

La syndactylie en race Holstein : identification de marqueurs génétiques et caractérisation de gènes candidats. Vers une éradication de l'anomalie dans nos cheptels

Syndactyly in Holstein breed : identification of genetic markers and characterisation of candidate genes. Towards the eradication of mulefoot in cattle

A. DUCHESNE (1), M. GAUTIER (1), C. GROHS (1), F. LE PROVOST (1), I. HUE (2), Y. GALLARD (3), H. LARROQUE (4), A. DUCOS (5), A. EGGEN (1)

(1) INRA Laboratoire de Génétique biochimique et de Cytogénétique 78352 Jouy en Josas

(2) INRA Unité de Biologie du Développement et Reproduction

(3) INRA Domaine expérimental animal du Pin-au-Haras

(4) INRA Station de Génétique Quantitative et Appliquée

(5) UMR898 Cytogénétique des populations animales INRA-ENVT / Observatoire des anomalies génétiques

INTRODUCTION

La syndactylie - ou "mulefoot" - est une maladie à transmission autosomale et récessive qui affecte, entre autres, les bovins de race Holstein (Leipold, 1998). Elle se manifeste par une fusion des phalanges au niveau d'un à quatre membres (Grüneberg, 1965). Sont parfois associées une fusion des métacarpes et métatarses II et III, et/ou une réminiscence de polydactylie (Leipold, 1969). Les animaux malades sont également plus sensibles à l'hyperthermie (Leipold, 1974). La syndactylie semble aujourd'hui plus fréquente dans la descendance de certains taureaux d'insémination artificielle. L'objectif de cette étude est double : réaliser un test fiable de détection des individus porteurs de l'allèle défavorable, et comprendre les mécanismes génétiques et moléculaires de la maladie.

1. MATERIEL ET METHODES

Une zone impliquée dans la syndactylie a été cartographiée en position télomérique sur le chromosome 15 bovin (Charlier, 1996), comme le montre la figure 1. La carte physique du génome bovin et la production de 17 marqueurs (microsatellites et SNP ou Single Nucleotide Polymorphism) ont permis de réduire l'intervalle considéré à moins d'un mégabase. Le génotypage d'environ 200 fils de taureaux porteurs utilisés en France (Trent et Coolcat essentiellement) ainsi que de leurs mères a été réalisé. 8 animaux malades ont également été typés. Enfin, des foetus sains, porteurs et malades sont en cours de production au domaine du Pin, entre 35 et 65 jours après insémination. En effet, c'est à cette période du développement que la formation des membres se met en place.

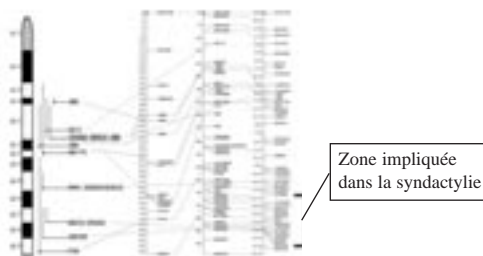


Figure 1 : Partie télomérique du chromosome bovin 15 et primo-localisation de la zone impliquée dans la syndactylie

2. RESULTATS ET DISCUSSION

2.1. LE TEST GENETIQUE ET L'ETUDE DE LA SYNDACTYLIE

Le génotypage des animaux malades nous a permis de déterminer l'haplotype porteur de la maladie ; cet haplotype

est présent à l'état homozygote chez tous les malades. A ce jour, 213 autres individus Holstein ont été génotypés dont 115 fils de Trent. Parmi ces 115 individus, 4 seraient malades, 57 porteurs, et 54 sains. Le phénotype "mulefoot" n'étant pas toujours visible à l'œil nu, il a été convenu de radiographier les membres des 4 animaux supposés malades du fait de leur génotype. Le premier taureau analysé ne présente aucune lésion osseuse ; l'hypothèse de pénétrance incomplète déjà mentionnée dans la bibliographie permettrait d'expliquer cette différence entre génotype et phénotype.

2.2. ETUDE D'UN GENE CANDIDAT

La cartographie comparée avec l'homme et la souris a permis de montrer qu'il existe 3 gènes dans la zone d'un mégabase impliquée dans la syndactylie, dont un candidat fonctionnel fort. Nos études se sont pour le moment focalisées sur ce candidat. Des comparaisons de séquence sont effectuées entre les animaux sains et malades au niveau du gène et du transcrit correspondant. Pour l'heure, elles ont permis de mettre en évidence la présence d'au moins 2 SNP intra-exoniques au niveau du gène. Des études sont en cours sur les régions régulatrices et sur les promoteurs de ce gène candidat.

CONCLUSION

Les études en cours doivent aider à évaluer la fréquence de l'allèle "mulefoot" dans la population Holstein, identifier les animaux porteurs (dans le but d'éviter la dissémination de l'allèle "malade" dans le cheptel Holstein) et permettre de vérifier si la même mutation est responsable des cas dans d'autres races bovines où l'anomalie a aussi été décrite. Du point de vue fondamental, ces études permettront également de mieux comprendre les particularités du développement des membres chez les bovins. Pour l'ensemble de ces questions, la collecte d'informations et d'échantillons sur des animaux atteints de syndactylie par l'observatoire des anomalies génétiques aura un impact majeur sur l'avancement des recherches en cours.

Charlier C., Farnir F. et al, 1996. Genome Research, 6(7), 580-589

Grüneberg H., Huston K., 1965. J Embryol Exp Morph, 19(2), 251-259

Leipold H.W., Adrian R.W. et al., 1969. J Dairy Science, 52(9), 1422-1431

Leipold H.W., Dennis S.M. et al, 1974. J Dairy Science, 57(11), 1401-1409

Leipold H.W., Schmidt G.L. et al, 1998. J Vet Diagn Invest, 10, 247-254