

Etude de l'anomalie génétique Blad chez les bovins Holstein

D. BOICHARD (1), J. A. COQUEREAU (2), Y. AMIGUES (3), P. LE MEZEC (4)

(1) INRA, Station de Génétique Quantitative et Appliquée, 78 352 JOUY-EN-JOSAS CEDEX

(2) Ouest génétique Elevage Reproduction, BP 80, 44 130 BLAIN

(3) INRA, LABOGENA, 78 352 JOUY-EN-JOSAS CEDEX

(4) Institut de l'Elevage, LA VRILLIÈRE, 41 190 SAINT-LUBIN

RÉSUMÉ – Une étude de 359 veaux Holstein issus de pères et grand-pères maternels hétérozygotes TL BL pour l'anomalie BLAD (TL=allèle normal, BL=allèle muté) a montré 1/ une transmission mendélienne du caractère (1/8 BL BL, 3/8 TL TL, 1/2 TL BL) suggérant l'absence de sélection prénatale différentielle sur ce locus, 2/ une sensibilité très forte des homozygotes BL BL aux infections banales (respiratoires, digestives, buccales, cutanées...) et une croissance très amoindrie, conduisant à une mortalité de 50 % à l'âge de deux mois et de 100 % avant un an, 3/ aucune différence entre les homozygotes normaux TL TL et les hétérozygotes jusqu'à l'âge de un an, confirmant le caractère récessif de l'anomalie. La fréquence de l'allèle BL, très faible jusqu'en 1987, a atteint 6 % chez les veaux nés en 1992 et devrait rester stable autour de 5 % jusqu'en 1997, avant de décroître progressivement grâce au programme d'éradication mis en place par les centres d'insémination artificielle.

A study of the BLAD genetic defect in Holstein cattle

D. BOICHARD (1), J. A. COQUEREAU (2), Y. AMIGUES (3), P. LE MEZEC (4)

Renc. Rech. Ruminants, 1994, **1**, 257 – 260

SUMMARY – A study of 359 Holstein calves born from heterozygous sires and maternal grand-sires for the BLAD defect (TL=normal allele, BL=defected allele) showed that 1/ inheritance at birth was mendelian (1/8 BL BL, 3/8 TL TL, 1/2 TL BL) and suggested the absence of differential prenatal selection; 2/ BL BL homozygous calves were very sensitive to common infections (respiratory, gastrointestinal and cutaneous infections, gingivitis), presented a low growth rate and a high mortality rate (50% and almost 100% before two months and one year of age, respectively); 3/ no difference appeared between normal TL TL homozygous and heterozygous animals until one year of age and confirmed that the defect is fully recessive. The BL gene frequency was estimated to be very low until 1987 and raised up to 6% in the population of calves born in 1992. This frequency is expected to remain stable around 5% until 1997 and to decrease gradually thereafter, due to the eradication programme undertaken by the AI industry.

INTRODUCTION

Le B.L.A.D., ou *bovine leukocyte adhesion deficiency*, est une anomalie génétique qui existe probablement depuis longtemps à l'état sporadique dans la population Holstein. La maladie est formellement découverte et décrite par HAGEMOSER et al (1983) sur une jeune génisse de race Holstein présentant un important retard de croissance et de multiples lésions cutanées. TAKAHASHI et al (1987), dans une étude portant sur sept veaux issus de la même famille et présentant tous les mêmes symptômes, émet l'hypothèse d'un déterminisme génétique.

Le gène en cause, identifié par KEHRLI et al (1990), code pour la glycoprotéine membranaire CD18 qui permet aux leucocytes de traverser les vaisseaux capillaires pour atteindre les zones d'inflammation. L'anomalie est caractérisée par une mutation ponctuelle identifiée par SHUSTER et al (1993). Sous sa forme mutée, la protéine CD18 n'est plus fonctionnelle (KEHRLI et al, 1990) et les leucocytes neutrophiles sont inactifs. L'animal se défend mal contre les infections bactériennes banales : il est sans cesse malade, présente un retard de croissance important, et finit par mourir au plus tard vers l'âge de 15 mois. Le symptôme le plus spécifique est l'augmentation spectaculaire et persistante du taux de neutrophiles. Les autres symptômes, décrits par GILBERT et al (1993) dans une étude de 14 cas, sont moins spécifiques et révèlent une très mauvaise défense de l'organisme (infections respiratoires, digestives, buccales, cutanées...) et un état chronique de sous-nutrition (perte d'appétit, croissance réduite, taux faibles de glucose, cholestérol, albumine, urée...).

Le gène BLAD présente deux allèles notés TL pour la forme normale et BL pour la forme mutée. Il existe donc trois génotypes BL BL, BL TL et TL TL. La connaissance fine du gène et de la mutation ponctuelle a permis à SHUSTER et al (1993) de proposer un test de détermination du génotype au niveau de l'ADN par «polymerase chain reaction» (PCR). Cette méthode permet de typer tout individu et de distinguer les trois génotypes.

L'origine de la mutation est située chez le taureau américain Osborndale Ivanhoe né en 1952, reconnu porteur, et auquel remontent les généalogies de tous les veaux malades observés à ce jour. L'extension récente de l'anomalie s'explique par la diffusion des gènes de ce taureau dans la population Holstein américaine (YOUNG et al, 1988) puis européenne.

Toutes les études réalisées à ce jour sont soit des études de cas présentant les symptômes du BLAD, soit des estimations de fréquence allélique dans la population, et ne permettent pas d'étudier l'expression du gène BLAD : y a-t-il sélection prénatale selon le génotype, le déterminisme génétique est-il totalement récessif comme cela est souvent supposé, tous les homozygotes BL BL présentent-ils les symptômes et développent-ils la maladie, et quelle est leur espérance de vie ? Cette étude essaie de répondre à ces différentes questions.

1. MATÉRIEL ET MÉTHODES

Avant que les taureaux d'insémination soient typés systématiquement, un nombre important d'accouplements à

risque a été réalisé en 1992 à l'OGER entre des filles de taureaux BL TL et des taureaux eux-mêmes BL TL. Ce matériel, créé involontairement, a servi d'échantillon à la présente étude, mise en place conjointement par l'OGER, l'INRA, l'Institut de l'Élevage et l'École Nationale Vétérinaire de Nantes pour déterminer l'effet des différents génotypes. Entre septembre 1992 et janvier 1993, 359 veaux Holstein issus de 8 pères et de 10 grand-pères maternels hétérozygotes BL TL ont fait l'objet d'un typage génétique et d'un suivi sanitaire pendant un an. Cette étude s'est déroulée dans 179 élevages, principalement de Loire-Atlantique, mais aussi du Maine-et-Loire et du Morbihan, en étroite collaboration avec les coopératives d'insémination artificielle (CEILA, CADEIA et CAMIA) qui ont assuré les prises de sang et l'interface avec les éleveurs.

Chaque veau femelle né à une date compatible avec la date d'insémination est intégré dans l'analyse. Pour compléter l'échantillon, 89 veaux mâles conservés pour l'élevage sont aussi considérés. Un échantillon de sang est prélevé le plus tôt possible après chaque naissance, éventuellement sur l'animal mort, et expédié au Laboratoire d'Analyses des Groupes Sanguins de l'INRA pour détermination du génotype à l'aide de la méthode PCR décrite par SHUSTER et al (1993). Les événements sanitaires sont consignés par l'éleveur pendant un an. L'éleveur n'a pas connaissance du génotype et s'engage à conserver l'animal dans la limite d'un an ou de 3 traitements sanitaires.

2. RÉSULTATS

2.1. FRÉQUENCES GÉNOTYPIQUES

En supposant que la grand-mère maternelle est de génotype TL TL, ce qui est tout à fait vraisemblable, la probabilité de chacun des génotypes BL BL, TL TL et BL TL est respectivement de 1/8, 3/8 et 1/2, si les hypothèses de transmission mendélienne sont respectées. Les fréquences observées des trois génotypes sont présentées au tableau 1 et ne sont pas significativement différentes des proportions mendéliennes attendues ($\chi^2=1,07$, NS). Il semble donc qu'aucune sélection différentielle selon le génotype ne s'applique avant la naissance.

tableau 1 : fréquence des différents génotypes

GÉNOTYPE	EFFECTIF	PROPORTION OBSERVÉE (%)	PROPORTION ATTENDUE (%)
BL BL	41	11,4	12,5
BL TL	188	52,5	50,0
TL TL	129	36,0	37,5

2.2. ÉVÈNEMENTS SANITAIRES

Les animaux homozygotes BL BL sont beaucoup plus souvent malades que les autres. Leurs conditions de naissance semblent légèrement plus difficiles (+0,1 point, $p=0,10$). Quatre vingt dix pour cent d'entre eux ont des problèmes sévères de santé avant 3 mois, contre 10 % pour les hétérozygotes BL TL et 14 % pour les homozygotes TL TL. Les premiers incidents apparaissent très rapidement, dès la pre-

mière semaine dans 25 % des cas, dans le premier mois dans 75 % des cas, et sont souvent mortels.

Les problèmes digestifs apparaissent en général le premier mois, les problèmes respiratoires tendent à apparaître les deuxième et troisième mois, tandis que le mauvais état général, la perte d'appétit et le retard de croissance sont plus ou moins permanents. Deux cas de coccidiose sont aussi mentionnés. Les problèmes buccaux sont plus tardifs, avec des gingivites, des ulcères et des déchaussements, voire des pertes de dents. Les animaux BL BL sont également plus sujets que les autres aux infections répétées : parmi les animaux encore vivants à 3 mois, 60 % ont subi des infections répétées, contre 3 et 1,5 % respectivement chez les animaux BL TL et TL TL. Chez ces derniers, les problèmes signalés sont beaucoup plus rares et plus ponctuels. Ils sont essentiellement d'ordre digestif, parfois respiratoire, et se manifestent surtout le premier mois.

2.3. SURVIE

Les courbes de survie sont présentées en figure 1. Les animaux BL BL présentent un taux de mortalité important dès les premières semaines et qui se maintient à un niveau élevé tout au long de l'expérience.

Les deux derniers animaux, en très mauvais état, ont été euthanasiés à l'âge d'un an. Il semble donc que les cas de survie à 15 mois rapportés dans la bibliographie soient des exceptions, surtout en conditions commerciales.

Les animaux de génotype BL TL et TL TL ont en revanche des taux de mortalité identiques et beaucoup plus faibles. Pratiquement toutes ces mortalités sont concentrées dans la première semaine. En conclusion, il n'apparaît pas de différence significative entre les génotypes hétérozygote BL TL et homozygote TL TL, au moins jusqu'à l'âge de un an.

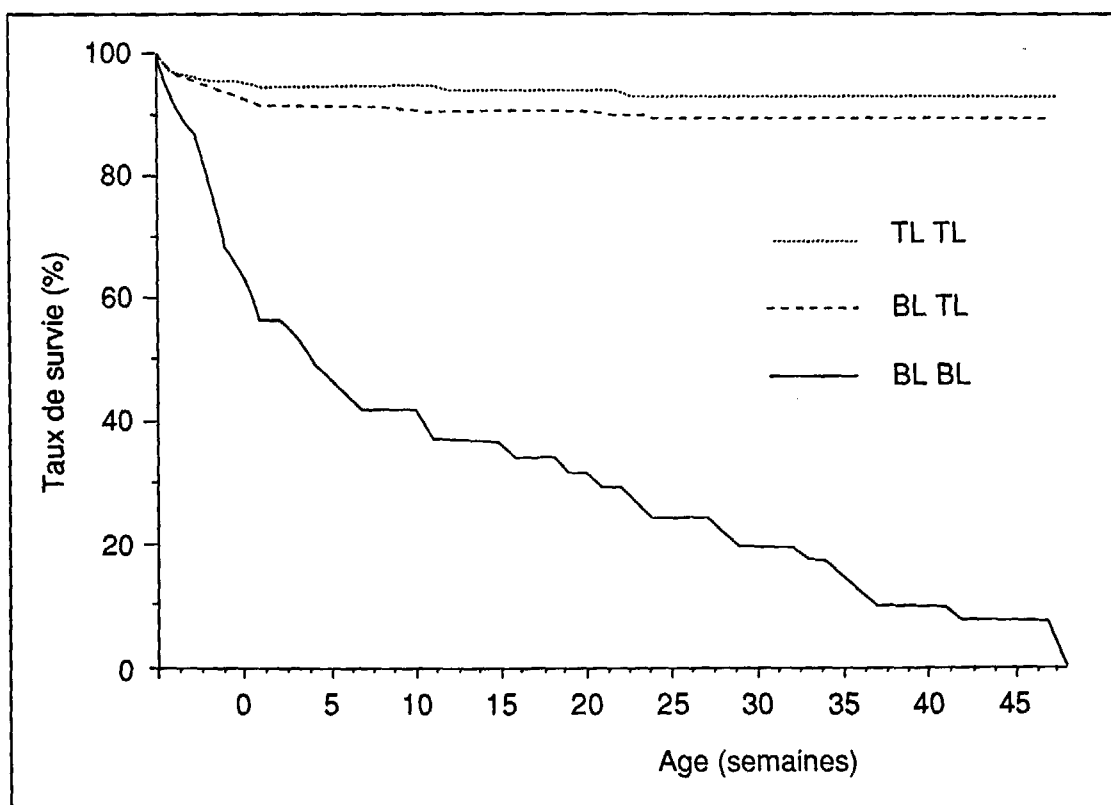
CONCLUSION

Le gène BLAD apparaît donc strictement récessif, les hétérozygotes ne pouvant pas être distingués phénotypiquement des homozygotes normaux. Chez les homozygotes BL BL, alors que le développement in utero semble normal, la mortalité est très forte dans les deux mois suivant la naissance et semble pratiquement totale avant l'âge de un an. Cette anomalie est donc très grave et nécessite un contrôle strict. Une politique volontariste d'éradication est en cours puisque tous les taureaux Holstein mis en testage sur descendance depuis 1992 sont non porteurs. Un bilan de la situation dans la population française a été dressé en fonction des statistiques d'insémination artificielle depuis 1980 et des génotypes des taureaux. L'anomalie, très rare avant 1987, a vu sa fréquence atteindre 6% chez les veaux nés en 1992 avant de se stabiliser autour de 5%. Elle ne diminuera sensiblement qu'à partir de 1997, quand tous les taureaux de service seront non porteurs. D'ici là, 0,2 à 0,3 % des veaux nés pourraient être atteints en cas d'accouplements non contrôlés. Compte tenu des conseils d'accouplements, cette proportion sera sans aucun doute inférieure.

REMERCIEMENTS

Les auteurs remercient A. Thebaut, P. Ede, J.L. Placais, J.L. Bouligand et Y. Fablet qui ont assuré le suivi permanent de l'expérience, P. Boulanger qui a fourni les bilans d'inséminations et les nombreux éleveurs ayant accepté de participer à cette étude.

Figure 1 :
Courbe de survie selon le génotype BLAD



RÉFÉRENCES

- R.O. GILBERT, W.C. REBHUN, C.A. KIM, M. E. KEHRLI JR, D.E. SHUSTER, M.R. ACKERMANN, 1993. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, 202, 445-449.
- W.A. HAGEMOSER, J.A. ROTH, J. LOFSTEDT, J.A. FAGERLAND, 1983. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, 183, 1093-1094.
- M.E. KEHRLI, F.C. SCHMALSTICG, D.C. ANDERSON, M.J. VAN DER MAATEN, B.J. HUGHES, M.R. ACKERMANN, C.L. WILHEMSEN, G.B. BROWN, M.G. STEVENS, C.A. WHETSTONE, 1990. *Am. J. Vet. Res.*, 51, 1826-1836.
- D.E. SHUSTER, M.E. KEHRLI JR., M.R. ACKERMANN, R.U. GILBERT, 1992. *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 89, 9225-9229.
- K. TAKAHASHI, K. MIYAGAWA, S. ABE, T. KUROSAWA, M. SONODA, T. NAKADE, H. NAGAHATA, H. NODA, Y. CHIHAYA, E. ISOGAI, 1987. *Jpn. J. Vet. Sci.*, 49, 733-736.
- C.W. YOUNG, R.R. BONCZEK, D.G. JOHNSON, 1988. *J. Dairy Sci.*, 71, 1656-1666.