informations ont conduit une équipe de scientifiques japonais à rechercher des mutations dans le gène LYST bovin (89,6% d'homologie de séquence avec le gène humain). Ces recherches ont rapidement permis d'identifier une mutation ponctuelle (transition A à G) responsable du syndrome et spécifique à la race " Japanese Black " (Kunieda *et al,* 1999).

3. CONTROLE ET GESTION DES ANOMALIES HEREDITAIRES AU SEIN DES POPULATIONS SELECTIONNEES

3.1. PROGRAMMES DE SURVEILLANCE

La prévalence globale des anomalies héréditaires au sein les populations bovines parait, dans des conditions normales, relativement faible (de l'ordre de quelques p1000 selon Huston, 1993). Ces valeurs sont toutefois théoriques dans la mesure où aucune estimation précise n'a jusqu'à présent été publiée. Leur coût économique, dans ces conditions, semble limité. Ce coût devient plus important (mais reste difficile à quantifier) lorsqu'une anomalie particulière, pour des raisons évoquées plus haut, voit sa fréquence augmenter jusqu'à des valeurs pouvant atteindre de un à quelques p100. A ce coût direct s'ajoute un coût indirect lié à une dégradation potentielle d'image. Les préoccupations relevant du " bien-être animal ", au sens large, occupent en effet une place de plus en plus importante dans le domaine de l'élevage. L'émergence d'anomalies se traduisant

par une mortalité accrue des veaux, accompagnée le plus souvent de graves malformations, devient dans ce contexte de moins en moins " acceptable ". Pour ces raisons, la mise en place de programmes de surveillance paraît indispensable. L'objectif de ces programmes n'est clairement pas d'empêcher l'apparition de toute anomalie génétique (un tel objectif serait bien entendu impossible à atteindre), mais d'anticiper l'émergence de problèmes potentiellement importants, et de se mettre en situation favorable pour les enrayer. De tels programmes de surveillance ont été mis en place, avec ces objectifs, dans plusieurs pays européens. C'est le cas, entre autres, des Pays-Bas (Wouda *et al,* 2000) 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, Agerholm *et al,* 1993) est l'un des plus structurés fonctionnant actuellement. Son efficacité a été démontrée, notamment lors de la mise en évidence des premiers cas de CVM dès octobre 1999 (Agerholm *et al,* 2001). La précocité de ces détections a permis aux généticiens danois, et à leurs partenaires, de prendre une avance significative pour la localisation du locus CVM et le développement de tests de diagnostic (dépôt de brevets). Cette anomalie ayant une diffusion mondiale (Duncan *et al,* 2001 ; Revell, 2001 ; c'était déjà le cas du BLAD, et, compte tenu de la structure particulière de la population Holstein, ce pourrait être aussi le cas d'anomalies à venir), les enjeux financiers liés à ces brevets sont considérables. En France, un projet assez comparable (observatoire des anomalies génétiques) a été initié en 2002 par le département de génétique animale de l'INRA et ses partenaires professionnels. La composante " surveillance " de ce projet comprend notamment les actions suivantes :

1) Veille documentaire active, à la fois scientifique et technique. L'information concernant les tares portées et diffusées par certains taureaux, même français, est à plusieurs reprises venue de l'étranger (CVM, bulldog, BLAD). Cette première étape est donc cruciale.

2) Utilisation des informations et des applications existantes (indexations nationales). L'INRA procédera, à partir de juin 2002, à des indexations expérimentales " fertilité " et " mortinatalité " des couples " pères + grand-pères maternels ". La mise en évidence d'index " P+GPM " dégradés pour la mortinatalité pourrait révéler l'émergence d'anomalies dues à des gènes récessifs létaux : 1/8ème (12,5%) des veaux issus d'un père et d'un grand-père maternel tous deux porteurs d'une mutation récessive sont en effet (en espérance) homozygotes. Si les gestations sont conduites à terme et que la mort des veaux a lieu en période périnatale (48h suivant la naissance), on s'attend à observer une baisse relative de survie de 12,5% chez les descendants du couple P+GPM. Si la mortalité est précoce en cours de gestation, elle peut être détectée par une analyse similaire de la 'fertilité' au sens large.

3) Déclaration et description systématique des anomalies constatées dans les élevages. Une fiche recto-verso de description des anomalies congénitales a récemment été développée. Elle est destinée aux éleveurs principalement, mais aussi aux inséminateurs, contrôleurs laitiers, et vétérinaires. Relativement simple, elle 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 seront centralisées, au plan national, au niveau de l'UMR INRA-ENVT. Un test à grande échelle de ce nouvel outil est en cours (campagne de vêlage 2002-2003).

Ces actions de surveillance se traduiront par l'émission " d'alertes " lors de la détection d'anomalies émergentes. Elles devraient être suivies d'une analyse approfondie des premiers cas. Ces analyses pourraient permettre de confirmer (ou d'exclure) l'origine génétique des anomalies (éventuellement de préciser leur déterminisme génétique) et d'apporter les éléments d'un diagnostic différentiel, base d'une étude à plus grande échelle. Ces étapes pourraient être prises en charge, en France, par les ENV, les laboratoires départementaux vétérinaires, et un réseau de praticiens référents (en cours de constitution).

3.2. PROGRAMMES DE GESTION DES ANOMALIES DECLAREES

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

La gestion efficace d'une anomalie nécessite de connaître, avec la meilleure précision possible, le génotype des individus génétiquement importants (taureaux d'IA particulièrement). Pour cela, une première approche possible est le contrôle de descendance. Considérons 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 l'accouplant avec des conjointes de génotype connu, aa par exemple. Si le génotype vrai du reproducteur est Aa, on attend un quart de descendants aa affectés, tandis que s'il est AA, on n'en attend aucun. On conclura que le reproducteur est 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%. Ce dispositif est généralement limité par la disponibilité de conjointes 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 0 et 1/8, respectivement, et le raisonnement précédent est facilement adapté. Cependant, ces approches sont globalement coûteuses et longues, et par conséquent, sauf cas particuliers, peu adaptées aux exigences actuelles des professionnels de l'élevage.

Une alternative, rendue possible par le développement très important des outils de la génétique moléculaire depuis 10 ans (cartographie des génomes), consiste à développer des tests de diagnostic moléculaire. Ces tests permettent de déterminer le génotype d'individus par analyse directe de leur ADN. On distingue, schématiquement, deux principaux types de tests moléculaires : les test directs, qui permettent la mise en évidence de la (ou des) mutation(s) causale(s) directement, et 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. Les premiers, simples, pouvant être utilisés pour des individus " isolés " (sans information familiale) sont bien entendu les plus satisfaisants et efficaces. Mais ils sont aussi beaucoup plus difficiles et longs à développer. Ce type de test direct existe aujourd'hui, pour le BLAD et le CVM notamment. En l'absence de gène candidat évident, tout programme de recherche d'un gène morbide commence par une localisation primaire du locus d'intérêt sur la carte génétique. Cette localisation primaire (" genome scan " pour les anglo-saxons) se fait en analysant la transmission d'un panel de marqueurs de la carte couvrant tout le génome dans un certain nombre de familles dites " informatives ". Une famille informative est constituée au minimum par un individu hétérozygote au locus morbide et au(x) marqueur(s), et des descendants affectés qui doivent être les plus nombreux possibles. L'information peut être enrichie si l'on dispose aussi des parents de cet individu, de ses conjoint(e)s, et de descendants non affectés. Pour les marqueurs non liés à l'anomalie, les allèles se transmettent aux descendants affectés de façon aléatoire, tandis que pour le ou les quelques marqueurs liés, les descendants reçoivent en majorité toujours le même allèle marqueur parental, celui qui est 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 (1 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 sur la figure 1. Les familles informatives ayant été identifiées, les prélèvements de sang ayant été 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 un certain nombre d'actions importantes (élimination de taureaux vraisemblablement porteurs de la mutation délétère des séries de testage ...) présente néanmoins plusieurs inconvénients. Il est tout d'abord plus coûteux qu'un test direct car il nécessite de réaliser un nombre de typages plus important (il est généralement nécessaire de typer plusieurs marqueurs, chez l'individu et ses parents, pour prédire le génotype au locus morbide). Par ailleurs, sauf dans les situations rares de déséquilibre de liaison global et prouvé pour la population (mutation unique et récente, marqueurs très proches), un test sur marqueurs n'est valable que dans la famille du fondateur dans laquelle il a été développé. Enfin, 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, du fait de l'accumulation des recombinaisons mais aussi des pertes d'information. Les programmes de recherche sont donc poursuivis dans l'objectif d'identifier, à terme, 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 (voir par exemple Eggen, 2000) et ne seront pas détaillées ici. Il convient cependant d'insister sur l'apport majeur, à ce niveau, 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. Une condition essentielle est la possibilité de comparer les phénotypes entre espèces, ce qui souligne le besoin d'une description clinique des anomalies aussi précise et spécifique que possible. Signalons aussi que cette étape de recherche de la mutation causale est généralement difficile et longue (plusieurs années) et n'aboutit pas systématiquement.

La gestion des anomalies à l'aide des outils évoqués plus haut doit se faire au cas par cas. Le déterminisme génétique, la gravité et le niveau de diffusion de l'anomalie (du gène délétère) pouvant être variables d'une anomalie à l'autre, les mesures prises doivent l'être également. Dans la majorité des cas, l'élimination systématique des tous les animaux porteurs sains, extrêmement coûteuse, tant en termes économiques que génétiques, ne se justifie pas. Poussé à l'extrême, ce raisonnement reviendrait à éliminer tout le monde, puisque tout individu est statistiquement porteur de plusieurs anomalies, identifiées ou non. Concernant les reproducteurs déjà testés (et pour lesquels des investissements très lourds ont déjà été engagés), cette décision d'élimination ou de diffusion doit être prise sur la base d'un index de valeur globale, où l'anomalie est pondérée par son poids économique estimé aussi objectivement que possible, prenant en compte la fréquence de l'anomalie dans la population. 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/informer les utilisateurs de génétique de la façon la plus objective possible, notamment en matière de diagnostic (quand une anomalie est " déclarée ", on peut avoir tendance à lui attribuer plus de cas de mortinatalité qu'elle n'en cause en réalité ...), de mécanismes de la transmission héréditaire et de conséquences économiques. Certains taureaux de service porteurs de l'anomalie peuvent continuer leur production de semence si parallèlement, au niveau de chaque élevage, les accouplements à risque (père et grand-père maternel porteurs) peuvent être évités. Par contre, lorsqu'une anomalie est identifiée, cette découverte est souvent tardive et sa fréquence dans la population a généralement fortement augmenté au cours des 5 dernières années, de sorte qu'une politique d'éradication est généralement nécessaire. Elle passe par la réforme des jeunes taureaux porteurs avant testage en vue de proposer des mâles exclusivement non porteurs à la génération suivante, quand la fréquence du gène délétère dans la population femelle est souvent maximale. De ce point de vue, l'insémination artificielle, qui constitue un facteur de risque dans la diffusion, est aussi l'outil de choix pour l'éradication. On mesure là tout l'intérêt du 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.

CONCLUSION

La répétition de crises relativement aiguës sur une période assez courte et récente a fait des anomalies génétiques une préoccupation importante du secteur professionnel de l'élevage. L'un des objectifs de cet article était d'apporter quelques informations objectives concernant notamment l'origine, les effets, la diffusion et les moyens de contrôle des anomalies au sein des populations, permettant d'aborder sereinement la construction d'un dispositif national de surveillance. Dans cette optique, quelques éléments méritent d'être rappelés en conclusion. Le premier est que l'on ne pourra jamais éviter totalement l'apparition d'anomalies (de " tares "). Le reproducteur " zéro défaut " n'existe pas. Toute utilisation d'un reproducteur induit par conséquent la diffusion d'anomalies génétiques. Ceci 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, notamment), ce qui revient à exploiter les ressources génétiques de façon plus équilibrée : utilisation effective de tous les taureaux agréés, limitation du nombre de fils par père à taureau (10 à 25% maximum d'une série de testage pour un père, selon les races (Moureaux *et al,* 2001)). L'augmentation du poids des caractères fonctionnels dans les objectifs de sélection (Colleau et Regaldo, 2001), le développement de l'évaluation assistée par marqueurs (Boichard *et al,* 2002), et l'application de nouvelles règles de gestion génétique (visant à défavoriser dans les plans de sélection les reproducteurs en fonction de la consanguinité qu'ils engendrent) sont des mesures qui vont dans le sens d'une meilleure gestion de la variabilité génétique des populations, et devraient se traduire par une diminution de la pression des anomalies génétiques. Les programmes de sélection s'inscrivant dans un contexte de concurrence internationale très forte resteront néanmoins extrêmement intensifs, ce qui justifie la construction d'un programme national complémentaire d'épidémiosurveillance. Les grandes lignes de ce programme, en cours de construction, ont été présentées plus haut. Son efficacité dépendra 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.

Agerholm, J.S., Basse, A., Christensen, K. 1993. Acta Vet. Scand., 34, 245-253

Agerholm, J.S., Bendixen, C., Andersen, O., Arnbjerg, J. 2001. J. Vet. Diagn. Invest., 13, 283-289

Boelling, D., Madsen, P., Jensen, J. 2001. Acta Agric. Scand., Sect. A, Animal Sci., 51, 114-121

Boichard, D., Maignel, L., Verrier, E. 1996. INRA Prod. Anim., 9, 323-335

Boichard, D., Fritz, S., Rossignol, M.N., Boscher, M., Malafosse, A., Colleau, J.J. 2002. In : Proc. 7th World Congress on Genetics Applied to Livestock Production (communication 22-03)

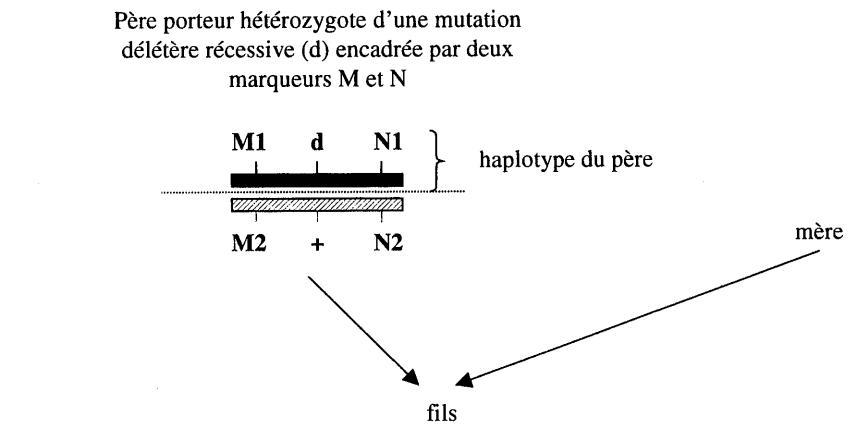
Colleau, J.J., Regaldo, D. 2001. Rencontres Recherches Ruminants, 8, 329-332

Duncan, R.B., Carrig, C.B.Jr, Agerholm, J.S., Bendixen, C. 2001. J. Vet. Diagn. Invest., 13, 333-336

Eggen, A. 2000. INRA Prod. Anim., hors série " Génétique Moléculaire ", pp. 133-136

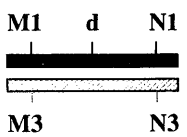
Feingold, J., Martinez, M. 1998. In: Principes de génétique humaine. Feingold, Fellous, Solignac, eds. Hermann, Paris. pp. 69-104
Fontaine, J., Olivry, T. 1996. Point Vét., 28, 549-552
Georges, M., Cockett, N. 1996. Reprod. Nutr. Dev., 36, 651-657
Hamosh, A., Scott, A.F., Amberger, J., Valle, D., McKusick, V.A. 2000. Hum. Mutat., 15, 57-61
Harper, P.A.W., Healy, P.J., Dennis, J.A., O'Brien, J.J., Rayward, D.H. 1986. Aust. Vet. J., 63, 378-379
Huston, K. 1993. Vet. Clinics of North America - Food Animal Practice, 9, 1-10
Kunieda, T., Nakagiri, M., Takami, M., Ide, H., Ogawa, H. 1999. Mammalian Genome, 10, 1146-1149
Lauvergne, J.J. 1962. Ann. Zootech., 11, 151-156
Lauvergne, J.J. 1975. Ann. Génét. Sél. Anim., 7, 321-330
Mapletoft, R.J., Schmutz, S.M., Searcy, G.P. 2000. Can. Vet. J., 41, 791-793
Millar, P., Lauvergne, J.J., Dolling, C. 2000. Mendelian Inheritance in Cattle. EAAP publication N° 101. Wageningen Pers, Wageningen. 590 p.
Moureaux, S., Boichard, D., Verrier, E. 2001. Elevage et Insémination, 301, 10-21
Oberst, R.D. 1993. Vet. Clinics of North America - Food Animal Practice, 9, 23-32
Revell, S. 2001. Vet. Rec., 149, 659-660
Rousseaux, C.G., Ribble, C. S. 1988. Can. Vet. J., 29, 30-40
Rousseaux, C.G. 1994. Vet. Clinics of North America - Food Animal Practice,10, 35-51
Schalles, R.R., Cundiff, L.V. 1999. J. Anim. Sci., 77, 1144-1147
Shuster, D.A., Kehrli M.E., Ackermann M.R., Gilbert R.O. 1992. Proc Natl Acad Sci USA, 89, 9225-9229
Szabo, K.T. 1988. Congenital malformations in laboratory and farm animals. Academic Press, Inc., London. 313 p.
Wouda, W., Visser, I.J.R., Borst, G.H.A. 2000. Vet. Rec., 147, 162.

Figure 1
Utilisation d'un test ADN indirect (sur marqueurs) : principes



1er cas de figure

Le génotype du fils est M1/M3, N1/N3



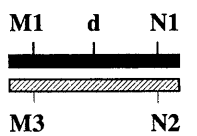
Les allèles M3 et N3 ont forcément été transmis par la mère. Le père a donc nécessairement transmis les allèles M1 et N1, donc d (sauf s'il y a eu double recombinaison, événement dont la probabilité est très faible si les marqueurs sont proches)

Le fils est porteur de la mutation
Il n'est pas nécessaire de typer la mère

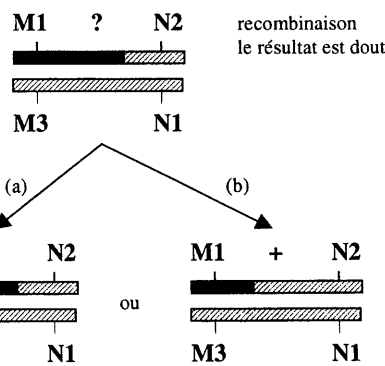
2ème cas de figure

Le génotype du fils est M1/M3, N1/N2

Deux cas de figure sont envisageables :

1) 

pas de recombinaison
le fils est porteur

2) 

recombinaison
le résultat est douteux

Pour trancher entre 1) et 2), il convient de déterminer le génotype de la mère (et/ou de quelques descendants)

Si, par exemple, la mère est M3/M3, N2/N3, elle a forcément transmis les allèles M3 et N2

Le père a donc transmis les allèles M1 et N1 : le fils est porteur