



HAL
open science

Les anomalies congénitales héréditaires chez le porc

Juliette Riquet, Sarah Rousseau, Marie-Jose Mercat, Eric Pailhoux, Catherine Larzul

► **To cite this version:**

Juliette Riquet, Sarah Rousseau, Marie-Jose Mercat, Eric Pailhoux, Catherine Larzul. Les anomalies congénitales héréditaires chez le porc. INRA Productions Animales, 2016, 29 (5), pp.329-338. hal-01603307

HAL Id: hal-01603307

<https://hal.science/hal-01603307>

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

Les anomalies congénitales héréditaires chez le porc

J. RIQUET¹, S. ROUSSEAU¹, M.-J. MERCAT², E. PAILHOUX³, C. LARZUL¹

¹ GenPhySE, Université de Toulouse, INRA, INPT, INP-ENVT, 31320, Castanet Tolosan, France

² IFIP - Pôle génétique, la Motte au Vicomte, 35651, Le Rheu, France

³ UMR BDR, ENVA, INRA, Université Paris-Saclay, 78350, Jouy-en-Josas, France

Courriel : juliette.riquet@inra.fr

Les anomalies congénitales héréditaires ont un impact économique sur les élevages et sur le bien-être des animaux affectés. Quels sont les anomalies rencontrées le plus souvent chez le porc et que savons-nous aujourd'hui du déterminisme génétique de ces défauts ?

Les anomalies congénitales sont définies comme des défauts de structure ou de fonction présents à la naissance. Si les anomalies congénitales sont rencontrées chez différentes espèces de mammifères, leurs natures et importances (fréquence) respectives varient ; chez le porc les anomalies les plus fréquentes sont de type urogénital (hernies scrotales et inguinales, la cryptorchidie, l'intersexualité et dans une moindre mesure les atrophies ou dissymétries testiculaires, les atrophies de la vulve, l'atrésie anale ou la rétention urinaire). Comme pour d'autres espèces d'intérêt agronomique, l'existence d'anomalies congénitales chez le porc est une préoccupation importante en production porcine en raison du mal-être qu'elles peuvent provoquer aux animaux et des pertes économiques qu'elles entraînent. Au total, toutes anomalies confondues, la perte économique due à ces défauts est estimée à plus de 200 millions d'euros en Europe et par an.

Parallèlement aux facteurs environnementaux, des causes génétiques ont été mises en évidence pour les principales anomalies par l'estimation de paramètres génétiques. Avec le développement de la génétique moléculaire dans les années 1990, de premières recherches des causes moléculaires des défauts les plus fréquents ont été entreprises *via* des approches de clonage positionnel ou la recherche et le test de gènes candidats. Si dans un premier temps les outils moléculaires disponibles n'ont permis que des analyses familiales de cartographie, le développement depuis 2006 de nouveaux outils de génomique moléculaire (puces de génotypage, techniques de séquençage haut débit) et des méthodes d'analyse associées a favorisé la recherche des gènes sous-jacents aux anomalies directement dans les populations commerciales atteintes.

L'objectif de cet article est de dresser un état des lieux des connaissances sur le déterminisme génétique des principales anomalies congénitales chez le porc.

1 / Les principales anomalies congénitales porcines

1.1 / Description phénotypique des anomalies les plus courantes

Quelques études, déjà anciennes, se sont attachées à répertorier de façon la plus exhaustive possible les différentes anomalies rencontrées dans les élevages. Les études les plus récentes se sont limitées à l'étude des malformations les plus courantes et dont l'impact est le plus préjudiciable pour les élevages. Nous nous limiterons donc ici à présenter une liste des anomalies répertoriées chez le porc issue d'une revue bibliographique réalisée par Ollivier *et al* en 1979 (tableau 1) et à donner un bref descriptif des défauts les plus courants (figure 1).

a) Les hernies

Par définition les hernies correspondent au passage de tout ou partie d'un organe interne par une voie ouverte (naturelle ou artificielle). Chez le porc, les hernies les plus fréquentes sont celles impliquant le passage de l'intestin au niveau du nombril, de l'aîne ou du scrotum.

Les hernies ombilicales. Les hernies ombilicales sont dues à une faiblesse de la tunique musculaire de l'abdomen ou à un retard dans la fermeture de l'anneau ombilical suite à la rupture du cordon ombilical reliant le porcelet au placenta. Cette anomalie peut être observée dès la naissance, mais c'est essentiellement

au-delà de 7 semaines qu'elle est généralement identifiée lorsque la quantité du contenu intestinal devient relativement importante et visible (figure 1a).

Les hernies inguino-scrotales. Ce défaut correspond au passage d'une partie de l'intestin par le canal inguinal. Le contenu abdominal peut rester localisé dans le canal (hernie inguinale) ou se déverser dans le scrotum (hernie scrotale) (figure 1b). La hernie scrotale n'est observée que chez les mâles, alors que la hernie inguinale peut survenir chez des animaux des deux sexes. La fréquence de cette anomalie est néanmoins supérieure chez le mâle car l'anneau inguinal profond, par lequel s'effectue la descente testiculaire au cours du développement reste une zone de faiblesse tissulaire. Chez la femelle, le péritoine et le *fascia transversalis* passent tangentiellement à l'anneau inguinal profond, amenant ainsi à son recouvrement.

Le plus souvent les animaux atteints de hernies présentent une croissance plus faible que des animaux sains. Si la taille de la hernie est importante, les complications peuvent être l'étranglement de l'intestin, les occlusions intestinales, des nécroses ou la perforation intestinale ; dans le cas de hernies scrotales des dysfonctions gonadiques voire l'atrophie ou la nécrose testiculaire sont également possibles.

b) La cryptorchidie

La cryptorchidie est une anomalie spécifique aux mâles, correspondant à un défaut de descente testiculaire de l'abdomen au scrotum, *via* le canal inguinal. La cryptorchidie peut être unilatérale ou bilatérale mais la forme unilatérale gauche est la plus fréquente. Les animaux mono-cryptorchides (ou

monorchides) peuvent être appelés « pif » ou « piffre » (figure 1c). Selon la position interne du testicule on peut distinguer la cryptorchidie abdominale de la cryptorchidie inguinale ; néanmoins chez le porc, l'ectopie est plus souvent abdominale qu'inguinale.

Chez le jeune animal, la cryptorchidie peut correspondre à un retard de descente du testicule, qui se résorbe naturellement sans intervention chirurgicale. Dans des cas extrêmes le défaut reste, et un testicule de petite taille demeure localisé à proximité du rein. Les conséquences en production sont de deux natures : les cryptorchides bilatéraux « vrais » sont stériles ; le second problème correspond

aux cas de retard de descente, qui perdurent au-delà de la période de castration des porcelets. Ces cas de descente tardive entraînent des problèmes de qualité de la viande due à la production d'androsténone au cours de la croissance (« odeur de verrat »).

c) L'intersexualité

L'intersexualité est un défaut du développement des organes reproducteurs d'animaux de caryotype femelle (XX). Les organes génitaux externes sont virilisés à des degrés variables, avec présence de clitoris péniforme avec hypospadias, de scrotum vide, et parfois d'oblitération vaginale (figure 1d). La moitié

des cas d'animaux intersexués chez le porc, correspond à des hermaphrodites vrais possédant des ovotestis (Pailhoux *et al* 2001c) ou un ovaire et un testicule (Pailhoux *et al* 2001b). Les canaux de Müller ne sont pas totalement résorbés en présence de testicules. L'utérus est présent, mais les trompes utérines s'arrêtent avant les gonades. Le plus souvent, les organes génitaux externes sont femelles. L'autre moitié des animaux atteints sont des pseudohermaphrodites ; ils présentent des gonades similaires à des testicules retenus dans la cavité abdominale. Les organes génitaux internes et externes sont masculins, avec parfois un clitoris péniforme. Après la puberté, les testicules apparaissent plus petits que des testicules normaux, dus à l'absence de cellules germinales. Les animaux sont stériles dans le sens mâle, malgré la présence de tubes séminifères et de cellules de Sertoli et de Leydig. Quelques rares cas de femelles hermaphrodites fertiles (dans le sens femelle) ont été décrits.

d) L'atrésie anale

Cette anomalie est causée par un défaut de développement du rectum qui ne débouche pas au niveau de l'anus (figure 1e). Chez le mâle, l'atrésie anale est létale ; chez les porcelets femelles le rectum peut déboucher sur une fistule recto-vaginale permettant une défécation par la vulve.

e) Le « splay-legs »

Le « *splay-legs* » (ou porcelet « nageur ») correspond à une hypoplasie myofibrillaire entraînant un affaissement du porcelet nouveau-né (figure 1f) ; la forme la plus fréquente touche essentiellement les pattes arrière (le porcelet reste en position assise), la forme la plus sévère affectant les quatre pattes. Les conséquences en élevage sont une mortalité importante due à la difficulté rencontrée par les porcelets pour se nourrir et à un taux d'écrasement par la truie plus important.

f) Le syndrome « trembleur »

Cette anomalie se caractérise par des tremblements rythmés et continus du corps du porcelet. Ce défaut serait associé à un défaut de myélinisation de la moelle épinière ; la mortalité d'animaux atteints de cette anomalie est forte en raison de leur incapacité à accéder aux tétines pour se nourrir.

1.2 / Incidence des anomalies congénitales sur la production porcine

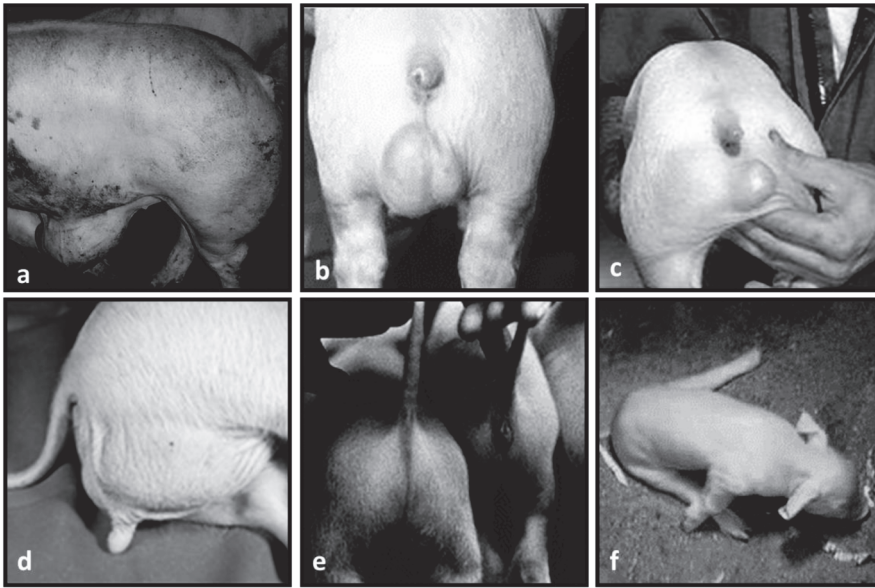
Il existe une littérature abondante destinée à évaluer, à partir d'enquêtes, l'incidence des anomalies congénitales en production porcine (Done *et al* 1972,

Tableau 1. Anomalies congénitales référencées chez le porc dans l'étude bibliographique publiée par Ollivier *et al* (1979).

Les anomalies indiquées en gras sont celles décrites dans la partie 1.1.

Anomalies de la peau	<i>Epithriogenesis imperfecta</i> <i>Pityriasis rosea</i> <i>Dermatosis vegetans</i>
Anomalies du squelette	Hydrocéphalie Fissure palatine Anomalies de la colonne vertébrale Anomalies des membres Anomalies des doigts (syndactylie, polydactylie, absence) Faiblesse d'aplombs (Ostéochondrose)
Anomalies des systèmes nerveux et musculaire	Tremblements congénitaux Epilepsie Ataxie congénitale Paralysie du train postérieur Rigidité articulaire congénitale Hypoplasie myofibrillaire (splay-legs) Autres myopathies Hyperthermie maligne
Anomalies sanguines	Porphyrie Hémophilie Leucémie Maladie hémolytique Thrombocytopenie
Anomalies hormonales et métaboliques	Nanisme Œdème du nouveau-né Détrousse respiratoire aiguë Rachitisme Obésité
Anomalies du tractus digestif	Hernie ombilicale Hernie Inguino-scrotale Anus imperforé
Anomalies urogénitales	Hypoplasie rénale Obstruction des urètres Cryptorchidie Stérilité du verrat Anomalies du tractus femelle Intersexualité Féminisation testiculaire « Freemartinisme »

Figure 1. Anomalies congénitales les plus courantes : a) hernie ombilicale, b) hernie scrotale, c) cryptorchidie, d) intersexué, e) atrésie anale et f) « splay-legs ».



Partlow *et al* 1993, Bampton 1994 ; Thaller *et al* 1996, Larzul *et al* 2008, Walters 2010). Cependant la majorité de ces publications sont relativement anciennes et portent le plus souvent sur l'étude de petits effectifs. De plus dans beaucoup de ces enquêtes le type génétique ou les conditions environnementales n'ont pas été pris en compte alors que des facteurs comme l'alimentation, la conduite de l'élevage ou la qualité des bâtiments peuvent avoir une incidence forte sur la prévalence des anomalies. L'autre difficulté rencontrée est que les critères d'évaluation de ces enquêtes sont hétérogènes ; certaines études sont basées sur l'envoi de questionnaires aux éleveurs, d'autres sur l'examen clinique des animaux par un vétérinaire, ou sur l'étude des causes de saisies des carcasses à l'abattoir. Il est important de souligner que quelle que soit la méthode d'évaluation utilisée, certains animaux atteints peuvent ne jamais être identifiés si le diagnostic nécessite une intervention particulière ou si l'anomalie dont il est atteint n'est visible qu'à un stade bien précis de sa vie. Les évaluations obtenues sont donc généralement considérées comme une sous-évaluation de l'incidence des anomalies dans les élevages.

L'impact des anomalies congénitales ne se limite pas aux pertes enregistrées à la naissance.

- Entre la fécondation et la naissance on estime à 1,2 - 2% les pertes dues à une mortalité préimplantaire ou à des malformations fœtales. À ce stade la cause majeure de ces pertes serait les anomalies chromosomiques.

- À la naissance, le temps écoulé entre la mise bas et l'accès à la mamelle est crucial pour la survie du porcelet ; des

malformations des membres ou des anomalies musculaires comme le « splay-legs » et les tremblements handicapent le porcelet dans sa capacité à se déplacer jusqu'aux tétines et diminuent ainsi sa viabilité. Toutes anomalies confondues, 2 à 3% des porcelets dans les élevages seraient affectés par une anomalie (Mulley et Edwards 1984, Thaller *et al* 1996) dont les conséquences sur la survie sont variables. Alors que seuls 0,2% des animaux atteints de cryptorchidie et 4 à 10% des animaux atteints de hernies meurent ou sont euthanasiés, 75% des porcelets atteints d'atrésie anale (100% des mâles et 50% des femelles) et 100% des porcelets « trembleurs » sont perdus.

- Au-delà de la période périnatale, des complications survenues au cours de la vie de l'animal, peuvent entraîner des pertes additionnelles ou nécessiter une

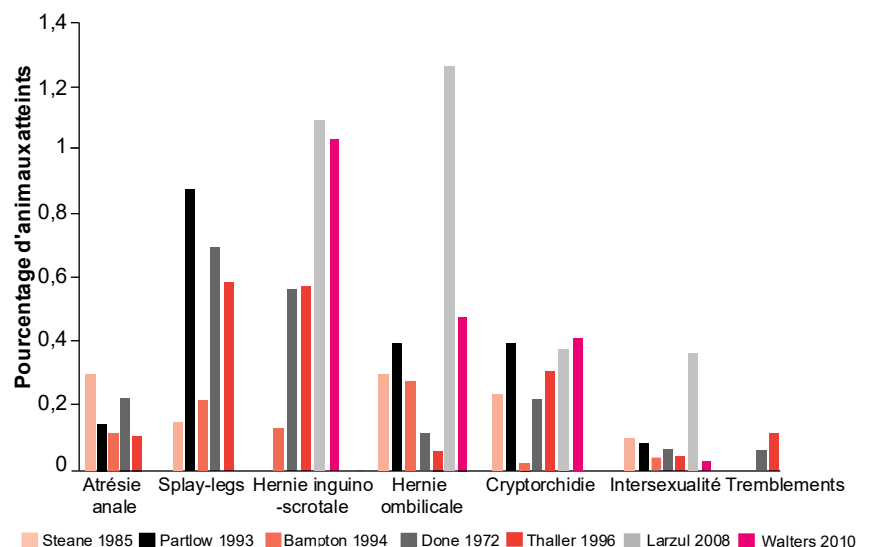
euthanasie en cas de souffrance. Mais en post-sevrage et en engraissement les conséquences sont surtout d'ordre économique en raison de retards de croissance, ou de défauts de qualité de la viande entraînant une dépréciation de la carcasse à l'abattoir.

- En dehors de répercussions à l'étage de production, les anomalies peuvent également induire des pertes lors de la reproduction. On estime qu'un quart des échecs de reproduction seraient dus à une anomalie du tractus génital femelle et correspondraient principalement à des obstructions de l'oviducte et des follicules kystiques. La fonction reproductrice mâle peut également être affectée, soit par des défauts chromosomiques (Ducos *et al* 2002), soit via des mutations affectant les gènes de la spermatogénèse (Sironen *et al* 2006). La figure 2 résume les valeurs d'incidence estimées pour les anomalies les plus courantes et publiées dans différents articles. En résumé, un taux d'animaux atteints, quelle que soit l'anomalie congénitale, compris entre 2,5 et 5% est actuellement considéré comme un taux « normal ». Au-delà il est désormais acquis que des facteurs de risque accrus doivent être recherchés et corrigés dans la conduite de l'élevage, ce qui aboutit très souvent à des échanges animés entre éleveurs et « fournisseurs » de génétique.

1.3 / Les facteurs de risques autres que génétiques

De nombreuses études ont rapporté que la race ou le troupeau conditionnaient la prévalence des anomalies congénitales chez le porc. Mais il est également acquis que la saison, la parité, la taille de portée, le sexe et les pratiques d'élevage peuvent également être des facteurs de risques.

Figure 2. Incidences des anomalies les plus courantes estimées dans le cadre de sept études réalisées à partir de populations indépendantes.



a) La saison

Le « *splay-legs* » ou les tremblements congénitaux sont généralement décrit comme des anomalies survenant par crises ponctuelles dans les élevages. Van Der Heyde *et al* (1989), Sellier *et al* (2008) ont rapporté une fréquence supérieure de cas de « *splay-legs* » chez les porcelets nés aux mois de mai, août et novembre ; la prévalence de cas de tremblements congénitaux serait également supérieure à l'automne.

b) La parité et la taille de portée

Une étude réalisée dans de grands élevages commerciaux en Australie rapporte que les portées présentant un ou plusieurs porcelets atteints sont de plus grande taille que les portées sans animaux atteints (10,9 vs 9,9 porcelets) (Mulley et Edwards 1984). Cette différence entre portées de grande taille et portées plus petites est également observée pour les pertes anténatales et périnatales (9,3% vs 6,8%), ainsi que pour les pertes enregistrées entre la naissance et le sevrage (29,8% vs 17,4%). Des différences existent également entre parités : la proportion de portées contenant au moins un animal atteint et la proportion d'animaux atteints au sein de la portée augmentent au fur et à mesure des parités, de façon concomitante avec l'augmentation de la taille de portée.

c) Le sexe

Si des anomalies comme la hernie scrotale ou la cryptorchidie sont par essence spécifiques des mâles (ou l'intersexualité spécifique des femelles), certaines études rapportent que le « *splay-legs* » a une incidence deux fois plus importante chez les mâles que chez les femelles (Holl et Johnson 2005). De même la cyphose (une déformation de la colonne vertébrale) serait plus importante chez les mâles castrés que chez les femelles (Straw *et al* 2009).

d) Les pratiques d'élevage

Certaines pratiques ou conduites d'élevage peuvent être des facteurs de risque accru d'apparition d'anomalies congénitales : la castration des porcelets, si elle est mal réalisée peut induire des défauts de fermeture du canal inguinal et favoriser l'apparition de hernies inguino-scrotales. Les hernies ombilicales peuvent, quant à elles, être favorisées suite à des défauts de cicatrisation de l'anneau ombilical dus à des problèmes d'infection, des conditions de mise bas difficiles, des pressions excessives et répétées sur l'abdomen (comportement entre animaux, densité trop importante lors du transport, manipulation lors de la castra-

tion). Chez les truies, des carences alimentaires (en vitamines ou en acides aminés) ou la présence de mycotoxines dans l'alimentation pourraient également induire un taux plus important de porcelets présentant une anomalie. Bien que ces différents facteurs soient considérés comme à risque et que des recommandations de bonnes pratiques soient communiquées afin de réduire la prévalence de porcelets atteints, il n'existe pas d'étude permettant de quantifier l'incidence réelle de ces différents facteurs.

1.4 / Déterminisme génétique des anomalies les plus fréquentes

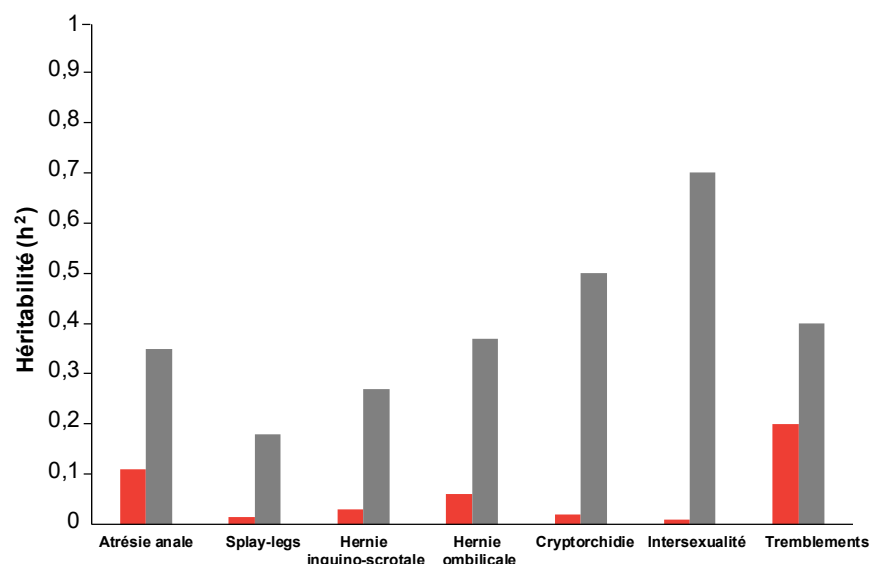
Tout le monde s'accorde sur le fait, qu'en dehors des conditions d'élevage, une part de la prédisposition à de nombreuses anomalies congénitales est génétique. La grande majorité des études présentant des évaluations d'incidence ont également comme finalité d'évaluer l'héritabilité de ces défauts. Mais là encore, les différences de conditions d'enregistrement entre études influencent les estimations. Les valeurs d'héritabilité rapportées dans la bibliographie sont très hétérogènes (voir figure 3), mais à quelques exceptions près, sont relativement faibles.

Afin d'évaluer le plus finement possible le déterminisme de quelques anomalies, certaines équipes se sont attachées à réaliser des croisements dirigés afin de constituer des lignées, *a minima* des isolats génétiques « enrichis » pour un des défauts. La première expérience a eu lieu entre 1922 et 1929, avec une sélection destinée à augmenter la fréquence des hernies scrotales (Warwick 1931). Une augmentation très irrégulière de la fréquence des hernies a été obtenue : les fré-

quences ont augmentées de 14% (génération 1) à 40% (génération 2), avant de stagner pendant 3 générations puis d'augmenter de nouveau et atteindre à la sixième et dernière génération une fréquence de 90% de mâles atteints. La lignée « Tsukuba » a été réalisée à partir du croisement entre quatre femelles atteintes d'atrésie anale et un mâle non atteint (Okhawa et Hori, 1997). À l'issue de cette première génération, des croisements successifs entre frères et sœurs atteints ont permis d'aboutir à une lignée « *inbred* » dans laquelle la prévalence des atrésies anales est de 62%.

De la même façon, l'INRA dans les années 1990 a constitué une lignée Large-White (LW) dans laquelle la fréquence d'animaux intersexués était cinq fois plus importante que dans la population commerciale LW (Pailhoux *et al* 1995). Cette approche reste rare car elle nécessite un fort investissement avec très souvent une intervention chirurgicale afin de garder vivants les animaux atteints (porcelets mâles atteints d'atrésie anale) ou de pouvoir utiliser ces animaux comme reproducteurs (ablation de l'ovotestis chez les animaux intersexués présentant un ovaire et un ovotestis). Ces animaux expérimentaux produits sur des installations dédiées à la recherche sont pourtant extrêmement intéressants car *i)* ils permettent la fabrication de croisements dirigés destinés à évaluer le déterminisme génétique (mono- ou polygénique, autosomal ou sexuel...) des anomalies et *ii)* ils permettent de réaliser une analyse phénotypique fine pour décrire et classer les différentes formes phénotypiques rencontrées. Pour l'atrésie anale et l'intersexualité, ces travaux ont permis de privilégier l'hypothèse que ces défauts seraient essentiellement déterminés par un ou

Figure 3. Valeurs d'héritabilité minimum (rouge) et maximum (gris) estimés à partir de différentes populations de référence.



deux gènes à effet important (déterminisme oligogénique) plutôt que par de nombreux gènes dont les faibles effets se cumuleraient (déterminisme polygénique).

Pour la grande majorité des anomalies congénitales il est courant de lire en guise de conclusion d'études publiées : « les hypothèses génétiques retenues font état soit d'un gène récessif, soit de deux gènes récessifs, soit d'un déterminisme polygénique ». En pratique, bien que le nombre de gènes sous-jacents soit difficile à évaluer, les estimations d'héritabilité résumées sur la figure 3 permettent néanmoins de savoir si, parallèlement à des pratiques d'élevage adaptées, la sélection peut être un moyen de réduire la prévalence des anomalies les plus courantes.

2 / Le déterminisme moléculaire des anomalies congénitales

Forts des résultats obtenus par l'analyse quantitative du déterminisme des anomalies congénitales les plus fréquentes, plusieurs programmes de détection de « *Quantitative Trait Loci* » (QTL) et de gènes majeurs ont été mis en place pour rechercher les gènes sous-jacents à la prédisposition des animaux à ces anomalies. Comme pour l'analyse d'autres caractères d'intérêt agronomique en production porcine les premières études ont été réalisées *i)* sans *a priori* sur la localisation des *loci* dans le génome à l'aide de marqueurs microsatellites ou *ii)* *via* une approche gène candidat. À partir de 2008, suite à la commercialisation d'une première puce de génotypage comprenant 60 000 marqueurs « *Single Nucleotide Polymorphism* » (SNP), des analyses d'association ont été mises en œuvre.

2.1 / Stratégies de cartographie de *loci* prédisposant aux anomalies congénitales

La cartographie génétique est basée sur la co-ségrégation des valeurs phénotypiques d'un caractère avec les allèles d'un ou plusieurs marqueurs génétiques d'une région chromosomique au sein d'une population. Cette stratégie implique de disposer d'une population d'effectif suffisamment important dans laquelle le caractère étudié ségrége (les différentes formes du phénotype sont identifiées dans la population), d'une mesure phénotypique fiable et représentative de la variabilité du phénotype, et de marqueurs génétiques, polymorphes dans la population étudiée, répartis tout au long du génome.

Les deux différences majeures entre un programme de cartographie de gènes

de prédisposition à une anomalie et la cartographie de *loci* contribuant à la variabilité d'un caractère quantitatif sont *i)* la mesure phénotypique et *ii)* l'hypothèse faite sur le déterminisme génétique. Le plus souvent le phénotype enregistré est binaire, « malade » vs « sain » et rares sont les dispositifs où une description exhaustive et détaillée, suite à une autopsie, est enregistrée. La seconde différence réside dans l'hypothèse faite sur l'origine et l'histoire évolutive des mutations : dans les différentes études publiées « de clonage positionnel » le postulat sous-jacent est que la mutation responsable d'une anomalie dans un isolat génétique est unique ; tous les animaux atteints sont malades à cause d'une même mutation, apparue un jour par le passé chez un ancêtre commun aux différents malades. L'évènement mutationnel est unique. Il est accepté par tous que la variabilité génétique d'un caractère quantitatif de production par exemple peut résulter de polymorphismes différents localisés dans plusieurs gènes d'une (ou plusieurs) voie(s) métabolique(s). Mais *a contrario*, la notion d'hétérogénéité allélique (plusieurs mutations à effet variable existent pour un même gène dans la population) ou d'hétérogénéité génétique (différents gènes mutés peuvent aboutir au même phénotype) est généralement exclue des hypothèses initiales des programmes de cartographie génétique de gènes de prédisposition aux anomalies. Le scénario est donc que la mutation apparue dans un chromosome est transmise en même temps que ce chromosome ancestral. Au fur et à mesure des générations ce chromosome fondateur est remanié en raison des recombinaisons méiotiques, mais autour de la mutation subsiste un petit segment ancestral : les allèles aux marqueurs localisés sur ce segment sont en déséquilibre de liaison (DL) avec l'allèle muté. Si la mutation est apparue à la génération précédente les descendants porteurs de la mutation partageront un large segment identique par descendance (IBD) hérité de leur parent atteint ou porteur. Plus la mutation est ancienne plus la taille du segment en fort DL sera petite. Toutes les études de cartographie de *loci* prédisposant aux anomalies congénitales sont basées sur ce principe et seuls les modèles statistiques utilisés ont évolué au fur et à mesure que le nombre de marqueurs génétiques disponibles a augmenté.

Les premiers travaux de cartographie génétique ont été réalisés à partir de cartes génétiques de marqueurs de type microsatellite, *via* l'analyse de 100 à 150 marqueurs répartis sur l'ensemble du génome. Mais à l'échelle des populations porcines, l'analyse d'un marqueur tous les 25cM environ peut ne pas être suffisante pour identifier une associa-

tion *via* le DL entre la mutation et un allèle à un marqueur moléculaire si la mutation est très ancienne. Afin de maximiser les chances d'identifier une région candidate, la majorité des premières analyses ont été menées à partir de dispositif familiaux afin de tirer parti de la liaison familiale entre un parent et ses descendants atteints. Ces dispositifs ont alors été analysés par une analyse de liaison afin de rechercher une co-transmission d'une région chromosomique et le statut « malade » entre parents et descendants, puis dans un second temps *via* des analyses d'association afin d'identifier potentiellement un allèle à un (ou plusieurs) marqueur associé au statut « malade » dans la population. La commercialisation d'une puce générique porcine de génotypage comprenant 60 000 marqueurs SNP (20 marqueurs par cM) en 2008 a grandement facilité les travaux de génétique moléculaire. Dès lors, les dispositifs de cartographie utilisés ont été basés sur l'utilisation d'animaux sains et atteints, non apparentés, issus d'un même isolat génétique (race ou lignée) et des études d'association uniquement basées sur l'exploitation du déséquilibre de liaison existant au sein des populations porcines ont été menées.

2.2 / Recherche des gènes de prédisposition aux anomalies congénitales majeures en France

a) Les programmes ANOPORC et SwAn

En 2006, les organisations de sélection porcine ADN, GENE+, Nucleus et Pen Ar Lan et l'IFIP, fédérées au sein de BIOPORC, ont décidé de mettre en place en collaboration avec l'INRA un dispositif de recherche destiné à développer un outil moléculaire permettant la contre-sélection des principaux défauts congénitaux dans les populations porcines françaises. Dans un premier temps des fiches descriptives des principales anomalies ont été réalisées pour servir d'appui aux professionnels afin de réaliser un phénotypage des principales anomalies, homogène entre les différents élevages de sélection. En parallèle un prélèvement biologique permettant de préparer un échantillon d'ADN, a été réalisé sur les animaux atteints, leurs deux parents et deux pleins-frères/sœurs sains (du même sexe que l'animal atteint). Pendant les trois premières années du programme ANOPORC, tout type d'anomalie a été collecté. Comme attendu la majorité des cas collectés étaient atteints de hernie iguino-scrotale ou ombilicale, de cryptorchidie ou d'intersexualité. Compte tenu du nombre d'échantillons collectés au cours des trois premières années du programme, une étude d'association pangénomique a été initiée en 2009 à partir de cette collection afin d'identifier

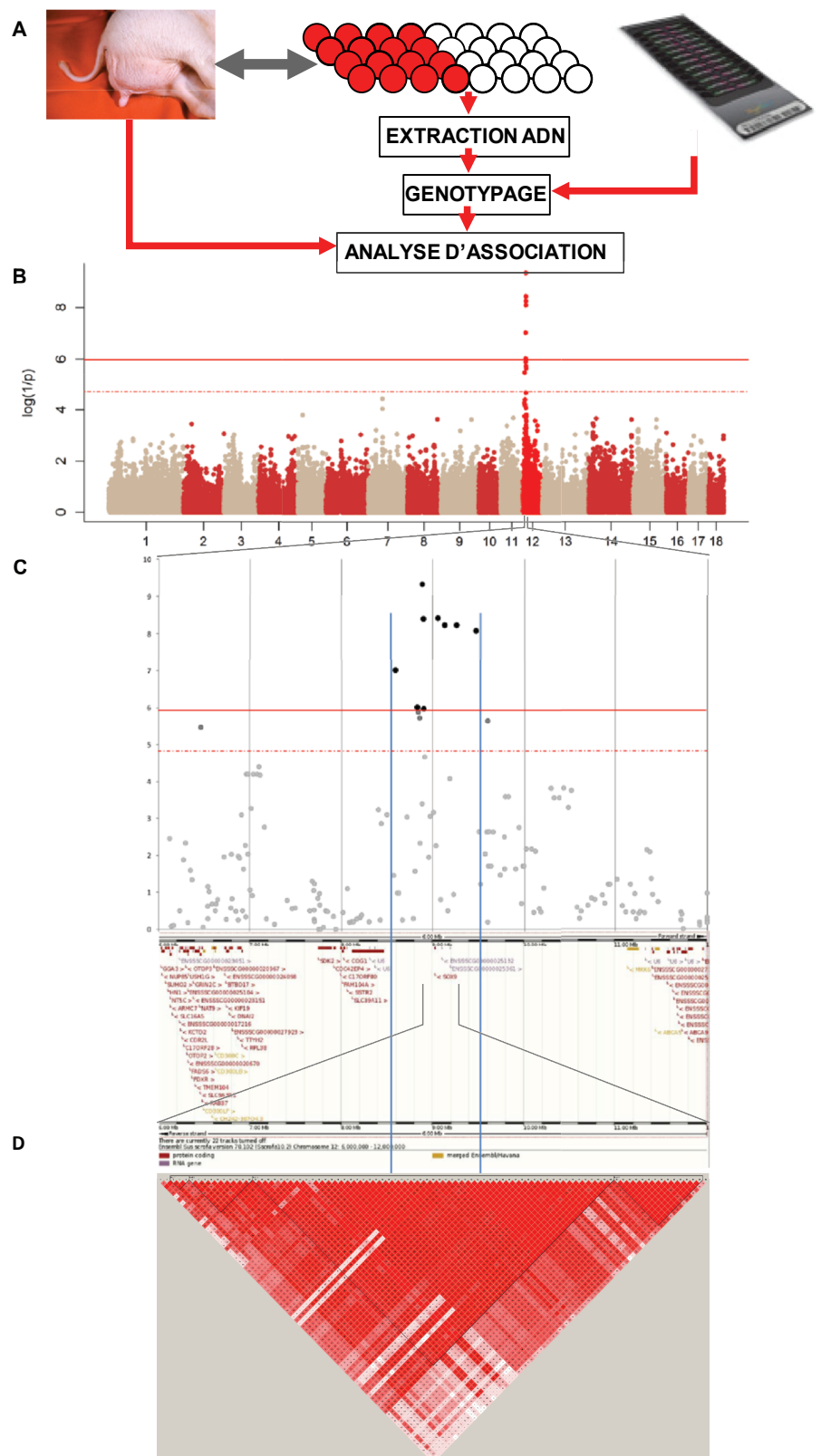
les régions du génome contenant les gènes responsables de ces anomalies (ou de leur apparition) exceptées les hernies ombilicales (programme ANR SwAn).

b) Exemple de cartographie : recherche du locus de prédisposition à l'intersexualité chez le porc

Chez le porc, la fréquence de l'intersexualité varie de 0,1 à 0,5% chez les femelles. Ce défaut est le plus souvent détecté en cours de croissance en raison du développement de caractères morphologiques de type mâle, parfois à l'abattoir par l'identification de testicules en position abdominale. À l'abattoir l'incidence de l'intersexualité est estimée supérieure à 0,2%. Les conséquences déjà évoquées précédemment de cette anomalie sont des problèmes de stérilité, d'infections génitales, de croissance réduite et de déclassement de carcasses à l'abattoir en raison de problème de teneur accrue en androsténone (odeur de verrat). Ces animaux peuvent également présenter des comportements plus agressifs en élevage.

Chez le porc, trois origines possibles de cas d'intersexualité ont été identifiées dans les années 1990. La première identifiée (4% des cas), est la conséquence de mosaïcisme induisant la présence simultanément de cellules des deux sexes, 38XX et 38XY (19 paires de chromosomes dont une paire de chromosomes sexuels respectivement XX ou XY). La seconde, et la moins fréquente (2% des cas), résulte de la présence d'une petite portion du chromosome Y, contenant le gène SRY (« *Sex-determining Region of the Y chromosome* »), chez des individus de caryotype (38XX). Dans ces deux cas l'intersexualité est due à la présence et à l'expression du gène SRY, identifié en 1990 comme étant le facteur induisant la première étape de la différenciation gonadique en testicule, à partir de la crête urogénitale fœtale. Les cas d'intersexualité de la catégorie la plus fréquente (94%) sont des animaux de caryotype femelle (38XX) pour lesquels le phénotype intersexué est indépendant de l'expression du locus SRY, ce gène étant absent du génome de ces individus. Ces cas seraient déterminés par un ou plusieurs loci autosomaux (Pailhoux *et al* 2001a). Pour rechercher les gènes (autres que SRY) induisant des problèmes d'inversion sexuelle, un criblage préalable de SRY a été réalisé sur les échantillons recueillis dans le cadre de la collection ANOPORC ou les familles collectées à l'INRA dans les années 1990. Parmi les individus classés intersexués, 9 ont répondu positivement et 60 autres animaux atteints (négatifs pour SRY) issus de 21 pères et de 36 mères différents ont

Figure 4. Étapes successives de la cartographie du gène SOX9, candidat à l'intersexualité chez le porc.



A : L'analyse est réalisée à partir d'un échantillonnage d'ADN issus d'individus sains et d'individus atteints. Le génotypage est réalisé à l'aide d'une puce comprenant 60 000 marqueurs SNP et l'étude d'association permet de corréliser la ségrégation du phénotype avec la ségrégation des allèles au SNP. **B** : Résultats statistiques obtenus (représentation sous forme de Manhattan plot). Une région du chromosome 12, porte les marqueurs les plus associés au phénotype. **C** : Zoom de l'intervalle candidat identifié et annotations des gènes connus dans la région. **D** : Carte du déséquilibre de liaison autour de la région du gène candidat SOX9.

été sélectionnés pour une analyse d'association. Les analyses réalisées ont permis de mettre en évidence un signal d'association significatif entre l'intersexualité et 15 marqueurs SNP, adjacents, situés sur le chromosome 12. Ces marqueurs localisés entre les positions 7,10 Mb et 9,59 Mb définissent un intervalle d'environ 2,5 Mb, le marqueur le plus significatif étant en position 9,05 Mb (Rousseau *et al* 2013). Parmi les données d'annotation disponibles dans cette région seul un gène est connu et décrit dans ce petit intervalle ; il s'agit de SOX9 (*SRY-related HMG-box gene 9*), acteur majeur de la différenciation sexuelle chez le mâle.

Des travaux publiés chez la souris ou l'Homme indiquent que des défauts de régulation de SOX9 sont impliqués dans des désordres du développement sexuel. Fort des résultats génétiques obtenus chez le porc *via* l'analyse d'association et de connaissances fonctionnelles acquises chez d'autres espèces, ce gène est un excellent candidat à l'intersexualité chez le porc (figure 4). Dans la suite de ce travail des analyses de cartographie fine ont été menées ainsi que le séquençage de 2 animaux atteints et de 2 animaux témoins afin de rechercher la mutation causale. Dans l'état actuel de ce travail un, voire deux haplotypes (combinaison d'allèles portés sur un même chromosome) sont surreprésentés chez des animaux intersexués, mais un nombre trop important de variants différencie ces haplotypes des haplotypes « sains » dans la population. À ce jour, aucun polymorphisme n'est particulièrement candidat et une caractérisation exhaustive par séquençage d'un plus grand nombre d'individus atteints et sains doit être entreprise.

c) Les autres anomalies étudiées dans le cadre de SwAn

Les études d'association réalisées dans le cadre du programme SwAn pour les hernies inguino-scrotales et la cryptorchidie n'ont pas permis d'identifier des gènes candidats positionnels et fonctionnels. Contrairement aux résultats obtenus pour l'intersexualité aucun signal d'association très significatif n'a été obtenu et seules quelques régions suggestives ont été trouvées. Les régions de prédisposition identifiées pour les hernies inguino-scrotales sont présentées dans la figure 5. Alors que l'intersexualité semble essentiellement conditionnée par un gène à effet majeur (SOX9), les hernies inguino-scrotales et la cryptorchidie semblent déterminées par plusieurs *loci* et le nombre d'échantillons analysés dans cette étude (120 cryptorchides et 250 animaux atteints de hernie) serait alors trop faible pour mettre en évidence des *loci* ayant chacun un effet de faible

ampleur (manque de puissance statistique).

À titre de comparaison des études d'association dédiées à l'étude de maladies polygéniques chez l'Homme ont été réalisées sur des dispositifs de 2 000 à 10 000 individus. Une explication alternative serait la qualité insuffisamment précise du phénotypage, évoquée précédemment : échantillonner sur le terrain permet de constituer à moindre coût et rapidement une collection d'échantillons biologiques d'animaux phénotypés. *A contrario* cette stratégie ne permet pas une analyse fine du phénotype (surtout si elle nécessite l'euthanasie des animaux), et il n'est pas exclu que sous un même « intitulé phénotypique » des défauts différents soient enregistrés. Mais comme présenté ci-dessous ces résultats sont comparables à ceux obtenus par d'autres équipes de recherche.

2.3 / État des lieux des gènes identifiés

Au total il existe relativement peu de publications de cartographie génétique de *loci* de prédisposition aux anomalies congénitales, et le nombre de travaux ayant abouti à l'identification du ou des gènes sous-jacents, voire de la mutation causale est encore plus faible.

OMIA (« *Online Mendelian Inheritance in Animals* », <http://omia.angis.org.au>) est une base de données destinée à répertorier l'ensemble des maladies héréditaires à déterminisme simple, connues chez 224 espèces animales autres que l'Homme et la souris. Chez le porc 241 maladies et défauts sont répertoriés (dont 99 sont un équivalent d'une pathologie humaine), mais seules 34 mutations ont été publiées (tableau 2). Ces nombres sont faibles par rapport aux autres espèces d'intérêt agronomique et d'importance économique. Parmi ces mutations, huit correspondent à des mutants de coloration, trois à des défauts musculaires,

initialement sélectionnés car ils présentaient des avantages sélectifs sur le taux de muscle, et huit à des mutations induites par transgénèse afin de produire des animaux modèles pour des pathologies humaines. Sur les 15 mutations restantes, 12 correspondent effectivement à des défauts/pathologies identifiés dans certaines populations dont deux affectant la spermatogénèse chez le ver rat (tableau 2).

Comme indiqué dans ce tableau bilan, aucun gène de prédisposition aux hernies ou à la cryptorchidie n'a pour l'heure été identifié. Quelques travaux destinés à évaluer la pertinence de quelques gènes candidats (choisis sur base des connaissances fonctionnelles documentées dans d'autres espèces) ont été publiés mais aucune mutation causale candidate n'a pour l'instant été proposée. Les autres travaux publiés sont des études GWAS (études d'association) sans *a priori*. La figure 5, représente la localisation des régions candidates de prédisposition aux hernies inguino-scrotales, détectées par analyses d'association à partir de différentes populations. La majorité des études ont été faites en utilisant comme population de « cas » des porcelets « atteints », excepté les travaux les plus récents de Sevillano *et al* (2015), où le phénotype utilisé est une « valeur génétique dérégressée » estimée à partir de données binaires enregistrées sur 1 359 765 animaux purs et croisés issus d'environ 5 000 verrats LW ou Landrace (LR). L'ensemble des résultats publiés indiquent que le déterminisme des hernies inguino-scrotales et de la cryptorchidie est polygénique et que chaque locus contribue faiblement à la variance du caractère. Sevillano *et al* (2015) rapportent que chaque région QTL explique environ 1% de la variance d'incidence de la cryptorchidie en population LW (entre 0,48 et 2,77% en population LR) et que les régions QTL de prédisposition aux hernies détectées dans ces deux races contribueraient au mieux à 1,5% de la variance du caractère.

Figure 5. Localisation des régions QTL déterminant la prévalence des hernies inguino-scrotales identifiées dans 6 études de cartographie génétique indépendantes.

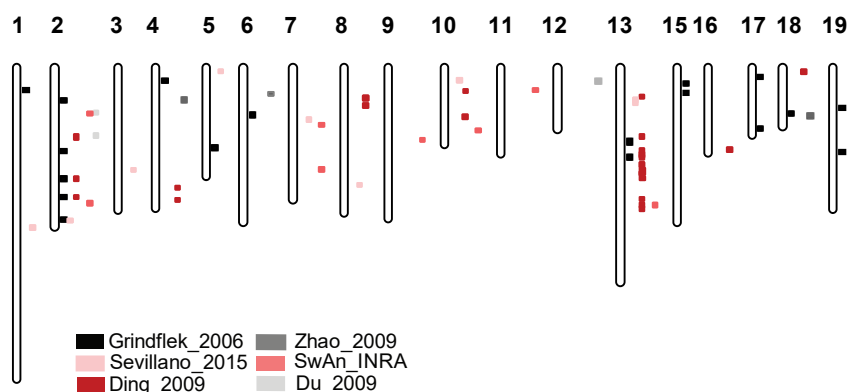


Tableau 2. Liste des gènes et mutations causales identifiés chez le porc et répertoriés dans la base OMIA.

<http://omia.angis.org.au/home/> . Les couleurs indiquent les classes de phénotypes différents ; seule la classe indiquée en blanc correspond à des maladies congénitales.

Caractère/Maladie	Référence OMIA	Symbole	Nom	Classe de Phénotype
Blood group system ABO	1089	GGTA1	<i>glycoprotein, alpha-galactosyltransferase 1</i>	ABO
Coat colour, dominant white	209	KIT	<i>v-kit Hardy-Zuckerman 4 feline sarcoma viral oncogene homolog</i>	Couleur
Coat colour, patch	1743	KIT	<i>v-kit Hardy-Zuckerman 4 feline sarcoma viral oncogene homolog</i>	Couleur
Coat colour, white belt, due to KIT	1745	KIT	<i>v-kit Hardy-Zuckerman 4 feline sarcoma viral oncogene homolog</i>	Couleur
Coat colour, roan	1216	KITLG	<i>KIT ligand</i>	Couleur
Coat colour, extension	1199	MC1R	<i>melanocortin 1 receptor (alpha melanocyte stimulating hormone receptor)</i>	Couleur
Coat colour, albinism	202	TYR	<i>tyrosinase</i>	Couleur
Coat colour, blond	1362	TYRP1	<i>tyrosinase-related protein 1</i>	Couleur
Coat colour, brown	1249	TYRP1	<i>tyrosinase-related protein 1</i>	Couleur
Non-shivering thermogenesis, absence of	1436	UCP1	<i>uncoupling protein 1</i>	Genet Pop
Tremor, high-frequency	1200	MYH7	<i>myosin, heavy chain 7, cardiac muscle, beta</i>	Maladie
Dwarfism, Schmid metaphyseal chondrodysplasia	1718	COL10A1	<i>collagen, type X, alpha 1</i>	Maladie
Membranoproliferative glomerulonephritis type II	636	CFH	<i>complement factor H</i>	Maladie
Hypercholesterolaemia	499	LDLR	<i>low density lipoprotein receptor</i>	Maladie
Severe combined immunodeficiency disease, autosomal, T cell-negative, B cell-negative, NK cell-positive, with sensitivity to ionizing radiation	1986	DCLRE1C	<i>DNA cross-link repair 1C</i>	Maladie
Resistance to oedema disease (F18 receptor)	862	FUT1	<i>fucosyltransferase 1 (galactoside 2-alpha-L-fucosyltransferase, H blood group)</i>	Maladie
Microtia	1952	HOXA1	<i>homeobox A1</i>	Maladie
Stress syndrome	1685	DMD	<i>dystrophin</i>	Maladie
Deafness	259	MITF	<i>microphthalmia-associated transcription factor</i>	Maladie
Vitamin D-deficiency rickets, type I	837	CYP27B1	<i>25-hydroxyvitamin D3 1alpha-hydroxylase</i>	Maladie
Ear size	1579	PPARD	<i>peroxisome proliferator-activated receptor delta</i>	Morphologie
Sperm, short tail	1334	SPEF2 / ARMC3	<i>sperm flagellar 2 / armadillo repeat containing 3</i>	Reproduction
Spermatogenic arrest	1673	TEX14	<i>testis expressed 14</i>	Reproduction
Familial adenomatous polyposis	1916	APC	<i>adenomatous polyposis coli</i>	Transgénique
Cancer model, KRAS and TP53	1990	TP53 / KRAS	<i>tumor protein p53 / Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog</i>	Transgénique
Cystic fibrosis	1794	CFTR	<i>cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (ATP-binding cassette sub-family C, member 7)</i>	Transgénique
Diabetes mellitus, type II	284	GIPR	<i>gastric inhibitory polypeptide receptor</i>	Transgénique
Severe combined immunodeficiency disease, X-linked	899	IL2RG	<i>interleukin 2 receptor, gamma</i>	Transgénique
Severe combined immunodeficiency disease, autosomal, T cell-negative, B cell-negative, NK cell-positive	1574	RAG1 / RAG2	<i>recombination activating gene 1 & 2</i>	Transgénique
Retinitis pigmentosa	1413	RHO	<i>rhodopsin</i>	Transgénique
Cone-rod dystrophy 6	1929	GUCY2D	<i>guanylate cyclase 2D</i>	Transgénique
Muscular hypertrophy (double muscling)	683	MSTN	<i>myostatin</i>	Viande
Meat quality (Rendement Napole)	1085	PRKAG3	<i>protein kinase, AMP-activated, gamma 3 non-catalytic subunit</i>	Viande
Malignant hyperthermia	621	RYR1	<i>ryanodine receptor 1 (skeletal)</i>	Viande

3 / Gestion des anomalies en sélection

Cette dernière partie est destinée à aborder la façon dont les anomalies congénitales ont été traitées en sélection. L'élimination des anomalies par sélection est un sujet depuis longtemps étudié et des recommandations sur l'élimination de certains animaux pour la reproduction

avaient déjà été formulées dans les années 1940 (Bergé 1941). La contre-sélection des anomalies congénitales s'est longtemps faite de manière simple. Suivant le degré de gravité de l'anomalie, il pouvait s'agir d'une simple élimination des animaux atteints, d'une élimination de toute la portée, voire une élimination des reproducteurs ayant engendré des animaux atteints. Le constat est que cette sélection a sans doute permis de

maintenir le taux d'apparition des anomalies congénitales, notamment des hernies, à des niveaux relativement faibles, mais n'a pas conduit à les faire complètement disparaître.

L'occurrence des anomalies congénitales a un coût sociétal pour la filière porcine en termes de santé et de bien-être ainsi qu'un coût économique dû aux traitements, aux réformes involontaires

et à la mortalité. Bien que l'occurrence des anomalies soit relativement faible, l'impact en sélection est beaucoup plus important ; on estime en effet que 15 à 20% des portées présenteraient au moins un animal atteint d'une anomalie. La stratégie visant à éliminer des portées entières n'est pas sans conséquence sur l'amélioration génétique. En effet, cette stratégie conduit à éliminer des animaux non atteints, potentiellement non porteurs de gènes défavorables, et améliorateurs pour les autres caractères d'intérêt. Elle induit donc une moindre intensité de sélection et donc une moindre performance du schéma de sélection. Compte tenu du faible progrès réalisé sur la diminution du nombre de porcelets atteints d'anomalies dans les élevages, cette stratégie est de moins en moins utilisée pour l'élimination des anomalies.

Les développements méthodologiques en génétique moléculaire des années 1990, ont permis d'envisager la recherche des régions du génome déterminant la prédisposition aux anomalies et l'utilisation de marqueurs moléculaires (voire des mutations causales) pour une Sélection Assistée sur Marqueurs (SAM). Les études de détection de QTL n'ont pas permis de mettre en évidence un mécanisme simple de transmission des anomalies, et n'ont abouti le plus souvent qu'à mettre en évidence quelques QTL ayant des

effets très limités. L'élimination des anomalies par sélection assistée par marqueur n'a donc pas été non plus une solution efficace.

Le déterminisme génétique de la majorité des anomalies congénitales chez le porc étant de nature polygénique, une sélection sur index a été mise en place dans certaines populations commerciales. L'utilisation d'un index de sélection pose le problème du poids à accorder aux anomalies dans l'index global. Ce poids dépend généralement des paramètres génétiques estimés dans chaque population (héritabilité et corrélations génétiques avec l'ensemble des autres caractères d'intérêt), de la fréquence observée des anomalies et des objectifs de réduction. Selon Beissner *et al* (2003), l'utilisation d'un index de sélection incluant la valeur génétique estimée pour « l'ensemble des anomalies » a permis de diminuer la fréquence des anomalies congénitales de 0,11% par an avec une hétérogénéité de résultat entre les différentes anomalies (Beissner *et al* 2003). Il faut notamment souligner que cette sélection n'a pas permis de diminuer la fréquence d'apparition des hernies scrotales, des « splay-legs », ni de l'intersexualité. La mise en œuvre d'un index de sélection spécifique d'une anomalie peut s'avérer plus efficace. C'est la stratégie actuelle mise en œuvre par certaines

organisations de sélection ; à titre d'exemple, le poids donné aux hernies scrotales et ombilicales et au caractère cryptorchidie est de l'ordre de 1 à 3% de l'index global dans des populations Landrace et Duroc norvégiennes. En 2007, une baisse de fréquence de défaut a été estimée dans des populations porcines maternelles nord-américaines (McLaren 2007), suite à la prise en compte du caractère « hernie inguino-scrotale » dans l'index.

Conclusion

Depuis de nombreuses années, les recherches en génétique se sont attachées à décrire, estimer la prévalence et gérer l'incidence des anomalies congénitales en production porcine. Le constat majeur est que contrairement à l'espèce bovine, la majorité des défauts ne sont pas déterminés par un seul gène à effet majeur. Tous les travaux s'accordent aujourd'hui sur le fait qu'un déterminisme polygénique où chaque *locus* contribue faiblement à la variance du caractère est le modèle le plus fréquent. Actuellement, si quelques travaux de clonage positionnel perdurent pour quelques anomalies comme l'intersexualité, de nombreuses entreprises de sélection ont désormais entrepris de contre-sélectionner les défauts les plus préjudiciables *via* l'intégration du caractère dans le calcul de l'index génétique.

Références

- Bampton P.R., 1994. The investigation of genetic and hereditary disorders of pigs. *Pig J.*, 32, 68-82.
- Beissner B., Hamann H., Distl O., 2003. Prevalence of congenital anomalies of the pig breeds German Landrace and Pietrain in Bavaria. *Züchtungskunde*, 75, 101-114.
- Bergé S., 1941. The inheritance of paralysed hind legs, scrotal hernia and atresia ani in pigs. *J. Hered.*, 32, 271-274.
- Ding N.S., Mao H.R., Guo Y.M., Ren J., Xiao S.J., Wu G.Z., Shen H.Q., Wu L.H., Ruan G.F., Brenig B., Huang L.S., 2009. A genome-wide scan reveals candidate susceptibility loci for pig hernias in an intercross between White Duroc and Erhualian. *J. Anim. Sci.*, 87, 2469-2474.
- Done J.T., Reed H.C.B. Deeble F.K., 1972. Hereditary defects and diseases of pigs. Rep. a Work. Party to Chief Vet. Off. MAFF.
- Du Z.Q., Zhao X., Vukasinovic N., Rodriguez F., Clutter A.C., Rothschild M.F., 2009. Association and haplotype analyses of positional candidate genes in five genomic regions linked to scrotal hernia in commercial pig lines. *PLoS One*, 4, e4837.
- Ducos A., Pinton A., Yerle M., Séguéla A., Berland H., Brun-Baronnat C., Bonnet N., Darré R., 2002. Cytogenetic and molecular characterization of eight new reciprocal translocations in the pig species. Estimation of their incidence in French populations. *Genet. Select. Evol.*, 34, 389-406.
- Grindflek E., Moe M., Taubert H., Simianer H., Lien S., Moen T., 2006. Genome-wide linkage analysis of inguinal hernia in pigs using affected sib pairs. *BMC Genet.*, 7, 25.
- Holl J.W., Johnson R.K., 2005. Incidence and Inheritance of Splayleg in Nebraska Litter Size Selection Lines. *Nebraska Swine Report*, 24-28.
- Larzul C., Delaunay I., Schwob S., Mercat M.J., 2008. Paramètres génétiques des principales anomalies congénitales porcines. *Journ. Rech. Porcine*, 40, 141-142.
- McLaren D.G., 2007. Recent developments in genetic improvement of pigs. *Manitoba Swine Seminar*.
- Mulley R.C., Edwards M.J., 1984. Prevalence of congenital abnormalities in pigs. *Aust. Vet. J.*, 61, 116-120.
- Okhawa H., Hori T., 1997. Naturally occurring pig model of anorectal malformations. *Jpn J. Pediatr. Surg.*, 29, 211-216.
- Pailhoux E., Cotinot C., Popescu P., Dando P., Gogué J., Legault C., 1995. L'intersexualité chez le porc : Aspects physiologiques et génétiques. *Journ. Rech. Porcine*, 27, 81-86.
- Pailhoux E., Mandon-Pepin B., Cotinot C., 2001a. Mammalian gonadal differentiation: the pig model. *Reprod. Suppl*, 58, 65-80.
- Pailhoux E., Parma P., Sundström J., Vigier B., Servel N., Kuopio T., Locatelli A., Pelliniemi L.J., Cotinot C., 2001b. Time course of female-to-male sex reversal in 38,XX fetal and postnatal pigs. *Dev. Dyn.*, 222, 328-240.
- Pailhoux E., Vigier B., Vaiman D., Schibler L., Vaiman A., Cribiu E., Nezer C., Georges M., Sundström J., Pelliniemi L.J., Fellous M., Cotinot C., 2001c. Contribution of domestic animals to the identification of new genes involved in sex determination. *J. Exp. Zool.*, 290, 700-708.
- Partlow G.D., Fisher K.R.S., Page P.D., MacMillan K., Walker A.F., 1993. Prevalence and type of birth defects in Ontario swine determined by mail survey. *Can. J. Vet. Res.*, 57, 67-73.
- Rousseau S., Iannuccelli N., Mercat M.J., Naylies C., Thouly J.C., Servin B., Milan D., Pailhoux E., Riquet J., 2013. A genome-wide association study points out the causal implication of SOX9 in the sex-reversal phenotype in XX pigs. *PLoS One*, 8, 1-11.

- Sellier P., Dando É., Dando P., 2008. Induction of parturition in the sow and incidence of splayleg syndrome in the newborn piglet. *Anim. Res.*, 48, 153-161.
- Sevillano C.A., Lopes M.S., Harlizius B., Hanenberg E.H., Knol E.F., Bastiaansen J.W., 2015. Genome-wide association study using deregressed breeding values for cryptorchidism and scrotal/inguinal hernia in two pig lines. *Genet. Select. Evol.*, 47, 1-8.
- Sironen A., Thomsen B., Andersson M., Ahola V., Vilkkki J., 2006. An intronic insertion in KPL2 results in aberrant splicing and causes the immotile short-tail sperm defect in the pig. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, 103, 5006-5011.
- Straw B., Bates R., May G., 2009. Anatomical abnormalities in a group of finishing pigs: prevalence and pig performance. *J. Swine Heal. Prod.*, 17, 28-31.
- Thaller G., Dempfle L., Hoeschele I., 1996. Investigation of the inheritance of birth defects in swine by complex segregation analysis. *J. Anim. Breed. Genet.*, 113, 77-92.
- Van Der Heyde H., De Mets J.P., Porreye L., Henderickx H., Calus A., Bekaert H., Buysse F., 1989. Influence of season, litter size, parity, gestation length, birth weight, sex and farrowing pen on frequency of congenital splayleg in piglets. *Livest. Prod. Sci.*, 21, 143-155.
- Walters J.R., 2010. Have we forgotten about inherited disease? *AGBU Pig Genet. Work.*, 79-86.
- Warwick B., 1931. Breeding experiments with sheep and swine. *OHIO Agric. Exp. Station, Bulletin*, 480, 1-35.
- Zhao X., Du Z.Q., Vukasinovic N., Rodriguez F., Clutter A.C., Rothschild M.F., 2009. Association of HOXA10, ZFPM2, and MMP2 genes with scrotal hernias evaluated via biological candidate gene analyses in pigs. *Am. J. Vet. Res.*, 70, 1006-1012.

Résumé

Les anomalies congénitales sont définies comme des défauts de structure ou de fonction présents à la naissance. Bien que la fréquence des anomalies congénitales soit relativement faible, leur impact en production porcine est significatif. Elles provoquent le plus souvent un mal-être des animaux et une dépréciation des carcasses à l'abattoir induisant des pertes économiques. Les anomalies congénitales peuvent être de nature diverse, mais les défauts les plus courants rencontrés chez le porcelet sont de type urogénital (les hernies inguinales et scrotales, la cryptorchidie et l'intersexualité). Ces défauts peuvent être dus à des problèmes nutritionnels, aux conditions d'environnement ou à la conduite de l'élevage, mais une part de leur déterminisme est très souvent génétique. Les développements récents des outils de génomique permettent désormais d'entreprendre, à grande échelle, des études d'association afin d'identifier les régions chromosomiques des gènes impliqués. L'identification des mutations causales est devenue une priorité afin de proposer de nouveaux schémas de sélection. L'objectif de cet article est de présenter une synthèse des connaissances génétiques sur les anomalies congénitales les plus fréquentes chez le porc et les stratégies mises en œuvre pour gérer ces défauts en sélection.

Abstract

Hereditary congenital diseases in pigs

Congenital diseases are defined as physical or functional defects, which are present at birth. Although the incidence of congenital disorders is quite low, it is a significant problem in the pig industry. These defects have a serious impact on animal welfare and induce economic losses due to carcass depreciation. Congenital diseases are various but the most common defects occurring in piglets are urogenital diseases (scrotal or inguinal hernias, cryptorchidism, and intersexuality). Defects can arise from nutritional, environmental, management causes, as well as hereditary. Recently the developed genomics tools enable large scale, genome wide association studies to identify chromosomal regions containing causal genes. Identification of causal mutations became a priority to propose new selection schemes. The aim of this article is to present an overview of genetic knowledge on the most frequent congenital diseases in pigs, and the strategies implemented to manage these defects in selection.

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). INRA Prod. Anim., 29, 329-338.