HAL open science

L'Observatoire National des Anomalies Bovines, son action et ses résultats pour une aide efficace à la gestion des anomalies génétiques

Cécile Grohs, Amandine Duchesne, Sandrine Floriot, Marie-Christine Deloche, Didier Boichard, Alain Ducos, Coralie Danchin-Burge

To cite this version:

Cécile Grohs, Amandine Duchesne, Sandrine Floriot, Marie-Christine Deloche, Didier Boichard, et al.. L'Observatoire National des Anomalies Bovines, son action et ses résultats pour une aide efficace à la gestion des anomalies génétiques. INRA Productions Animales, 2016, 29 (5), pp.307-318. hal-01602238

HAL Id: hal-01602238

https://hal.science/hal-01602238v1

Submitted on 27 May 2020

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - NoDerivatives 4.0 International License

INRA Prod. Anim.,
2016, 29 (5), 307-318

L'Observatoire National des Anomalies Bovines, son action et ses résultats pour une aide efficace à la gestion des anomalies génétiques

C. GROHS[1], A. DUCHESNE[1], S. FLORIOT[1], M.-C., DELOCHE[1,4], D. BOICHARD[1], A. DUCOS[2], C. DANCHIN-BURGE[3]
[1] GABI, INRA, AgroParisTech, Université Paris-Saclay, 78350, Jouy-en-Josas, France
[2] GenPhySE, Université de Toulouse, INRA, INPT, ENVT, 31320, Castanet Tolosan, France
[3] Institut de l'Élevage, Maison Nationale des Eleveurs, 75595, Paris, France
[4] Allice, Maison Nationale des Eleveurs, 75595, Paris, France
Courriel : cecile.grohs@inra.fr

La maîtrise des anomalies génétiques repose d'abord sur leur détection dans les populations. L'Observatoire National des Anomalies Bovines (ONAB), mis en place en 2002, a pour objectif de centraliser les déclarations de cas d'anomalies et les échantillons biologiques correspondants, réaliser une veille scientifique, sensibiliser les acteurs, diffuser les résultats, et plus généralement coordonner les efforts en vue d'identifier les émergences. L'ONAB a été et reste la principale source d'information permettant de rechercher et d'identifier des causes génétiques des anomalies.

Avec 19,3 millions de têtes (dont environ 4 millions de vaches allaitantes et 3,7 millions de vaches laitières – Institut de l'Élevage 2016), le cheptel bovin français représente près de 23% du cheptel de l'Union Européenne et 2% du cheptel mondial. 100 000 exploitations agricoles possèdent des bovins. Dans un contexte de rentabilité assez faible de la production bovine, les anomalies constituent une source de coût que l'on souhaite réduire. Les anomalies sont responsables d'atteinte au bien-être des animaux tout en nuisant à l'image de l'élevage. Leur apparition est souvent un épisode mal vécu par l'éleveur. Dans le commerce de la génétique, ce sont des sources importantes de contentieux, souvent parce qu'elles sont à l'origine d'une forte dépréciation des reproducteurs porteurs, indépendamment de leurs qualités intrinsèques. Leur éradication est donc généralement souhaitée. Ceci est d'autant plus vrai quand le déterminisme génétique de l'anomalie est monogénique, ce qui laisse présumer que leur contre-sélection est généralement simple.

La sélection des bovins repose sur un système d'information très élaboré, rassemblant l'identification, la généalogie et les performances dans une base de données unique qui s'est régulièrement enrichie de nouveaux caractères phénotypiques. Toutefois, si elle contient les évènements de reproduction et de mortalité, elle est très pauvre pour les données de description d'anomalies génétiques. La gestion des anomalies a été longtemps ignorée. Depuis la mise en place en 2002 d'un outil de phénotypage, l'ONAB, elles ne sont plus ignorées, mais elles gardent toujours une place à part dans la gestion des populations.

1 / Naissance de l'Observatoire National des Anomalies Bovines

Les travaux sur les anomalies génétiques sont anciens. Il convient de citer notamment H.W. Leipold et K. Huston (Kansas State University) qui ont joué un rôle précurseur au niveau international, tandis qu'à l'INRA (Institut National de la Recherche Agronomique), J.J. Lauvergne a réalisé les premières études sur ce sujet, dans différentes espèces animales d'élevage. Force est de constater cependant que les actions en sélection restaient limitées et de faible efficacité, pour différentes raisons :

i) absence d'outil de génotypage, bien sûr, et donc grande difficulté pour déterminer le statut génétique (porteur ou non) ;

ii) information tardive quant à ce statut, ne permettant plus d'éliminer les reproducteurs élites issus d'un long et coûteux processus de sélection ;

iii) en amont, une difficulté certaine pour préciser le déterminisme génétique (le faible nombre de cas et l'hétérogénéité des populations faisaient conclure assez systématiquement à un déterminisme récessif, à tort ou à raison).

Mais la principale difficulté résidait avant tout dans l'absence de système de détection précoce des anomalies. On pouvait même observer dans de nombreux cas la volonté d'occulter une émergence. Pour le sélectionneur, une anomalie est souvent perçue comme source d'ennui potentiel, parfois de sentiment de honte, et ce d'autant qu'il n'existait guère de moyen efficace d'éradication.

Deux évènements successifs en race Holstein ont cependant contribué à une prise de conscience collective des anomalies chez les bovins. Dans les deux cas, l'information est venue de l'étranger et il est apparu que le système français était incapable de détecter ces émergences. Tout d'abord, en 1992, Shuster *et al* (1992) mettent en évidence l'anomalie BLAD (« *Bovine Leucocyte Adhesion Deficiency* ») : du fait d'une mutation

dans le gène IGTB2 codant pour la beta 2 intégrine (CD18), les leucocytes, privés d'intégrine, ne peuvent plus combattre les infections et les veaux homozygotes meurent rapidement d'infections banales. Lorsque l'information est arrivée des USA, 12% des taureaux d'insémination français étaient porteurs. La gestion de cette émergence a constitué un choc important pour les organisations gestionnaires de la race Holstein. Quelques années plus tard, en 2000, le scénario s'est répété avec l'anomalie CVM (« *Complex Vertebral Malformation* »). Dans ce cas, une équipe danoise (Agerholm *et al* 2001, Thomsen *et al* 2006) a montré qu'une mutation dans le gène SLC45A3 conduisait, entre autres, à de sévères malformations de la colonne vertébrale et de certaines articulations, et donc à des animaux non viables. Ces deux anomalies étaient spécialement fréquentes dans la population Holstein car portées et transmises par des grands fondateurs de la race.

Les races bovines sont des populations génétiquement petites (Leroy *et al* 2013), de l'ordre de quelques dizaines d'individus théoriques (fondateurs du pool génétique). Si un fondateur contribue pour x% au pool génétique de la race et s'il est porteur d'une anomalie récessive, il est responsable d'une augmentation de fréquence de l'anomalie de x/2 %. Cette mutation se propage discrètement dans la population jusqu'à l'apparition des premiers individus affectés. Les taureaux porteurs des mutations responsables du BLAD ou de CVM se trouvaient parmi l'élite de ce « *star system* », et ont largement diffusé leurs semences au niveau mondial.

Chacune de ces deux émergences sévères s'est transformée en crise qu'il a fallu résoudre dans l'urgence. À deux reprises au moins, des dispositifs d'observation ont été mis en place pour disposer en France de l'expertise, des connaissances et des échantillons nécessaires. Ainsi, en 1992-93, un observatoire d'environ 300 accouplements à risque pour le BLAD a été mis en place par l'OGER (Ouest Génétique Élevage Reproduction), entreprise de sélection aujourd'hui intégrée dans Évolution, permettant de montrer le déterminisme strictement récessif et la pénétrance élevée (50% de mortalité des homozygotes à l'âge de 1 mois, 80% à 6 mois) (Boichard *et al* 1994). En 2000, à nouveau, l'OGER a mis en place un système de remontée d'information pour l'anomalie « *Bulldog* » transmise par le taureau Holstein « *Igale Masc* », permettant de localiser le gène et proposer un premier test sur haplotype. Dans ces deux cas, le laboratoire de génétique de l'INRA, devenu l'UMR GABI (Génétique Animale et Biologie Intégrative) aujourd'hui, a été largement impliqué dans le recueil des cas et le développement d'un test génétique.

Dans ce contexte, il est apparu indispensable de mettre en place un programme de surveillance des anomalies (encore appelé « hérédo-surveillance » par l'Université de Liège, Sartelet *et al* 2013a). En Europe, c'est le Danemark qui a été précurseur avec la mise en place du « *Danish Bovine Genetic Disease Program* » dès 1989 (Agerholm *et al* 1993), avec des résultats remarquables. Pour la France, la réponse, initiée par le département de génétique animale de l'INRA, a été la création de l'Observatoire National des Anomalies Bovines (ONAB) en 2002. Il était essentiel de rassembler l'ensemble des partenaires intéressés et susceptibles d'observer et de faire remonter des cas, en particulier les inséminateurs, les agents de contrôle de performances et les vétérinaires. L'ONAB a donc regroupé les organismes et fédérations professionnels comme l'Institut de l'Élevage (institut technique pour l'élevage des ruminants), ALLICE (union de coopératives d'élevage et des entreprises de sélection), Races de France (fédération des associations d'éleveurs d'animaux de races), la Société Nationale des Groupements Techniques Vétérinaires (SNGTV) et France Conseil Élevage (fédération des organismes de contrôle de performance des animaux), sous l'égide du Ministère chargé de l'agriculture (Ducos *et al* 2003). L'objectif principal était d'anticiper l'émergence d'anomalies génétiques pour permettre aux acteurs des filières de les gérer le plus rapidement possible.

L'animation de l'ONAB a été initialement confiée au Laboratoire de Cytogénétique de l'École Vétérinaire de Toulouse, déjà en charge du diagnostic pour la translocation chromosomique 1/29 bovine. Elle a ensuite été assurée conjointement par l'unité GABI à Jouy en Josas et l'Institut de l'Élevage.

Un sujet récurrent est la motivation des déclarants potentiels. Tout d'abord, le tabou accompagnant classiquement le concept d'anomalie génétique, quoique toujours prégnant, a été progressivement levé. L'idée que tout individu est nécessairement porteur de plusieurs mutations, survenues aléatoirement et potentiellement délétères pour de futurs descendants, a fini par être assez largement admise, et a motivé l'utilisation de méthodes de contrôle moléculaires. Ensuite, pour que les organisations soient plus motivées à déclarer, il est essentiel qu'un retour soit organisé et, surtout, que des solutions soient proposées. Pour ce faire, l'ONAB a été à l'origine de projets de recherche débouchant, dans les cas les plus favorables, à des tests diagnostiques basés sur l'ADN permettant de déterminer le statut des reproducteurs. L'ONAB a donc travaillé dès le début en étroite collaboration avec le GIE LABOGENA (Groupement d'intérêt économique - Laboratoire de génétique Animale) créé en 1994 par l'INRA et ses partenaires qui a proposé ses services de génotypage pour les tests développés. Un autre point important a été de développer la communication et le retour d'information vers les déclarants.

2 / Fonctionnement de l'ONAB

L'ONAB est une structure informelle dont les règles de fonctionnement sont régies par une charte. Aux membres historiques de 2002 se sont ajoutés GDS France (fédération nationale des Groupements de Défense Sanitaire) et les 4 écoles nationales vétérinaires. Depuis 2014, des financements ont été obtenus pour soutenir le fonctionnement de l'observatoire : d'une part, FGE (France Génétique Élevage, l'interprofession nationale pour l'amélioration génétique des ruminants) apporte un soutien à l'ONAB dans le cadre de l'action innovante CARAB (CARactérisation des Anomalies génétiques Bovines) ; d'autre part, le projet de recherche BOVANO (Identification et analyse fonctionnelle d'anomalies génétiques bovines, figure 1) financé par l'Agence Nationale pour la Recherche et Apis-Gene pour une durée de 5 ans permet de mettre en œuvre les actions en amont et en aval de l'ONAB pour étudier les anomalies détectées. La structure, les objectifs, les méthodes, l'activité et les résultats de l'ONAB sont présentés sur son site web http://www.onab.fr.

Les partenaires définissent collectivement les actions de l'observatoire au cours de réunions régulières du comité de pilotage. Les objectifs principaux de l'ONAB sont de :

i) détecter précocement l'émergence d'anomalies ;

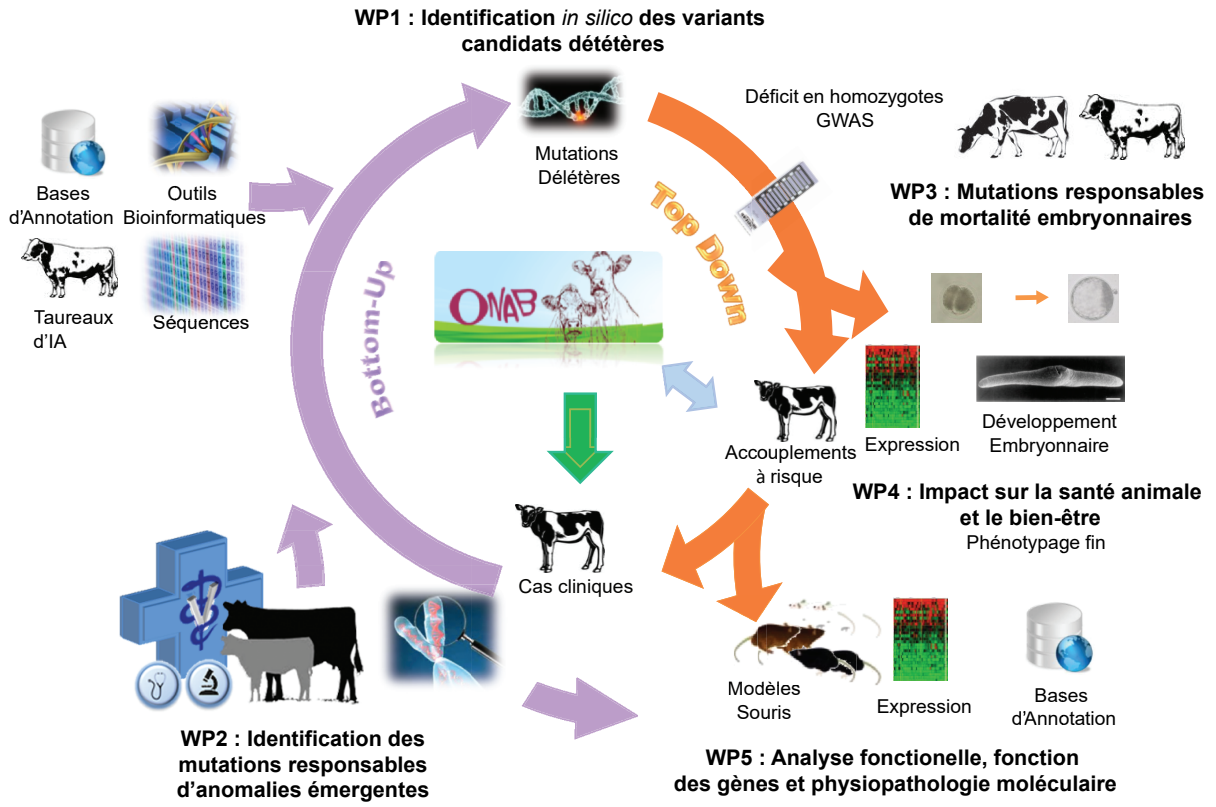
ii) organiser la gestion de l'information et du matériel biologique correspondant ;

iii) approfondir les connaissances scientifiques en matière d'étiologie et d'épidémiologie des anomalies congénitales ;

iv) aider à l'éradication raisonnée des anomalies sur le terrain.

Pour cela, la description précise du phénotype reste la donnée primordiale à recueillir, accompagnée d'informations de généalogie. L'une des premières actions menées par l'Observatoire a donc été l'élaboration et la diffusion d'une fiche de déclaration et de description des anomalies constatées dans les élevages. La fiche propose un descriptif

Figure 1. *Description des cinq tâches (WP) du projet ANR-Apisgene BOVANO.*
L'ONAB est la source d'information du WP2 et constitue également un véhicule de communication pour l'ensemble du projet.



assez simple d'éléments morphologiques, répartis par grands compartiments anatomiques, dont des éléments peuvent être anormaux. Cette fiche permet aux différents acteurs, quel que soit leur niveau de connaissances et de compétences (éleveur, inséminateur, technicien d'organisme de sélection ou de contrôle de performances, vétérinaires…) de remplir le document, tout en permettant que deux anomalies identiques déclarées de façon indépendante soient assimilées à la même entité pathologique. Initialement sur support papier, la fiche peut être téléchargée depuis le site de l'ONAB depuis plusieurs années :

- par la page http://www.onab.fr/Declarer-une-anomalie,

- ou directement à l'adresse http://www.onab.fr/Media/fichiers/Fiche_Description_Anomalies_BOVIN-Version-2013.pdf,

- ou remplie directement en ligne http://limesurvey2014.idele.fr/index.php/285131/lang-fr.

Cette dernière option optimise la saisie informatique des déclarations dans la base de données de l'Observatoire.

Pour faciliter le signalement des cas, dès lors qu'il s'agit d'une affection dont l'émergence est reconnue, les déclarants peuvent directement prévenir l'observatoire par mail, sans s'appuyer sur une fiche, en décrivant brièvement le phénotype (par exemple : les veaux dits « Milka » en Montbéliarde, atteints d'une anomalie de la coloration). Parallèlement, une fiche simplifiée, reprenant les caractéristiques majeures de l'anomalie, est diffusée de façon ciblée aux interlocuteurs raciaux. Avec cette approche, les remontées se sont améliorées, les techniciens de terrain ayant plus de facilités à déclarer un phénotype connu. Les déclarants sont également incités à envoyer des photos ou des films montrant le comportement de l'individu et pouvant aider à discriminer entre plusieurs anomalies, à diagnostiquer et à illustrer les cas. Par exemple, parmi les anomalies du système neuro-musculaire, il convient de différencier le syndrome spastique progressif au cours duquel à l'âge adulte les animaux subissent des hypertensions des membres postérieurs (Neustaeter 2015), des jarrets droits pathologiques ou parésie spastique, pour lesquels l'animal effectue des piétinements ou des balancements à l'arrêt probablement pour soulager la douleur (Ravary-Plumioën 2015, Goeckmann *et al* 2016).

Les partenaires sont fortement sensibilisés pour que toute déclaration s'accompagne de l'envoi de prélèvements biologiques (sang total, biopsie d'oreilles, semence, voire autre tissu prélevé sur animaux morts) pour extraction d'ADN, sans lesquels aucune étude génétique n'est possible. Tous les prélèvements sont conservés et stockés, même si aucune recherche n'est entreprise immédiatement sur l'anomalie remontée. Les morceaux de tissus (par exemple, oreille coupée) et les prélèvements sanguins sont congelés, tandis que les biopsies d'oreille Allflex® peuvent être gardées au réfrigérateur. Des prélèvements d'organes peuvent être également stockés si une autopsie a été réalisée. Dans le cadre de certaines opérations ciblées (comme, par exemple, la récupération des yeux de vaches Normandes pour l'étude de la perte progressive de la vision) les organes sont prélevés en abattoir puis conservés dans du formol. Pour tous ces prélèvements, les données afférentes sont enregistrées dans des cahiers de laboratoire et dans la base de données de l'ONAB. Tous les tubes sont identifiés par code-barres. Aucun prélèvement ou typage réalisé dans le cadre de l'ONAB n'a été facturé au déclarant jusqu'à présent.

La centralisation des fiches de données est effectuée à l'Institut de l'Élevage, l'objectif étant de collecter suffisamment d'éléments remontant du terrain pour que l'ONAB puisse être lanceur d'alerte en cas d'anomalies émergentes. Une

vigilance particulière est activée dès que le même phénotype est déclaré plusieurs fois pour une même race (ce « plusieurs » pouvant être limité à 3), en particulier dans des exploitations différentes. En effet, quand plusieurs systèmes d'élevage et régions sont affectés, il est probable que ce soit une anomalie d'origine génétique et récessive (60% des cas). Une anomalie restreinte à une exploitation a en général une origine autre (infectieuse, toxique…). Néanmoins, il est possible qu'une anomalie soit restreinte à une seule exploitation utilisant la monte naturelle, dans le cas d'apparition d'une mutation dominante *de novo*. La veille scientifique et technique opérée par l'ONAB se traduit également par la communication rapide auprès des acteurs de la génétique de la détection d'une anomalie à l'étranger dans une race utilisée ou sélectionnée en France. C'est ainsi que la découverte de l'anomalie CDH (« *Cholesterol Deficiency in Holstein* ») en juillet 2015 (voir par exemple Duff *et al* 2016) a été largement diffusée par l'ONAB.

Les descriptions cliniques initiales sont assez simples. Une fois une émergence détectée, il est souvent nécessaire d'approfondir l'analyse clinique par des vétérinaires. Des praticiens effectuent parfois des autopsies, mais le plus souvent, ce sont les écoles vétérinaires qui hospitalisent les cas pour un suivi détaillé. Par exemple, l'anomalie des « Veaux Tourneurs » en race Rouge des Prés a été finement décrite pour la première fois par un résident en gestion de la santé bovine (Timsit *et al* 2011). L'hospitalisation de cas dans les écoles vétérinaires permet aussi de réaliser des prélèvements frais complexes, pour des analyses d'histologie ou d'ARN. Depuis 2014, un financement de France Génétique Élevage (FGE) permet de cofinancer deux résidents à ONIRIS et à l'ENVT (Écoles Nationales vétérinaires de Nantes et Toulouse respectivement), une partie de leur travail étant dévolue à la caractérisation phénotypique d'animaux atteints d'anomalies. Une action en cours concerne une anomalie apparentée à de l'épilepsie en race Parthenaise.

Les anomalies récessives étant les plus nombreuses, et ayant l'impact le plus fort au niveau des races, leur gestion reste la priorité de l'observatoire. Si le nombre d'échantillons biologiques est suffisant, la localisation de régions chromosomiques responsables de l'anomalie peut être entreprise. La puissance de génotypage devient telle que parfois deux cas suffisent pour identifier la région. Ce point est développé plus longuement dans Duchesne *et al* (2016a ce numéro). En 2016, trois chercheurs (INRA ou ALLICE) travaillent pour tout ou partie de leur temps sur cette thématique des affections héréditaires bovines, avec plusieurs projets menés en parallèle. À noter également la présence d'une doctorante (ALLICE) dont le sujet est axé sur les anomalies. À l'inverse, certains prélèvements ne sont pas traités car ils ne correspondent pas à une anomalie génétique (carences en minéraux ou intoxications dans le troupeau par exemple), ou ils sont trop peu nombreux (anomalie sporadique), ou les résultats préliminaires obtenus ne donnent aucune piste d'investigation génétique clairement identifiée. Dans tous les cas, les prélèvements sont conservés pour d'éventuelles études ultérieures. Par ailleurs, quand des résultats intéressants sont obtenus, l'éleveur et/ou l'organisme responsable des prélèvements sont tenus informés des avancées de la recherche.

3 / Principales anomalies déclarées

Depuis 2002, l'ONAB a reçu en moyenne 376 fiches par an correspondant à plus de 20 anomalies différentes, dans 18 races et croisements (voir tableau 1). Ce nombre est relativement limité et les déclarations sont très loin d'être exhaustives. Toutefois, on peut supposer que, au moins dans les races bien couvertes, ces déclarations sont suffisantes pour identifier les principales émergences. Il n'en demeure pas moins que l'ONAB est fragile car reposant en grande partie sur un petit nombre de déclarants très motivés.

Les effectifs ont beaucoup varié au cours du temps : une forte augmentation les premières années, associée à la motivation initiale et la crainte d'une nouvelle crise ; suivie d'une certaine démobilisation due sans doute, en partie, à l'absence de résultat rapide sur certains dossiers complexes ; puis une reprise au cours des dernières années, favorisée par les nombreux résultats obtenus. Il est vrai que les technologies génomiques ont beaucoup changé : si les marqueurs microsatellites ont permis les premières avancées dans les années 2000 au prix d'un travail de génotypage relativement manuel, les puces à SNP (« *Single Nucleotide Polymorphism* ») pangénomiques qui les ont remplacés, ont pu être traitées de façon automatisée et représentent un outil de choix pour une localisation plus rapide et précise. Enfin le reséquençage des génomes, en particulier d'animaux atteints, a grandement accéléré l'identification des polymorphismes responsables d'anomalies. Des programmes de reséquençage à grande

Tableau 1. *Évolution par année (de juillet n-1 à juin n) du nombre de fiches remontées à l'observatoire (total et par races principales).*

Période	Charolais	Normande	Montbéliarde	Prim'Holstein	Total
< 2002	1	2	8	11	22
2002- 2003	6	23	27	191	252
2003- 2004	20	28	73	373	521
2004- 2005	15	51	105	436	636
2005- 2006	14	15	79	323	445
2006- 2007	13	24	36	281	373
2007- 2008	12	14	35	248	324
2008- 2009	12	16	24	113	173
2009- 2010	12	13	41	124	207
2010- 2011	15	11	14	115	166
2011- 2012	42	25	14	109	272
2012- 2013	34	50	30	90	239
2013- 2014	49	74	126	126	453
2014- 2015	33	95	160	137	525
2015- 2016	70	58	118	327	677
Total	**348**	**499**	**890**	**3 004**	**5 285**
Moyenne / an (après 2002)	25	35	63	214	**376**

échelle des taureaux « forts contributeurs » de nombreuses races a également permis de disposer d'un pool de séquences « de contrôles » supposés sains pour une anomalie donnée (« *1000 bull genomes project* », Daetwyler *et al* 2014).

3.1 / Les émergences par race

La prim'Holstein est assez logiquement, compte tenu de ses effectifs, la race faisant l'objet du plus grand nombre de déclarations (en nombre total de fiches). On constate cependant que, pour certaines années récentes, les remontées en race Montbéliarde sont équivalentes à celles observés en race prim'Holstein. En effet, depuis la première crise majeure liée à une anomalie en race Montbéliarde (le Syndrome d'Hypoplasie Généralisée Capréoliforme ou SHGC) (Duchesne *et al* 2008, Floriot *et al* 2015) dont les premiers cas sont remontés à l'ONAB fin 2004, les acteurs de la sélection Montbéliarde sont très sensibilisés à ce sujet et s'impliquent rapidement en cas de suspicion de nouvelle émergence. Le syndrome CHARGE (dont chaque lettre correspond à un des symptômes de cette anomalie connue chez l'Homme : colobome, anomalies cardiaque, atrésie/sténose choanale, malformations de l'appareil génital et de l'oreille) a largement mobilisé les acteurs de terrain. Cela a permis le recueil d'informations sur des centaines de filles du taureau, porteur de l'anomalie à transmission autosomale dominante. Plus de 200 prélèvements ont été effectués entre avril 2014 et avril 2015, et la mutation causale a été identifiée (Bourneuf *et al* 2016, soumis). En 2016, dans cette race, une vigilance particulière est portée sur les phénotypes dits « jarrets droits pathologiques » (animal présentant souvent un angle du jarret supérieur à 180°, et n'arrivant parfois plus à poser le pied au repos) et « anomalie de la face » (malformation du mufle, avec une narine fendue voire manquante, et allant dans certains cas jusqu'au palais fendu). L'anomalie dite « Milka », responsable d'une variation de couleur incompatible avec le standard de la race, fait également l'objet de déclarations. Bien que non invalidante, cette anomalie est mal acceptée par les éleveurs qui craignent des pertes économiques dues à ce phénotype déviant.

En race prim'Holstein, les recherches ciblées actuelles portent sur le syndrome spastique périodique (ou « *crampiness* », correspondant à des crampes des postérieurs, affectant des animaux âgés comme mentionné plus haut) et les vaches dites « manquettes » (ayant un quartier de mamelle non fonctionnel dès le premier vêlage). Le développement du partenariat avec ONIRIS (N. Cesbron et R. Guatteo) a mis également en évidence une possible augmentation du nombre d'animaux avec des troubles cardiaques de type communication interventriculaire. À noter que la déclaration de « veaux bouchés » (c'est-à-dire ne pouvant pas excréter de matières fécales, en général à cause d'une atrésie du côlon) perdure dans la race. Dans les années 2000, l'ONAB avait réussi à mobiliser fortement les acteurs de l'insémination pour essayer de résoudre ce cas, malheureusement sans succès. D'une part, il existe différents types d'atrésies et seule une autopsie peut les différencier, d'autre part, l'hypothèse actuelle est qu'il s'agit probablement d'un mécanisme oligogénique, avec des composantes environnementales. Cet échec est peut-être en partie à l'origine d'une certaine démotivation passagère des acteurs de la sélection en race Holstein au sujet des anomalies. Le sujet est toujours d'actualité et les efforts sont orientés vers la cartographie fine de plusieurs QTL (« *Quantitative Trait Loci* ») en partie à l'origine de l'hétérogénéité de déterminisme. Dans cette race, le début des années 2000 a également été marqué par l'anomalie Bulldog transmise par le taureau « *Igale Masc* ». Cette anomalie a été cartographiée très tôt sur le gène COL2A1, mais les techniques de l'époque n'avaient pas permis de mettre en évidence la mutation ni de comprendre le mécanisme élucidé très récemment (Daetwyler *et al* 2014).

En race Normande, l'augmentation récente des déclarations est le résultat d'avis de recherche lancés pour des animaux présentant des symptômes de perte progressive de vision, et, plus récemment, pour des animaux « bouletés » c'est à dire présentant un problème d'arcure-bouleture comme il en existe également en race Charolaise (les veaux ont une anomalie des articulations les empêchant de se lever). Ce symptôme se guérit tout seul, les individus plus atteints pouvant être munis d'attelles ou de plâtres sur une courte période.

Le tableau 2 présente l'évolution des anomalies déclarées les plus fréquentes dans les races laitières.

Pour les races allaitantes, le nombre de déclarations d'anomalies est plus faible, pour plusieurs raisons. La première est que le niveau moyen de consanguinité dans ces races est plus faible que dans les races laitières (Leroy *et al* 2013). La fréquence attendue d'animaux homozygotes pour les mutations récessives responsables d'affections héréditaires est donc inférieure. Par ailleurs, l'IA est moins utilisée (10 à 20% des naissances, contre 80% dans les races laitières). Or, le réseau des inséminateurs est celui qui est le plus sensibilisé à la nécessité de déclarer les cas d'anomalies (voir figure 2). Néanmoins, suite à des communications récentes ciblées, la surveillance s'organise, particulièrement en race Charolaise, avec des déclarations centralisées pour des animaux atteints d'ataxie progressive (incoordination locomotrice suite à une dégénérescence progressive du système nerveux) et des veaux sans poils et sans dents (DEA, voir plus loin).

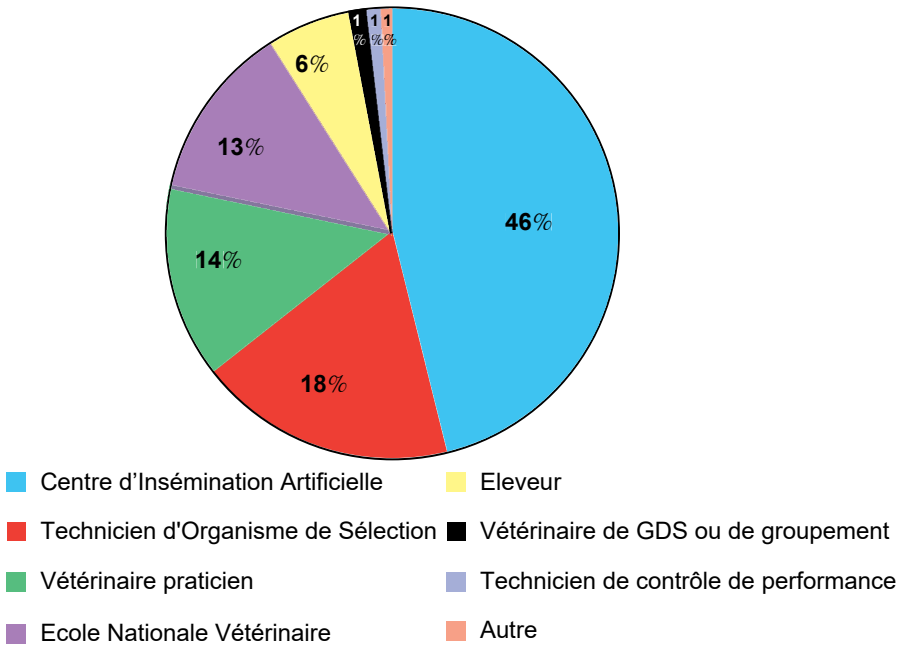
En race Blonde d'Aquitaine, des cas de veaux qualifiés historiquement de « paillasson » (poils frisés, couleur chocolat, animal non viable) ont été signalés sporadiquement à l'ENVT, mais l'anomalie semble très rare. En revanche l'alerte

Tableau 2. *Évolution des anomalies déclarées les plus fréquentes dans les races laitières.*

Années	« Milka »	Anomalie face	Jarret droit pathologique	SHGC[1]	Syndrome C.H.A.R.G.E	Bouleture	Syndrome spastique périodique	Atrésie du colon
	Montbéliarde	Montbéliarde	Montbéliarde	Montbéliarde	Montbéliarde	Normande	prim' Holstein	prim' Holstein
2002-2006	2	6	0	191	0	0	0	525
2007-2011	11	10	0	33	0	0	0	174
2012-2016	96	24	64	4	154	23	61	61
Total	**109**	**40**	**64**	**228**	**154**	**23**	**61**	**760**

[1] Syndrome d'Hypoplasie Capréoliforme Généralisé.

Figure 2. *Origine des déclarations en fonction de l'activité du déclarant (en pourcents), pour la période 2014 à 2016.*



a été donnée dans cette race pour obtenir des prélèvements d'animaux atteints d'axonopathie (autre cas de dégénérescence progressive du système nerveux) ainsi qu'en race Parthenaise pour des animaux épileptiques (cette dernière anomalie n'étant pas létale, contrairement à l'ataxie ou à l'axonopathie).

En race Limousine, très peu de déclarations ont été remontées, en dehors d'une alerte ciblée sur une lignée où apparaitraient fréquemment des veaux avec un palais fendu.

En race Rouge des Prés, une première anomalie de type récessif est apparue dans les années 2010, le syndrome du « veau tourneur », anomalie neurodégénérative se déclarant à l'âge de 2 à 3 semaines et conduisant à l'euthanasie des animaux. Un test a pu être développé assez rapidement, ce qui était particulièrement nécessaire et bienvenu pour une anomalie fréquente dans une race à effectif limité. Une autre anomalie appelée « tête de chien », pour l'aspect allongé de la tête de l'animal à la naissance, à transmission dominante cette fois, est apparue dans un troupeau suite à l'utilisation d'un taureau porteur mosaïque. Au contraire de la précédente, cette anomalie semble ponctuelle.

Le tableau 3 présente l'évolution des anomalies déclarées les plus fréquentes dans les races allaitantes.

Enfin, en races laitières, plusieurs mutations létales ont pu être mises en évidence récemment grâce à une nouvelle approche qui vise à identifier les mutations responsables d'anomalies même si on ne peut les mettre en évidence sur le terrain ou avant qu'elles n'apparaissent. Pour les mettre à jour, des analyses d'association ont été conduites (Fritz *et al* 2013). L'étude *in silico* de tous les génotypages disponibles dans les bases de données a permis d'identifier des haplotypes inexistants à l'état homozygote, suggérant la présence dans cette portion du génome de mutations conduisant à des mortalités embryonnaires ou fœtales. D'autres mutations létales ont été mises en évidence à l'étranger comme Brachyspina (Agerholm *et al* 2006) ou CDH (Gross *et al* 2016, Menzi *et al* 2016, Schütz *et al* 2016). Cette approche est décrite dans Fritz *et al* (2016 ce numéro).

3.2 / Origine des déclarations

Les disparités sont importantes entre les déclarants, selon leur profession (figure 2) ou leur région (figure 3). Il apparait que le nombre de déclarations est peu dépendant du nombre réel de cas d'anomalies. Il traduit surtout la motivation individuelle des déclarants ou des instructions des organismes auprès de leur personnel, qui peuvent grandement varier selon les situations.

Les inséminateurs sont à l'origine de la majorité des déclarations d'anomalies. Si leur part relative est plutôt en dimi-

Tableau 3. *Évolution des anomalies déclarées les plus fréquentes dans les races allaitantes.*

Années	Axonopathie	Cheiloschisis	Veau paillasson	Arthrogrypose-palais fendu	Ataxie progressive	DEA[1]	Palais fendu
	Blonde d'Aquitaine	Blonde d'Aquitaine	Blonde d'Aquitaine	Charolais	Charolais	Charolais, Holstein	Limousin
2002-2006	0	0	0	1	0	3	3
2007-2011	0	0	0	1	18	0	0
2012-2016	93	40	7	6	36	25	20
Total	**93**	**40**	**7**	**8**	**54**	**28**	**23**

[1] Absence de poils et dents.

nution ces dernières années, le nombre global de déclarations émanant de cette catégorie professionnelle reste à peu près constant. On constate, à l'inverse, une progression de la proportion des déclarations émanant des techniciens d'Organisme de Sélection et des vétérinaires praticiens. Enfin, même s'il reste faible, le nombre de déclarations réalisées directement par les éleveurs est en augmentation constante. La possibilité d'accéder au site internet de l'ONAB pour se renseigner et contacter un référent semble être un atout pour eux.

La répartition des déclarations par région (voir figure 3) n'est clairement pas le reflet de l'importance relative des différents bassins d'élevage (la Bretagne, par exemple, n'arrive qu'en quatrième position), mais plutôt la traduction du dynamisme et de la motivation des acteurs de terrain. En 2016, les deux déclarants les plus enthousiastes sillonnent la Basse Normandie et les Pays de la Loire, tandis que la position de la Franche Comté en troisième position démontre à nouveau l'implication des acteurs de la Montbéliarde.

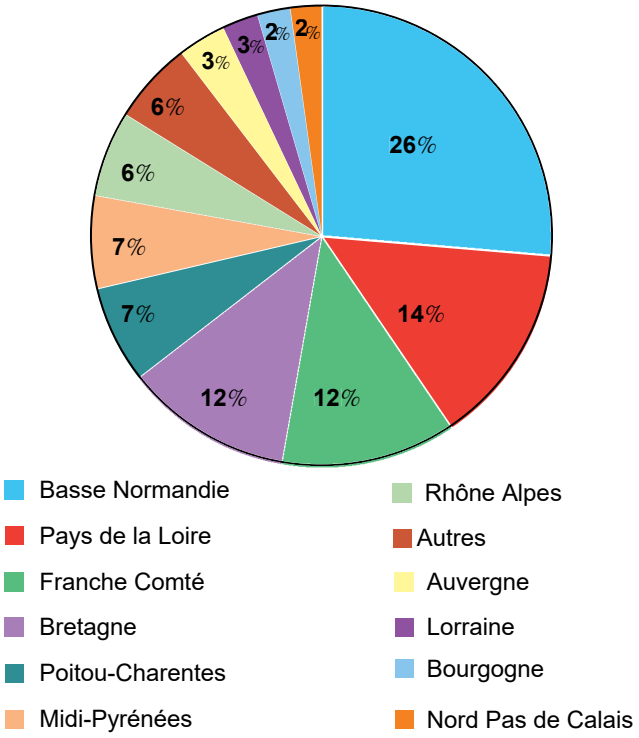
L'implication relative des différents partenaires a évolué au cours du temps mais, en dépit de moyens relativement limités, les résultats ont été probants. La première « *success story* » à porter au crédit de l'ONAB a été celle de l'anomalie SHGC en race Montbéliarde, dès 2005. La mutation a été localisée en 2008, puis identifiée en 2010. Ces avancées ont permis de proposer un test sur haplotype dans un premier temps, puis un test sur mutation causale ensuite. Grâce à ces tests très largement utilisés, tous les taureaux d'insémination de la race ont été typés et un programme d'éradication progressive de l'anomalie a été mis en place en imposant que les nouveaux taureaux soient non porteurs. Enfin, conformément aux recommandations de l'ONAB, les accouplements ont été orientés pour éviter les accouplements à risque et ainsi la procréation d'animaux atteints.

3.3 / Les travaux issus des déclarations

Depuis la création de l'ONAB, le nombre d'anomalies qui ont pu être cartographiées, ou dont la mutation causale a été identifiée, est supérieur à 20 (voir tableau 4). Cela représente 1/10ème des anomalies décrites chez le bovin (Gholap et Kale 2014, « *Online Mendelian Inheritance in Animals* – OMIA– http://omia.angis.org.au). Ce sont des anomalies récessives, comme pour la syndactylie (Duchesne *et al* 2006), ou dominantes, comme pour le blanc dominant associé à la surdité (Bourneuf *et al* soumis), toutes deux en race prim'Holstein, ou des anomalies chromosomiques (translocations réciproques) comme pour l'anomalie tête de chien en race Rouge des Prés (Capitan, communication personnelle). Elles ont concerné un grand nombre d'animaux (plus de 500 pour le syndrome CHARGE en race Montbéliarde) ou très peu (moins de 10 cas pour la dysplasie ectodermique anhydrotique ou « DEA », (Bourneuf *et al* soumis)). La gamme de phénotypes rencontrés va de caractéristiques morphologiques singulières mais viables (des nains bien proportionnés) à des naissances d'individus morts (veaux « *bulldog* »). Les évolutions méthodologiques ont permis un véritable changement d'échelle : alors que les premiers résultats se sont fait attendre, au point de décourager quelque peu les déclarants, les résultats se sont rapidement accumulés au cours des six dernières années, montrant aux utilisateurs de la génétique qu'il est possible de caractériser une anomalie déclarée en quelques mois.

Chaque cas résolu, ou en cours de résolution, constitue un motif de satisfaction important. Cependant, on estime que plus de 10 000 bovins naissent chaque année avec des anomalies[1]. Il reste donc une

Figure 3. *Origine géographique des déclarations (en pourcents), pour la période 2014 à 2016.*



[1] Le nombre de veaux procréés chaque année en France est de 7 100 000. Il est admis qu'une anomalie récessive (seuls les doubles porteurs sont malades) n'émerge qu'aux alentours de 3-5% de fréquence (ce qui a été le cas avec le BLAD par exemple). Pour obtenir le nombre d'animaux atteints, il faut multiplier le nombre de naissances dans la race par la probabilité d'avoir deux allèles mutés (par exemple 0,25% si la fréquence est de 5%). En supposant que chaque race connaisse une émergence en permanence, on peut attendre entre 7 000 (pour une fréquence de 3%) et 18 000 (pour une fréquence de 5%) cas d'anomalie délétère.

Tableau 4. *Liste des mutations et anomalies cartographiées par les équipes de l'ONAB au 15/04/16.*

Mutations causales identifiées		Anomalies cartographiées mais non encore identifiées
Achondroplasie en prim'Holstein (Daetwyler *et al* 2014)	Sans corne d'origine celtique (Charolais) et frisonne (prim'Holstein) (Allais-Bonnet *et al* 2013)	Arthrogrypose - palais fendu en Charolais
Ataxie progressive en Charolais	Sans poils sans dents (DEA) en Charolais	Axonopathie en Blonde d'Aquitaine
Blanc dominant et surdité en prim'Holstein (Capitan *et al* 2014 ; Bourneuf *et al* 2016)	Syndrome CHARGE en Montbéliarde (Otz *et al* 2014 ; Bourneuf *et al* 2016)	Epilepsie en Parthenaise
Cheiloschisis en race Blonde d'Aquitaine	Syndactylie en prim'Holstein (Duchesne *et al* 2006)	Milka en Montbéliarde
Epidermolyse bulleuse en Charolais (Michot *et al* 2015)	SHGC en Montbéliarde (Floriot *et al* 2015)	Nanisme hypophysaire en Charolais
Rétinite pigmentaire en Normande et Charolais (Michot *et al* 2016)	Syndrome de Ehlers Danlos (prim'Holstein)	Palais fendu en Limousin
Rouge dominant en prim'Holstein (Capitan *et al* 2014)	Tête de chien en Rouge des Prés	
Veau tourneur en race Rouge des Prés (Duchesne *et al* 2016b)		

marge de progrès importante, même s'il est vrai que les anomalies peuvent prendre des formes très variées et que certaines présentent des signes peu distinctifs. Par exemple, un défaut de réponse immunitaire (comme le BLAD) se traduit par des mortalités après des infections banales résistantes aux traitements, et de nombreuses anomalies de développement se traduisent par des avortements (comme Brachyspina). Ces situations peu spécifiques rendent ardu le travail de détection.

L'ONAB vise à permettre une bonne gestion des troupeaux dans lesquels ségrégent les mutations délétères. À cette fin, les chercheurs de l'ONAB peuvent être amenés à réaliser des génotypages ponctuels, dans les tous premiers temps suivant la découverte de la mutation causale, et avant qu'un test commercial soit mis en place, de façon à discriminer les animaux porteurs des animaux sains. Mais l'ONAB n'est en aucun cas un laboratoire de dépistage. Il n'a pas de fonction commerciale, n'est pas accrédité ni assuré pour ce type d'activité, et il faut attendre la mise en place officielle d'un test par une entreprise pour que les éleveurs ou leurs organisations puissent envisager un contrôle à grande échelle. Ce transfert de compétences, parfois long aux yeux des demandeurs, est pourtant indispensable pour le bon fonctionnement de l'ONAB. En relation avec l'INRA, le GIE LABOGENA a assuré cette fonction en proposant des tests, même parfois dans des conditions économiquement non rentables et souvent avant la publication scientifique correspondante, pour répondre au besoin des races.

4 / Initiatives pour les autres espèces et à l'international

4.1 / Les observatoires pour les autres espèces

Un observatoire équivalent a été créé en 2008 pour les équins, en s'appuyant sur une fiche d'anomalie similaire à celle de l'ONAB, suite à des échanges entre les animatrices des deux observatoires (http://www.ifce.fr/ifce/connaissances/recherche-2/observatoire-des-anomalies-equines/). La remontée de cas s'avère encore plus compliquée qu'en bovins : la valeur marchande des chevaux de sport ou de course pouvant être très élevée, surtout chez les étalons, tout soupçon de défaut de qualité de la descendance peut avoir un impact commercial important. Par ailleurs les étalonniers sont des particuliers ou des entreprises commerciales qui ont rarement un statut coopératif. L'intérêt général de la filière est plus difficilement pris en considération.

Une tentative a également été faite chez les caprins par l'organisme de sélection CAPGENES et une fiche d'anomalie en format papier a été adaptée spécifiquement. Le nombre de remontées s'avère également décevant, mais pour la raison opposée aux équins : le chevreau ayant une valeur économique très faible, les éleveurs ne s'arrêtent en général pas à essayer de comprendre les raisons d'une anomalie sur un animal. Seules les malformations très atypiques sont parfois remontées, mais elles ont rarement une cause génétique, comme les animaux siamois.

En revanche, l'observatoire mis en place dans l'espèce porcine fonctionne bien. Il est décrit par Riquet *et al* (2016, dans ce numéro).

C'est finalement chez les animaux de compagnie que ce réseau est le mieux développé, et en particulier chez les chiens (http://www.maladieshereditaires-duchien.com/). Les raisons se situent à plusieurs niveaux. En premier lieu, les races de chiens ont été créées à partir d'un nombre très limité de fondateurs et une utilisation poussée de la consanguinité, contribuant à l'augmentation de fréquence, voire la fixation, d'un grand nombre d'allèles délétères : la fréquence de chiens de race porteurs d'anomalies est donc élevée. Par ailleurs, le statut de l'animal de compagnie ne cesse d'évoluer et de prendre une place prépondérante dans nos sociétés. La majorité des propriétaires de chiens sont très attentifs à leurs animaux et ont recours quasiment systématiquement au vétérinaire quand une maladie – qui peut être d'origine génétique – se déclare. Enfin les vétérinaires praticiens sont très au fait de l'existence de recherches autour des maladies génétiques et contribuent facilement à l'envoi de prélèvements à une banque d'ADN, CaniDNA (membre de CRB-Anim), gérée par le CNRS de Rennes (C. André) en collaboration avec ANTAGENE et les quatre écoles vétérinaires. Enfin la recherche bénéficie de moyens assez importants dans cette espèce en raison de son intérêt d'espèce modèle pour les maladies génétiques humaines (Van Steenbeck *et al* 2016).

4.2 / Les observatoires bovins mis en place dans différents pays

Avec la France, plusieurs autres observatoires nationaux ont été créés en Europe. Le plus ancien a été mis en place au Danemark, sous l'impulsion de J. Agerholm, *via* un réseau de vétérinaires. Un de ses résultats historiques majeurs a été la découverte de la mutation responsable du CVM, qui a été brevetée.

En Belgique, l'Université de Liège a également mis en place un réseau de surveillance en race Blanc Bleu Belge, également sous la forme d'un réseau de plus de 200 vétérinaires animé par A. Sartelet. Cette équipe très active a découvert plusieurs anomalies dont celles responsables de nanisme (Sartelet *et al* 2012), du syndrome de queue tordue (Fasquelle *et al* 2009), ou de l'hamartome (Sartelet *et al* 2013b).

Dans les autres pays, les dispositifs équivalents sont le plus souvent des initiatives de facultés vétérinaires. En Allemagne, l'équipe d'O. Distl, à l'Université vétérinaire de Hanovre, a découvert la mutation responsable de l'anomalie DEA en Holstein (Drögemüller *et al* 2001). A noter que dans ce cas, c'est une mutation liée au chromosome X, contrairement à la mutation trouvée en Charolais. En Suisse, à l'université de Berne, l'équipe de C. Drögemüller, a mis en évidence la mutation responsable du CDH (Menzi *et al* 2016), ainsi que celle responsable du syndrome « araignée » (arachnomelia) en race brune (Drögemüller *et al* 2010).

4.3 / Base de données sur les anomalies génétiques animales

Les anomalies d'origine génétique dans l'espèce bovine sont étudiées depuis plus d'un siècle, avec un nombre important de cas qui ont fait l'objet de publications dès le début du XXème siècle. Certains chercheurs se sont très tôt attachés à synthétiser l'information scientifique concernant ces anomalies. Aujourd'hui, une source documentaire importante est la base de données « *Online Mendelian Inheritance in Animals* » (OMIA) qui concerne l'ensemble des espèces animales (http://omia.angis.org.au/home/). Au 15 mai 2016, on dénombrait 480 entrées pour l'espèce bovine. À noter que plusieurs entrées peuvent correspondre à la même anomalie, différentes mutations dans le même gène pouvant causer des phénotypes différents.

Enfin, selon les races, le même phénotype peut être dû à des mutations dans des gènes différents.

Cette base vient compléter celle existant pour l'Homme (OMIM, http://omim.org) avec 4 757 entrées d'anomalies à déterminisme connu et plus de 3 000 autres au déterminisme non encore élucidé, et celle décrivant toutes les ressources de la souris (http://www.informatics.jax.org/).

Conclusion

La France s'est dotée d'un Observatoire National des Anomalies Bovines dès 2002, comme très peu d'autres pays ayant des cheptels bovins. Son fonctionnement, basé sur une Charte, fédère tous les acteurs de la génétique bovine et les écoles vétérinaires. Grâce à son action de communication perpétuellement revisitée, l'ONAB tente de dédramatiser le tabou des anomalies auprès des éleveurs et des acteurs de la génétique, afin de jouer pleinement son rôle de lanceur d'alertes. Malgré une présence encore limitée sur le terrain, les résultats sont tangibles, avec plus de 30 projets développés depuis la création de l'ONAB, dont la moitié avec succès. La force de l'ONAB réside également dans la réunion de plusieurs organismes travaillant ensemble, chacun apportant ses forces vives, son réseau et ses compétences : avec l'aide des vétérinaires résidents, l'amélioration de la description des phénotypes a fait franchir une étape importante dans la caractérisation et la discrimination des anomalies. Même si certaines anomalies dont le déterminisme est complexe, n'ont pas encore livré tous leurs secrets, près de vingt anomalies sont efficacement gérées en France et les porteurs éliminés grâce aux travaux de l'ONAB.

Remerciements

Les auteurs remercient tous les acteurs qui, par leurs déclarations et leur implication, contribuent au succès de l'ONAB. Parmi eux, citons Carine Capel (Idele), co-animatrice de l'ONAB de 2009 à 2011 ; Jean-Marie Nicol, vétérinaire, référent de la SNGTV jusqu'à 2013 pour l'ONAB et webmestre de VetoFocus ; Vincent Herry à l'ENVT et Anne Relun à ONIRIS, les deux résidents ONAB, et leurs responsables François Schelcher et Raphaël Guattéo ; Nora Cesbron (Oniris), Bérengère Ravary-Ploumioën (ENVA) et Pauline Otz (VetAgroSup) pour leur implication dans les projets de l'ONAB ; les Unités Expérimentales de l'INRA du Pin au Haras et de Bressonvilliers qui ont accueilli des animaux ; l'abattoir SOCOPA de Gacé (Orne) qui nous permet de réaliser des prélèvements ; les Organismes de sélection, les Entreprises de sélection, les vétérinaires de terrain, les techniciens et éleveurs déclarants, avec une mention spéciale pour Christophe Hamelin pour le bassin normand (Evolution) et Hélène Tisserand pour la race montbéliarde (GEN'IAtest) ; les personnels de laboratoire pour la gestion des prélèvements (Emmanuelle Rebours, GABI), les extractions d'ADN (Déborah Jardet et Jean-Marc Babillot, GABI), les génotypages (Labogena), le séquençage (GeT-PlaGe, INRA de Toulouse). L'ONAB a été financé par ses membres, ainsi que par l'Action Innovante de FGE CARAB.

Références

Agerholm J.S., Basse A., Christensen K., 1993. Investigations on the occurrence of hereditary diseases in the Danish cattle population 1989-1991. Acta Vet. Scand., 34, 245-253.

Agerholm J.S., Bendixen C., Andersen O., Arnbjerg J., 2001. Complex vertebral malformation in Holstein calves. J. Vet. Diagn. Invest., 13, 283-289.

Agerholm J.S., Mc Evoy F., Arnbjerg J., 2006. Brachyspina syndrome in a Holstein calf. J. Vet. Diagn. Invest., 18, 418-422.

Allais-Bonnet A., Grohs C., Medugorac I., Krebs S., Djari A., Graf A., Fritz S., Seichter D., Baur A., Bouet S., Wahlberg P., Esquerre D., Hoze C., Boussaha M., Weiss B., Thepot D., Venot E., Fouilloux M.N., Rossignol M.N., Van Marle-Köster E., Hreiðarsdottir G.E., Barbey S., Dozias D., Cobo E., Reverse P., Catros O., Marchand J.L., Soulas P., Roy P., Marquant-Leguienne B., Lebourhis D., Pannetier M., Phocas F., Klopp C., Rocha D., Fouchet M., Journaux L., Bernard-Capel C., Eggen A., Förster M., Gallard Y., Boichard D., Pailhoux E., Capitan A., 2013. Novel insights into the bovine polled phenotype and horn ontogenesis in Bovidae. Plos One, 8, e63512.

Boichard D., Coquereau J.A., Amigues Y., Le Mezec P., 1994. Etude de l'anomalie génétique Blad chez les bovins Holstein. Renc. Rech. Rum., 1, 257-260.

Bourneuf E., Otz P., Pausch H., Jagannathan V., Michot P., Grohs C., Piton G., Ammermüller S., Deloche M.C., Fritz S., Leclerc H., Péchoux C., Boukadiri A., Saintilan R., Créchet F., Mosca M., Segelke D., Guillaume F., Bouet S., Baur A., Vasilescu A., Genestout L., Thomas A., Allais-Bonnet A., Rocha D., Colle M.A., Klopp C., Esquerré D., Wurmser C., Flisikowski K., Schwarzenbacher H., Burgstaller J., Brügmann M., Dietschi E., Huth N., Freick M., Barbey S., Fayolle G., Danchin-Burge C., Schibler L., Bed'Hom B., Hayes B.J., Daetwyler H.D., Fries R., Boichard D., Pin D., Drögemüller C., Capitan A., 2016. Rapid discovery of de novo deleterious mutations in cattle using genome sequence data: Enhancing the value of farm animals as model species. Soumis.

Capitan A., Michot P., Guillaume F., Grohs C., Djari A., Fritz S., Barbey S., Otz P., Bourneuf E., Esquerré D., Gallard Y., Klopp C., Boichard D., 2014. Rapid discovery of mutations responsible for sporadic dominant genetic defects in livestock using genome sequence data: Enhancing the value of farm animals as model species. Proc. 10th World Congr. Genet. Appl. Livest. Sci., 182.

Daetwyler H.D., Capitan A., Pausch H., Stothard P., Van Binsbergen R., Brøndum R.F., Liao X., Djari A., Rodriguez S.C., Grohs C., Esquerré D., Bouchez O., Rossignol M.N., Klopp C., Rocha D., Fritz S., Eggen A., Bowman P., Coote D., Chamberlain A.J., Anderson C., Van Tassell C.P., Hulsegge I., Goddard M.E., Guldbrandtsen B., Lund M.S., Veerkamp R.F., Boichard D., Fries R., Hayes B.J., 2014. Whole-genome sequencing of 234 bulls facilitates mapping of monogenic and complex traits in cattle. Nature Genet., 46, 858-867.

Drögemüller C., Distl O., Leeb T., 2001. Partial deletion of the bovine ED1 gene causes Anhidrotic Ectodermal Dysplasia in cattle. Genome Res., 11, 1699-1705.

Drögemüller C., Tetens J., Sigurdsson S., Gentile A., Testoni S., Lindblad-Toh K., Leeb T., 2010. Identification of the bovine Arachnomelia mutation by massively parallel sequencing implicates sulfite oxidase (SUOX) in bone development. PLoS Genet., 6, e1001079.

Duchesne A., Gautier M., Chadi S., Grohs C., Floriot S., Gallard Y., Caste G., Ducos A., Eggen A., 2006. Identification of a doublet missense substitution in the bovine LRP4 gene as a candidate causal mutation for syndactyly in Holstein cattle. Genomics, 88, 610-621.

Duchesne A., Manciaux L., Gautier M., Floriot S., Grohs C., Fritz S., Druet T., Schelcher F., Ducos A., Eggen A., 2008. A Generalized Caprine-like Hypoplasia Syndrome is localized within a 6-cM interval on bovine chromosome 13 in the Montbéliarde breed. Anim. Genet., 39, 112-120.

Duchesne A., Grohs C., Michot P., Bertaud M., Boichard D., Floriot S., Capitan A., 2016a. Du phénotype à la mutation causale : le cas des anomalies récessives bovines. In : Anomalies génétiques. Boichard D. (Ed). Dossier, INRA Prod. Anim., 29, 319-328.

Duchesne A., Vaiman A., Castille J., Beauvallet C., Gaignard P., Floriot S., Rodriguez S., Vilotte M., Boulanger L., Passet B., Albaric O., Guillaume F., Boukadiri A., Richard L., Bertaud M., Timsit E., Guattéo R., Jaffrézic F., Calvel P., Mahla R., Esquerré D., Longin C., Liu S., Vallat J.M., Boichard D., Slama A., Vilotte J.L., 2016b. Bovine and mouse models enlighten on new roles of SLC25A46 in mitochondrial dynamics and metabolism with implications for human and animal health. Plos Genetics, accepté.

Ducos A., Eggen A., Darré R., Boichard D., 2003. Un projet d'épidémiosurveillance pour les anomalies héréditaires bovines. Bull GTV, 18, Dossier spécial "Les anomalies héréditaires des bovins", 41-45.

Duff J.P., Passant S., Wessels M., Charlier C., Hateley G., Irvine R.M., 2016. Vet. Rec., 178, 424-425.

Fasquelle C., Sartelet A., Li W., Dive M., Tamma N., Michaux C., Druet T., Huijbers I.J., Isacke C.M., Coppieters W., Georges M., Charlier C., 2009. Balancing selection of a frame-shift mutation in the MRC2 gene accounts for the outbreak of the crooked tail syndrome in belgian blue cattle. PLoS Genet., 5, e1000666.

Floriot S., Vesque C., Rodriguez S., Bourgain-Guglielmetti F., Karaiskou A., Gautier M., Duchesne A., Barbey S., Fritz S., Vasilescu A., Bertaud M., Moudjou M., Halliez S., Cormier-Daire V., Hokayem J.E., Nigg E.A., Manciaux L., Guatteo R., Cesbron N., Toutirais G., Eggen A., Schneider-Maunoury S., Boichard D., Sobczak-Thépot J., Schibler L., 2015. C-Nap1 mutation affects centriole cohesion and is associated with a Seckel-like syndrome in cattle. Nat. Commun., 6, 6894.

Fritz S., Capitan A., Djari A., Rodriguez S.C., Barbat A., Baur A., Grohs C., Weiss B., Boussaha M., Esquerre D., Klopp C., Rocha D., Boichard D., 2013. Detection of haplotypes associated with prenatal death in dairy cattle and identification of deleterious mutations in GART, SHBG, and SLC37A2. Plos One, 8, e65550.

Fritz S., Michot P., Hozé C., Grohs C., Barbat-Leterrier A., Boussaha M., Boichard D., Capitan A., 2016. Anticiper l'émergence d'anomalies génétiques grâce aux données génomiques. In : Anomalies génétiques. Boichard D. (Ed). Dossier, INRA Prod. Anim., 29, 339-350.

Goeckmann V., Rothammer S., Medugorac Y., 2016. Bovine spastic paresis: A review of the genetic background and perspectives for the future. Vet. J., 216, 64-71.

Gholap P.N., Kale D.S., Sirothia A.R., 2014. Genetic Diseases in Cattle: A Review. Res. J. Anim., Vet. Fishery Sci., 2, 24-33.

Gross J.J., Schwinn A.C., Schmitz-Hsu F., Menzi F., Drögemüller C., Albrecht C., Bruckmaier R.M., 2016. Rapid Communication: Cholesterol deficiency-associated APOB mutation impacts lipid metabolism in Holstein calves and breeding bulls. J. Anim. Sci., 4, 1761-1766.

Institut de l'Élevage – Chiffres clés 2016 – Productions bovines lait et viande – 12 p – Référence IE : 00 15 501 031.

Leroy G., Mary-Huard T., Verrier E., Danvy S., Charvolin E., Danchin-Burge C., 2013 Methods to estimate effective population size using pedigree data: Examples in dog, sheep, cattle and horse. Genet. Select. Evol., 45, 1.

Menzi F., Besuchet-Schmutz N., Fragnière M., Hofstetter S., Jagannathan V., Mock T., Raemy A., Studer E., Mehinagic K., Regenscheit N., Meylan M., Schmitz-Hsu F., Drögemüller C., 2016. A transposable element insertion in APOB causes cholesterol deficiency in Holstein cattle. Anim. Genet., 47, 253-257.

Michot P., Fantini O., Braques R., Allais-Bonnet A., Saintilan R., Grohs C., Barbieri J., Genestout L., Danchin C., Gourreau J.M., Boichard D., Pin D., Capitan A., 2015. Whole-genome sequencing identifies a homozygous deletion encompassing exons 17 to 22 of the Integrin Beta 4 Gene in a Charolais calf with Junctional Epidermolysis Bullosa. Genet. Select. Evol., 47, 37.

Michot P., Chahory S., Marete A., Grohs C., Dagios D., Donzel E., Aboukadiri A., Chambrial M., Deloche M.C., Allais-Bonnet A., Chambrial M., Barbey S., Boussaha M., Danchin C., Fritz S., Boichard D., Capitan A., 2016. A reverse genetic approach identifies an ancient frameshift mutation in RP1 causing recessive progressive retinal degeneration in European cattle breeds. Genet. Select. Evol., 48, 56.

Neustaeter A., 2015. Genome wide association studies and fine mapping for spastic syndrome in holstein cattle. Thesis for Master of Science in Animal and Poultry Science, Guelph University, Canada, 210p.

Otz P., Becker C., Arcangioli M.A., Fayolle G., Danchin C., Capitan A., 2014. Anomalies congénitales dans la descendance d'un taureau Montbéliard. Renc. Rech. Rum., Paris, France, 21, 269.

Ravary-Plumioën B., 2015. La locomotion des ruminants : se mouvoir pour mieux produire. Le point vétérinaire, 46, 48-57.

Riquet J., Rousseau S., Mercat M.J., Pailhoux E., Larzul C., 2016. Les anomalies congénitales héréditaires chez le porc. In: Anomalies génétiques. Boichard D. (Ed). Dossier, INRA Prod. Anim., 29, 329-338.

Sartelet A., Druet T., Michaux C., Fasquelle C., Géron S., Tamma N., Zhang Z., Coppieters W., Georges M., Charlier C., 2012a. A splice site variant in the bovine RNF11 gene compromises growth and regulation of the inflammatory response. PLoS Genet, 8, e1002581.

Sartelet A., Tamma N., Chapon S., Charlier C., 2013a. Rilouke, une cellule de surveillance des défauts génétiques dans la race blanc bleu belge. Le Point Vétérinaire, Expert Rural, 339, 54-59.

Sartelet A., Stauber T., Coppieters W., Ludwig C.F., Fasquelle C., Druet T., Zhang Z., Ahariz N., Cambisano N., Jentsch T.J., Charlier C., 2013b. A missense mutation accelerating the gating of the lysosomal Cl−/H+-exchanger ClC-7/Ostm1 causes osteopetrosis with gingival hamartomas in cattle. Dis. Model Mech. 1, 119-128.

Schütz E., Wehrhahn C., Wanjek M., Bortfeld R., Wemheuer W.E., Beck J., Brenig B., 2016. The Holstein Friesian Lethal Haplotype 5 (HH5) Results from a Complete Deletion of TBF1M and Cholesterol Deficiency (CDH) from an ERV-(LTR) Insertion into the Coding Region of APOB. PLoS One. 2016 Apr 29;11:e0154602. doi: 10.1371/journal.pone.0154602. eCollection 2016. Erratum in: PLoS One. 2016;11:e0157 618.

Shuster D.E., Kehrli M.E. Jr, Ackermann M.R., Gilbert R.O., 1992. Identification and prevalence of a genetic defect that causes leukocyte adhesion deficiency in Holstein cattle. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 89, 9225-9229.

Thomsen B., Horn P., Panitz F., Bendixen E., Petersen A.H., Holm L.E., Nielsen V.H., Agerholm J.S., Arnbjerg J., Bendixen C., 2006. A missense mutation in the bovine SLC35A3 gene, encoding a UDP-N-acetylglucosamine transporter, causes complex vertebral malformation". Genome Res., 16, 97-105.

Timsit E., Albaric O., Colle M.A., Costiou P., Cesbron N., Bareille N., Assié S., 2011. Clinical and Histopathologic Characterization of a Central and Peripheral Axonopathy in Rouge-des-prés (Maine Anjou) Calves. J. Vet. Internal Med., 25, 386-392.

Van Steenbeek F.G., Hytönen M.K., Leegwater P.A.J., Lohi H., 2016. The canine era: the rise of a biomedical model. Anim. Genet. doi: 10.1111/age.12460.

Résumé

Le facteur limitant de l'identification des anomalies génétiques dans les populations animales d'élevage est la phase de détection des émergences et de caractérisation clinique. En effet, ces évènements sont rares et mal répertoriés dans les bases nationales d'information génétique. Après différentes expériences passées montrant que des anomalies n'avaient pas été détectées, un Observatoire National des Anomalies Bovines a été mis en place en 2002, rassemblant l'INRA, les acteurs de la sélection animale et les acteurs du monde vétérinaire. L'objectif de cet observatoire est avant tout de collecter les déclarations de cas sur une base normalisée, ainsi que les échantillons biologiques associés, mais aussi d'assurer une veille et une information scientifique et une coordination des actions (www.onab.fr). Les déclarations sont loin d'être exhaustives avec quelques centaines de dossiers par an. Mais par la bonne couverture géographique, raciale et partenariale de l'ONAB, elles sont sans doute suffisantes pour détecter la plupart des nouvelles émergences. Cet article présente un bilan des activités, en mettant l'accent sur les différentes anomalies rencontrées ainsi que les succès en termes d'identification des mutations causales correspondantes, ouvrant la voie à leur gestion en sélection.

Abstract

The National Observatory of Bovine Abnormalities: actions and results for effective assistance to the management of genetic defects

The limiting factor of genetic defect identification in farm animal populations is the outbreak detection and clinical characterization. Indeed these events are rare and poorly recorded in animal breeding databases. After several experiences in the past showing that outbreaks can be missed, a National Observatory for Bovine Abnormalities was implemented in 2002, jointly by INRA, the main actors in animal breeding, and veterinarian organizations. The goal of this observatory is primarily to collect cases in a central database as well as their corresponding epidemiologic context and biological samples. Another goal is to ensure a scientific watch, to provide information, and to coordinate actions between partners (www.onab.fr). Records are by far not exhaustive with several hundred files per year but are probably sufficient, through a good geographical and breed coverage, to detect most new outbreaks. This article presents an overview of ONAB's activities, focusing on different defects encountered as well as on the identification of the corresponding causative mutations, paving the way for their management in selection.

GROHS C., DUCHESNE A., FLORIOT S., DELOCHE M.-C., BOICHARD D., DUCOS A., DANCHIN-BURGE C., 2016. L'Observatoire National des Anomalies Bovines, son action et ses résultats pour une aide efficace à la gestion des anomalies génétiques. In : Anomalies génétiques. Boichard D. (Ed). Dossier, INRA Prod. Anim., 29, 307-318.