

Associer dépistage de porteurs de tares et sélection génomique permettrait à la race BBB de tirer parti de façon optimale des nouvelles avancées technologiques et d'être parmi les premières races viandeuses au monde à se doter de l'outil génomique.



Gestion des tares héréditaires et sélection assistée par marqueurs

Les perspectives offertes par la génomique en Blanc-Bleu belge

Notre physique, notre caractère, nos dons et petits défauts, notre prédisposition ou au contraire notre résistance à certaines maladies, sont en grande partie inscrits dans notre génome. Il sera bientôt possible de lire complètement ce génome. Il en va de même dans le monde animal. Cette situation va bouleverser la façon de sélectionner les animaux. En réalité, la révolution génomique a déjà fait son entrée en génétique animale, y compris en race Blanc-Bleu Belge!

*Michel Georges et Carole Charlier
Unité de génomique Animale, Faculté de Médecine Vétérinaire et GIGA-R,
Université de Liège*

Etat des lieux pour trois pathologies en cours d'étude:

Le tableau reprend l'état actuel des connaissances, des **trois pathologies en cours d'étude concernant**:

- le taux de mortalité des veaux MUT/MUT (Mortalité);
- l'estimation de la fréquence des animaux porteurs MUT/+ dans la population (Porteurs),
- les principales lignées à risque identifiées (Lignées) et une brève description des signes cliniques.

Entité clinique	Mortalité	Porteurs	Lignées	Signes cliniques
Gestation prolongée	100%	10 à 15%	Fausto de Fontena Bourgogne de Somme Riant Christophe de l'Abbaye	Non déclenchement du vêlage Gestation pouvant aller jusqu'à 14 mois Grands veaux osseux, longs poils, longs onglons Absence de l'adénohypophyse
Hamartome	100%	~10%	Osborne van Terbeck Bison de Somme Gabin d'Offoux	Masse vasculaire au niveau de la gencive inférieure Tête courte et busquée, lanque sortie Eau dans la matrice
Arthrogripose	100%	< 2%	Ministre du Bouchelet Kalimine de Barsy Fontaine	Déformation des articulations des membres Opacité de la cornée (œil blanc) Fente palatine Hernie ombilicale Eau dans la matrice

Gestion des tares héréditaires

Les tares héréditaires figurent certainement parmi les caractéristiques les plus faciles à reconnaître à la lecture du génome. Celles-ci résultent de déficiences dans nos gènes. Pour rappel, notre génome c'est ~ 20.000 "instructions" (appelées gènes) encodées dans un texte de 3 milliards de caractères dont chacun reçoit une copie de son père (via le spermatozoïde) et une copie de sa mère (via l'ovocyte); chacun des gènes existe dans la population sous une petite dizaine de formes légèrement différentes (appelées allèles). Nous sommes tous porteurs de l'ordre de 2-5 allèles défectueux ou mutations. Sur les 2 x ~ 20.000 allèles que comporte notre génome cela ne porte en général pas à conséquence puisque de toute façon la copie d'un des deux parents seulement est mutante. Comme l'allèle correspondant de l'autre parent est parfaitement normal, nos cellules disposent de toutes les instructions dont elles ont besoin pour fonctionner correctement. La probabilité pour qu'un individu reçoive deux copies défectueuses pour le même gène est en général très faible, mais augmente lors de mariages consanguins.

Suite à la sélection artificielle intense, alliée à l'utilisation généralisée d'insémination artificielle (IA), les croisements consanguins sont monnaie courante en production animale. C'est là un état de fait généralisé et quasi inévitable, qui n'est certainement pas propre à la race BBB mais à toutes les races hautement sélectionnées et spécialisées. Mais le résultat des courses est que les tares héréditaires posent nettement plus de problèmes chez les animaux domestiques que chez l'homme.

On assiste ainsi chez les bovins à l'émergence périodique de nouvelles tares pour lesquelles des proportions alarmantes d'animaux, y compris taureaux d'IA, s'avèrent porteurs. On se souviendra ainsi des épisodes BLAD (Bovine Leucocyte Adhesion Deficiency) et CVM (Congenital Vertebral Malformations) en race Holstein-Frisonne.

Plus près de chez nous, en race BBB, sept entités cliniques préoccupantes sont à l'heure actuelle recensées, avec des fréquences de porteurs dans la population allant de 2% à 30%. Grâce à la génomique, il est maintenant possible d'identifier les porteurs en "lisant leur génome". Des tests diagnostiques étaient jusqu'à présent disponibles pour quatre entités cliniques (Dystonie musculaire congénitale I et II, Syndrome de la queue tordue et Nanisme proportionné). Trois nouveaux tests sont désormais proposés (voir encadré).

La réaction spontanée des éleveurs est d'éliminer, purement et simplement, tout animal porteur de la reproduction, en particulier les taureaux. Malheureusement cette approche drastique s'avère rapidement être une impasse. La proportion d'animaux indemnes des sept tares en cours d'étude est à l'heure actuelle réduite à moins de 50%. Éliminer les 50% porteurs d'une ou plusieurs des tares est non seulement une catastrophe économique pour les centres d'insémination, mais en plus une catastrophe génétique à au moins deux titres:

1) On jette littéralement "le bébé avec l'eau du bain". En effet, les animaux éliminés de la reproduction à cause des tares dont ils s'avèrent porteurs recèlent néanmoins de nombreux allèles à effet améliorateur sur des caractères favorables tel le développement

musculaire et tous les caractères repris dans les index de cotation linéaire.

2) On exacerbe le problème des tares en réduisant encore la diversité génétique. En effet, les reproducteurs retenus sont eux aussi porteurs de 2-5 mutations non encore reconnues, mais qui ne manqueront pas de se manifester dans les générations futures quand la majorité des animaux descendront des quelques reproducteurs restants.

Cette situation paradoxale correspond exactement au dilemme auquel fait face aujourd'hui la race BBB. On pourrait décider de faire marche arrière et de tout simplement ignorer la nouvelle source d'information moléculaire. Ce serait là une erreur! Les tares coûtent cher aux éleveurs: en pertes directes (pour la population BBB, on estime qu'une augmentation d'1% de la mortalité correspond à plus d'1 million d'euros de perte par an), mais également indirectement parce que les tares nuisent gravement à la réputation d'une race déjà controversée dans certains pays voisins.

La solution consisterait à garder des animaux porteurs de tares comme reproducteurs (y compris des taureaux d'IA), mais d'éviter les croisements "à risque" (c.à.d. le croisement entre un taureau et une vache tous deux porteurs de la même mutation). Cela peut se faire de deux façons. D'une part, en évitant des croisements entre géniteurs trop proches génétiquement, c.à.d. minimiser la consanguinité sur base de données généalogiques. Mais on sait que cette approche a ses limites: des animaux peu apparentés peuvent malgré tout être porteurs de la même tare, et des animaux proches peuvent ne pas l'être. D'autre part, en "lisant le génome" d'un maximum de reproducteurs y compris des vaches.

Le recours aux tests diagnostiques maintenant disponibles (voir encadrés) permettrait de choisir les croisements à effectuer en connaissance de cause et d'éviter l'obtention de veaux tarés avec une certitude de 100%. Les tares seraient sous contrôle sans casse génétique. Là où le bas blesse, c'est que les tests génétiques ne sont pas gratuits.

Sélection "génomique" assistée par marqueurs

Le dépistage des porteurs de tares n'est pas la seule application de la génomique. L'année 2008 correspond à une véritable révolution en sélection laitière. Les taureaux d'insémination qui étaient jusqu'alors sélectionnés sur base du progeny-test, procédure longue (5-6 ans) et coûteuse (~35,000 euros par taureau testé), le sont maintenant sur base de l'ADN: la lecture de leur génome. Cette lecture peut se faire immédiatement après la naissance et permet donc d'identifier les futurs champions à un prix qui correspond à une fraction du prix du progeny-test. Toutes les sociétés de sélection d'une certaine importance se sont donc empressées de recourir à cette nouvelle technique, dite de "sélection génomique". Le terme sélection génomique trouve, dans ce cas, son origine dans le fait qu'on est obligé, pour appliquer la technique, de lire l'entièreté du génome. Contrairement aux tares qui dépendent d'un seul gène défectueux, la valeur d'élevage d'un animal (par exemple le V€G en race Holstein), dépend de centaines si pas de milliers de gènes. Pour se faire une idée précise de la valeur d'élevage d'un jeune veau il faut donc "lire" tous ces gènes. En outre, il faut avoir lu le génome pour quelques milliers d'individus de valeur d'élevage connue (l'ensemble d'apprentissage) afin d'établir l'effet de chaque gène/allèle sur celle-ci. L'accès à la sélection génomique n'est donc pas trivial.

La sélection génomique a fait une entrée en trombe chez les bovins laitiers chez qui ses bénéfices sont déjà évidents. La situation est légèrement plus compliquée en cheptel viandeux, mais son introduction ne pourrait malgré tout tarder, d'autant plus que de nombreuses équipes de chercheurs dans le monde s'attellent à cet objectif. Il est important que la race BBB soit attentive à ces avancées afin de rester "dans le coup".

Qui contacter?

L'éleveur qui souhaite obtenir un test certifié (certification de l'identité de l'animal prélevé) peut contacter l'AWE asbl au 083/23.06.11 et communiquer le nombre d'animaux (mâles ou femelles) qu'il désire faire tester. Un agent accrédité par l'AWE asbl viendra réaliser le(s) prélèvement(s) sanguin(s) lors d'une visite de routine déjà planifiée ou en urgence (engendre un surcoût). Les échantillons recueillis par un vétérinaire conventionné avec l'AWE asbl sont également certifiés. L'éleveur recevra un formulaire officiel certifié par l'AWE asbl et le Herd-Book Blanc Bleu Belge asbl attestant le statut génétique de l'animal.

Le tableau 1 comprend le coût des tests et de la certification. A noter que le test du nanisme est réalisé gratuitement par le laboratoire de l'Ulg lorsque, pour un animal donné, la demande concerne simultanément les quatre anciens tests (*)

Tableau 1 Tarification labo Ulg et AWE asbl

Coût du laboratoire (*)

		1 à 16 échantillons HTVA	17 échantillons et + HTVA
DMC1	Mâles	27.27	22.31
	Femelles	18.28	14.05
DMCII	Mâles	27.27	22.31
	Femelles	18.28	14.05
SQT	Mâles	27.27	22.31
	Femelles	18.28	14.05
Nanisme proportionné	Mâles	27.27	22.31
	Femelles	18.28	14.05
Gestations prolongées	Mâles	27.27	**
	Femelles	**	**
Hamartome	Mâles	27.27	**
	Femelles	**	**
Arthrogrypose	Mâles	27.27	**
	Femelles	**	**
Extraction ADN	Mâles	27.27	22.31
	Femelles	18.28	14.05

Coût de la certification AWE asbl(*)

	De 1 à 5 échantillons HTVA	De 6 à 10 échantillons HTVA	Plus de 10 échantillons HTVA
Certification ADN			
Première tare en ferme	16,23	10,82	5,41
Tares suivantes en ferme	5,41	5,41	5,41
Expertise publique	5,41	5,41	5,41

(*sous réserve de modifications ou d'erreurs) (** prix actuellement non communiqué par le laboratoire d'analyse)

Faire d'une pierre deux coups

La lecture complète du génome requise pour l'implémentation de la sélection génomique vous donne non seulement l'information requise pour les caractères améliorateurs à sélectionner, mais par la même occasion pour toutes les tares connues et même celles qu'il reste à découvrir. Il semble donc évident que dissocier dépistage de porteurs de tares et sélection génomique pour des caractères améliorateurs serait du gâchis puisque le génome des mêmes animaux serait lu d'une part partiellement pour les tares et d'autre part entièrement pour les caractères de production.

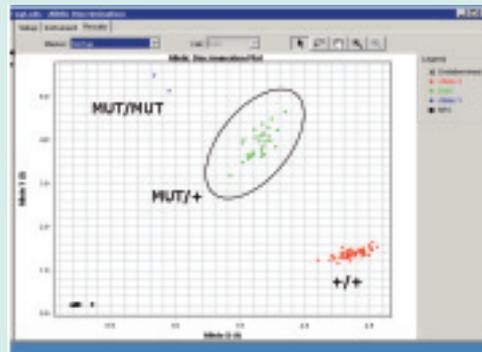
Ne peut-on imaginer un scénario qui ferait d'une pierre deux coups? Nous invitons les éleveurs, le Herdbook Blanc-Bleu Belge, l'AWE asbl et les autorités à réfléchir à un schéma qui permettrait à la race BBB de tirer parti de façon optimale de ces nouvelles avancées technologiques et ainsi d'asseoir son avenir dans un espace de plus en plus compétitif. Les obstacles à franchir sont principalement d'ordre logistique. Si l'interprétation des tests diagnostiques pour les tares est directement accessible à l'éleveur individuel, l'accès à la sélection génomique demande une action concertée. La traduction de la lecture du génome en un message intelligible et utile pour l'éleveur demande un traitement centralisé de données dont la propriété doit être clarifiée. Dans ce contexte, la taille réduite de la population BBB, la motivation et le professionnalisme des éleveurs devraient être un atout. La race BBB a l'opportunité d'être parmi les premières viandeuses au monde à se doter de l'outil génomique.

Les deux types de tests diagnostiques disponibles

Pour rappel, un veau atteint d'une maladie génétique dite "récessive simple", est porteur de deux copies d'une mutation qui va empêcher le bon fonctionnement d'un gène. Le but d'un test diagnostique sera de détecter, avec le plus de sécurité possible, les reproducteurs cliniquement sains mais porteurs d'une copie défectueuse du gène. Pour identifier ces porteurs et éviter ainsi les croisements à risque, deux types de tests sont réalisables: le test direct et le test indirect.

Tests directs:

Le test direct est basé sur la détection de la mutation (défaut moléculaire) elle-même. Sa spécificité, c'est-à-dire la probabilité qu'un animal identifié porteur soit réellement porteur est de 100% (0% faux positifs). Sa sensibilité, c.à.d. la probabilité de détecter TOUS les animaux porteurs sur base de ce test est également de 100% (0% de faux négatifs). Ce type de test est disponible pour les quatre mutations identifiées (Dystonie musculaire congénitale I et II, Syndrome de la queue tordue et Nanisme proportionné).



La figure illustre le résultat d'un test diagnostique direct: ce test est appelé test de discrimination allélique, les animaux (visualisés par des points de couleur) sont en effet séparés en trois groupes selon les allèles qu'ils portent pour un gène donné: les points rouges représentent les animaux sains (+/+), non porteurs; les verts les animaux sains mais porteurs de la mutation (MUT/+) et les bleus sont atteints (MUT/MUT).

Tests indirects:

Le test indirect peut être envisagé dès lors que le défaut génétique est localisé à un endroit particulier du génome mais que la mutation et le gène responsables ne sont pas encore connus. Le test est alors basé sur l'analyse d'une série de marqueurs génétiques qui signent l'identité de la région localisée. Ce test est aussi connu sous le nom de sélection assistée par marqueurs.

La sensibilité d'un test indirect est de plus de 95%, ce qui veut dire que dans moins de 5% des cas, un animal réellement porteur sera déclaré non porteur. De même, sa spécificité n'est pas absolue, elle est de l'ordre de 95%, c.à.d. que dans ~ 5% des cas, un animal déclaré porteur sera en réalité non porteur. Les risques de se tromper peuvent être diminués si des informations de pedigree sont disponibles pour l'individu testé, si l'on augmente le nombre de marqueurs ou si ses parents sont aussi testés. Ce type de test est désormais disponible pour 3 nouvelles entités cliniques décrites dans le tableau de la page 21.

Principe du test indirect: comment savoir si ce veau est porteur d'une mutation X? Une paire de chromosomes est représentée par deux barres, un membre de cette paire, représenté en jaune, a été l'objet, il y a plusieurs générations, chez un animal qualifié de fondateur, d'une mutation (éclair, boule noire) responsable d'une maladie X. Cette mutation se transmet de génération en génération, avec autour d'elle un morceau de chromosome (en jaune) qui est identique au chromosome ancestral sur lequel la mutation est apparue. Les animaux ayant reçu deux mutations (deux boules noires entourées de jaune) présenteront la maladie X. Identifier un animal porteur revient à identifier le bout de chromosome jaune à l'aide d'une série de marqueurs génétiques (flèches rouges) qui signent l'identité de ce bout de chromosome.

