

La mutation (dénommée MUT_3) responsable du syndrome de la queue tordue (SQT) a été identifiée fin 2007 et son test diagnostic mis sur le marché au printemps 2008. La profession a très bien accueilli ce test qui rendait possible l'éradication virtuellement instantanée de la tare puisqu'il permet d'éviter d'accoupler des parents porteurs. Une autre mutation (MUT_c) responsable du même syndrome vient d'être localisée à un autre endroit du même gène sur le taureau Colos Van Daisel.

Carole Charlier, Arnaud Sartelet, Michel Georges.

Unité de Génomique Animale,

GIGA-R et Faculté de Médecine Vétérinaire

Université de Liège

Projet Rilouke, financé par le Ministère de la Région Wallonne, Direction Générale de l'Agriculture.

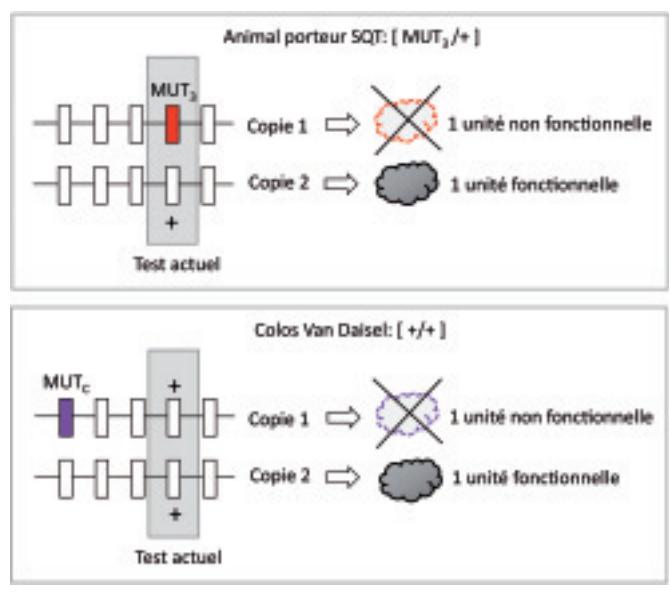
Colos Van Daisel et le syndrome de la queue tordue

Un cas d'école problématique...

Un bref retour en arrière: la mutation (dénommée MUT_3) responsable du syndrome de la queue tordue (SQT) a été identifiée fin 2007 et son test diagnostic mis sur le marché au printemps 2008. A cette époque, lorsque les taureaux en production des centres IA ont été testés, il s'est avéré que 25% d'entre eux étaient porteurs de cette mutation. Depuis, il a été clairement démontré que si la fréquence de la mutation était aussi élevée dans la population Blanc-Bleu Belge, c'était principalement dû à son effet positif sur le développement musculaire lorsqu'elle est présente à une copie (animal porteur, dénoté $MUT_3/+$). Sans le savoir et depuis des années, les éleveurs sélectionnaient préférentiellement les porteurs sur base de leur développement musculaire en moyenne plus important, entraînant par là-même une forte augmentation de la fréquence de ceux-ci et donc du nombre de veaux atteints (animaux malades, présentant le SQT, dénotés MUT_3/MUT_3). En effet, pour rappel, un veau atteint naîtra d'un accouplement de parents porteurs en moyenne une fois sur quatre. La profession a donc très bien accueilli le test diagnostic: celui-ci rendant possible l'éradication virtuellement instantanée de la tare puisqu'il permet d'éviter d'accoupler des parents porteurs. Logiquement, les éleveurs se sont mis à privilégier l'utilisation de taureaux non porteurs (dénotés $+/+$), certains de ne plus avoir à subir de naissance de veaux atteints de SQT même si une proportion non négligeable de leur cheptel femelle était porteuse.

L'étonnement fut donc grand lorsque, récemment, plusieurs cas de veaux présentant des signes cliniques de SQT typiques sont nés d'un taureau IA (Colos Van Daisel) testé non porteur de la mutation identifiée. Pour exclure toute possibilité d'erreur du laboratoire, de l'ADN extrait d'une nouvelle paillette de sperme de Colos a été testé, confirmant son statut $(+/+)$, en parallèle, les diagnostics de paternité ont également certifié l'origine des veaux atteints. Du sang, de tous les

Fig. 1: Le gène SQT, comme tous les gènes, est présent à deux copies schématisées ici par une succession de rectangles (l'une reçue du père et l'autre reçue de la mère). Ce gène est représenté pour deux animaux, l'un porteur de la mutation précédemment identifiée (MUT_3 , en rouge), l'autre (Colos) porteur de la nouvelle mutation (MUT_c , en mauve). Ces deux animaux ne sont pas atteints car la copie non mutée (+) suffit à produire une unité fonctionnelle (protéine) qui assure à elle seule le rôle du gène SQT. Le test diagnostique actuel (rectangle gris) va aller spécifiquement interroger l'endroit précis où se trouve MUT_3 , il ne permet pas de "voir" la nouvelle mutation. Pour cette raison, Colos a été diagnostiqué $(+/+)$.



veaux atteints et leur mère respective, a été prélevé et testé pour la présence de la mutation MUT_3 . Il en est ressorti que toutes les mères étaient porteuses ($MUT_3/+$) et que les veaux atteints de Colos ne portaient qu'une copie de la mutation ($MUT_3/+$), celle reçue de leur mère. Restait alors à tenter de réconcilier la présence d'une seule copie de la mutation chez des veaux montrant par ailleurs une symptomatologie typique des cas MUT_3/MUT_3 .

L'hypothèse la plus vraisemblable était que la copie (+) de Colos, supposée fonctionnelle puisque non porteuse de la mutation MUT_3 , soit en fait invalidée par une mutation différente, localisée à un autre endroit du même gène. Colos serait donc porteur d'une mutation propre (MUT_C) qui, lorsqu'il la transmet à un veau qui a déjà reçu de sa mère une copie mutée "classique" (MUT_3), va donner un veau atteint de SQT puisqu'il a deux copies non fonctionnelles du gène SQT: le veau est donc MUT_C/MUT_3 . Une analyse moléculaire de l'entièreté du gène SQT pour Colos et pour ses descendants atteints a depuis validé cette hypothèse en mettant en évidence cette seconde mutation (MUT_C) et en montrant qu'elle est tout aussi délétère que la première (MUT_3) pour la fonction normale du gène SQT (figures 1, 2 et 3). Une étude préliminaire, sur environ 500 BBB vient d'être réalisée, elle permet de conclure que la nouvelle mutation (MUT_C) a une fréquence très faible (moins de 1% de porteurs) mais peut néanmoins être ponctuellement à l'origine de cas de veaux atteints mais aussi une source de confusion gênante.

Suite à cette découverte, à l'Unité de Génomique Animale de l'Université de Liège, nous avons décidé d'offrir gracieusement le test de détection pour cette nouvelle mutation (MUT_C) rétrospectivement, sur demande, pour tout animal déjà testé pour la première mutation SQT (MUT_3). De plus, à l'avenir, toute nouvelle demande de test SQT portera sur la recherche des deux mutations sans coût supplémentaire pour le propriétaire.

Est-ce que cette situation risque de se reproduire pour d'autres pathologies? C'est très peu probable. Dans le cas présent, il est en effet vraisemblable que les éleveurs, en sélectionnant pour une augmentation du développement musculaire, ont péché, pour la seconde fois, une mutation par ailleurs rare parce qu'elle a, comme la première, un effet positif sur le développement musculaire chez les porteurs.

Résumé:

- Pour qu'un veau soit atteint de SQT, il doit avoir reçu deux mutations, une de son père et une de sa mère.
- Dans la très large majorité des cas de SQT (plus de 99%), ces deux mutations sont les mêmes car elles ont une origine commune, on peut d'ailleurs les retracer dans les pédigrees jusqu'à un ancêtre dit "fondateur".
- Ici dans le cas des veaux SQT ayant Colos pour père, les deux mutations qu'ils ont reçues sont différentes, la première, reçue des mères est une mutation fréquente, précédemment identifiée, à l'origine plus de 99% des veaux SQT, mais la seconde, reçue de Colos est une mutation très rare, existant à moins de 0,5% dans la population.
- Au final cependant le résultat est le même: les veaux ayant la mutation "classique" plus celle de Colos sont atteints de SQT parce qu'ils n'ont pas de copie fonctionnelle du gène responsable.
- Deux tests diagnostiques combinés seront désormais proposés (à partir de mi-mars) au même prix que le test initial pour identifier les porteurs de l'une ou l'autre mutation.

Fig. 2: Ce schéma illustre la transmission de la mutation à partir de deux parents porteurs ($MUT_3/+$) qui vont donner chacun la copie non fonctionnelle du gène SQT à leur veau. Ce scénario se produit en moyenne une fois sur quatre pour un accouplement de porteurs. Ce veau est donc (MUT_3/MUT_3) et malade parce qu'il n'a aucune copie fonctionnelle du gène.

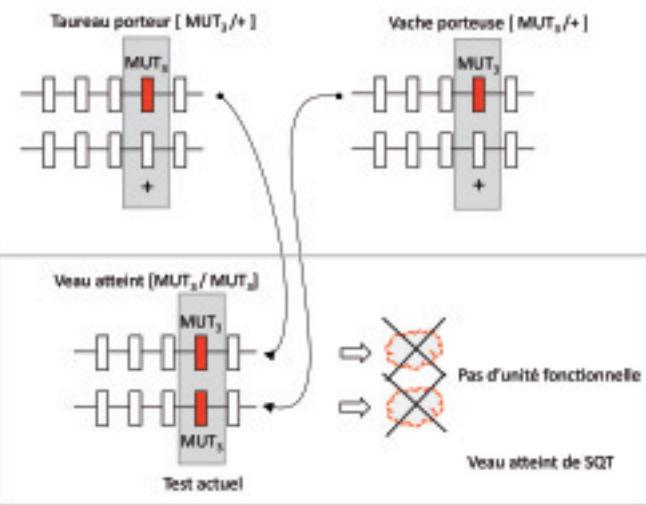


Fig. 3: Ce schéma illustre la transmission de la mutation à partir de deux parents porteurs d'une mutation différente, l'un est ($MUT_C/+$) et l'autre ($MUT_3/+$). Ils vont donner chacun la copie non fonctionnelle du gène SQT à leur veau. Ce veau est donc (MUT_C/MUT_3) et malade parce qu'il n'a aucune copie fonctionnelle du gène. Le nouveau test (rectangle rose) sera allié à l'ancien, il sera alors possible de détecter les deux mutations.

