

# Quelques gènes indésirables à l'origine de maladies génétiques chez les bovins et les ovins

---

## I- Chez les bovins

### 1- Déterminisme monogénique

#### 1-1- Gènes indésirables à transmission autosomique récessive

Les cas de transmission autosomique récessive représentent environ 60% des anomalies d'origine génétique ayant été étudiées à ce jour chez les bovins. Encore une fois, les gènes codant pour ce type d'anomalie sont portés par des autosomes. Soit m l'allèle responsable de la maladie. Soit N l'allèle normal.

Dans le cas d'une maladie autosomique récessive, N est dominant par rapport à m.

Les individus de génotypes Nm et NN présenteront par conséquent un phénotype normal. Les individus Nm sont porteurs sains de l'anomalie, mais ne l'expriment pas.

Les individus de génotype mm, donc homozygotes pour la mutation délétère, sont les seuls à présenter un phénotype malade.

#### Exemple 1 : l'anomalie BLAD

##### Aspects cliniques

Un premier cas de dysfonctionnement des leucocytes est rapporté en 1983, puis en 1987, une série de veaux Holstein atteints d'un syndrome caractérisé par des infections récurrentes associées à une neutrophilie marquée et persistante.

En 1990, un défaut d'expression à la surface des leucocytes de l'intégrine 2 est mis en évidence chez les animaux atteints. La maladie prend alors le nom de Bovine Leukocyte Adhesion Deficiency ou BLAD.

L'affection résulte d'une mutation sur le gène codant pour l'*intégrine2 CD18*. Or, les *intégrines* interviennent dans le processus de diapédèse des leucocytes. Elles permettent une adhésion de la cellule à l'endothélium vasculaire. Les capacités phagocytaires et chimiotactiques des leucocytes d'animaux atteints de **BLAD** sont très sensiblement diminuées par ce défaut moléculaire.

Un des aspects cliniques majeurs du **BLAD** est une sensibilité marquée aux infections des tissus mous, des muqueuses et du tractus intestinal.

Les animaux atteints présentent :

- Ulcères profonds de la bouche,
- une stomatite ulcérate,
- des pertes dentaires,
- des pneumopathies chroniques
- un retard de croissance important.



**Ulcères comblés par des fausses membranes à la base des incisives et sur la langue.**



**A gauche veau atteint de BLAD, à droite veau du même âge. On remarque un retard de croissance marqué**

La mortalité chez les individus atteints de BLAD est de 50% avant l'âge de deux mois, et de 100% à 15 mois

L'anomalie BLAD a diffusé de façon rapide et intense dans la population Holstein mondiale du fait de l'utilisation massive de taureaux porteurs sains de la mutation (ex. : Bell).

### **Exemple 2 : Le syndrome Complexe Vertébral Malformation ou CVM**

Le CVM reste une découverte très récente qui a encore été assez peu étudiée.

En 2001, la mise en évidence du gène en cause a permis un génotypage des individus. Les animaux atteints sont tous homozygotes pour l'allèle muté, tandis que les individus porteurs sains sont hétérozygotes. Cela confirme donc le déterminisme génétique autosomique récessif.

En outre, une récente étude danoise a permis de montrer que l'anomalie résulte de la mutation du gène SLC35A3 codant pour un transporteur de l'UDP-N-acétylglucosamine dans le Golgi, entraînant un défaut de glycosylation des protéines.

Les animaux atteints sont/

- soit des fœtus avortés,
- soit des veaux prématurés,
- soit des veaux mort-nés (il s'agit du cas le plus fréquent),
- soit des veaux nouveau-nés, de quelques heures ou de quelques jours au maximum.

La majorité des individus atteints sont des veaux de fin de gestation (entre 250 et 285 jours).

Le tableau clinique classique de la maladie est le suivant :

- Un poids de naissance très diminué par rapport à la normale.
- Un raccourcissement de la partie cervicale et/ou thoracique de la colonne vertébrale.
- On note aussi la présence d'hémivertèbres, d'une scoliose, de vertèbres fusionnées ou manquantes.
- Malformations des membres antérieures et postérieures.

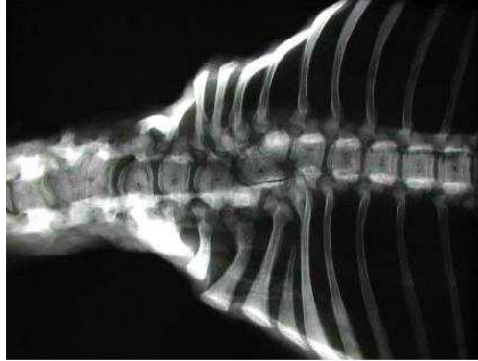
D'autres malformations ont aussi pu être observées, mais de manière beaucoup moins systématique : des malformations cardiaques (anomalies du septum interventriculaire, aorte déviée à droite, hypertrophie du ventricule droit), atélectasie généralisée des poumons



**Veau mort-né atteint de CVM.**



**Vertèbres malformées de veau atteint de CVM**



**Radiographie de la colonne vertébrale d'un veau atteint de CVM.**

(On remarque une scoliose marquée ainsi que de multiples malformations vertébrales)

### 1-2- Gènes indésirables à transmission récessive liée à l'X

Ce type de transmission concerne les gènes portés par le chromosome sexuel X, et non plus par les autosomes.

- Soit  $X_m$  l'allèle morbide mis en cause dans le cas d'une maladie de type récessif liée à l'X.
- Soit  $X_N$  l'allèle normal.

Dans le cas d'une maladie récessive liée à l'X,  $X_m$  est dit récessif par rapport à  $X_N$ .

Ainsi, les individus de génotype  $X_N X_N$  et  $X_N X_m$ , donc femelles, seront de phénotype normal.

Les individus femelles de génotype  $X_m X_m$  (donc homozygotes pour le gène lié à la maladie) seront de phénotype malade.

Les individus mâles, quant à eux, ne portent qu'un seul chromosome X. Ceci implique donc que tout individu mâle porteur de l'allèle  $X_m$  sera de phénotype malade. Il n'y a donc pas de porteur sain chez les mâles dans ce type d'hérédité.

### Exemple : la dysplasie ectodermique

Ce type d'hérédité est retrouvé chez les bovins, mais aussi chez l'Homme et la souris dans la dysplasie ectodermique. Dans l'espèce bovine, cette anomalie a été décrite, avec une incidence très faible, dans plusieurs races. Cependant, elle semble particulièrement toucher les Prim'Holstein de souche allemande.

- Dysplasie : Anomalie dans le développement des tissus, des organes, se traduisant par des malformations (avant ou après la naissance).
- La **dysplasie ectodermique** hypohidrotique (DEH) est une maladie génétique du développement de l'**ectoderme** caractérisée par des malformations des structures **ectodermiques** telles que la peau, les cheveux, les dents et les glandes sudoripares.

### Symptômes cliniques

Cliniquement, les individus atteints montrent, selon le degré de gravité de la maladie, des atteintes des phanères (poils, angles, dents) pouvant être rapprochées de la dysplasie folliculaire des robes diluées chez le chien, mais le tableau clinique peut aller jusqu'à l'absence totale de poils sur différentes parties du tégument.

De plus, associée à ces lésions de la peau, une absence partielle ou totale de dents (oligodontie ou anodontie) est classiquement rapportée.

Chez les individus atteints, l'examen histologique de la peau montre un derme très fin, présentant des follicules pileux très épars et atrophiés à divers degrés. De plus, les glandes sudoripares montrent elles aussi une réduction très significative de leur densité.

En outre, l'anomalie affecte les voies respiratoires.

Récemment, la mutation causale dans l'espèce bovine a été mise en évidence. Il s'agit du gène ED1 porté par le chromosome X.

## 2- Déterminisme génétiques complexes

Cependant, les modalités de transmission de nombre de maladies ne suivent pas les mécanismes simples décrits ci-dessus.

Certaines maladies ont des déterminismes génétiques non mendéliens complexes.

### 2-1- Pénétrance incomplète et expressivité variable

La pénétrance peut se définir comme la probabilité qu'un individu génétiquement prédisposé à une maladie déclare effectivement cette maladie.

Au niveau d'une famille ou d'une population, la pénétrance est complète si :  $(\text{Nombre d'individus malades}) / (\text{Nombre d'individus à génotype morbide}) = 1$ .

Elle est incomplète si ce rapport est inférieur à 1.

### Exemple 1 : Maladie des œdèmes lymphatiques héréditaires

Cette maladie se caractérise par un dysfonctionnement du système lymphatique se traduisant par une atteinte fonctionnelle et un gonflement déformant les extrémités des membres. Cette maladie est polymorphe dans son expression clinique : elle touche les animaux selon des degrés différents, et peut se déclarer à n'importe quel âge.

**Le gène en cause est situé en position distale (finale) sur le chromosome 5.**

Cette maladie se retrouve à la fois chez l'Homme et chez les bovins.

Cette affection génétique permet aussi d'illustrer la notion d'expressivité variable. En effet, dans ce cas, les individus malades présentent des degrés d'atteinte divers. En outre, il est aussi observé pour cette maladie une variabilité de l'âge d'apparition des symptômes.

Dans la plupart des maladies génétiques, les signes cliniques apparaissent à un âge donné, qui peut être différent selon les maladies étudiées, mais qui est relativement homogène pour une affection donnée. Or, ici, tant des individus très jeunes que des animaux adultes peuvent être atteints d'œdèmes lymphatiques héréditaires.

## 3- Déterminisme polygénique

### Exemple : La polydactylie

La polydactylie, définie comme étant la présence d'un nombre de doigts supérieur au nombre de doigts de l'espèce, semble être courante dans le règne animal.

La polydactylie est une affection présente dans de nombreuses races bovines. Cependant, si son expression reste quasiment identique dans chaque race, son mode de transmission est très spécifique de chaque race. Une hérédité polyfactorielle a ainsi été proposée pour la race Simmental (robe pie rouge).



Cette affection atteint les animaux selon différents degrés d'expression. L'atteinte peut atteindre les quatre membres, mais toutefois dans la majorité des cas, seuls les antérieurs sont atteints.



## **II- Anomalies héréditaires chez les ovins**

### **1- Gène booroola**

L'histoire du gène Booroola dans les années 1940, les frères Sears, propriétaires d'un troupeau ovin à Booroola dans le nord de l'Australie, remarquèrent que leurs brebis avaient plus de naissances multiples que celles de leurs voisins. Ils commencèrent à sélectionner des reproducteurs issus de ces portées. Dans les années 1980, Piper et Bindon avancèrent l'hypothèse que cette prolificité accrue pourrait être la conséquence d'une mutation. Cette mutation existe à l'état naturel chez la race Garole en Inde et la race Hu en Chine, et a probablement été transmise à la population Mérinos australienne lors de croisements avec la race Garole à la fin du 18ème siècle.

### **2- Chondrodysplasie héréditaire**

Des anomalies héréditaires peuvent être observées chez les ovins, la plus fréquente est la chondrodysplasie héréditaire ou syndrome de l'araignée (spider syndrom). Rencontrée chez certaines races comme la Suffolk et la Hampshire. C'est une ostéopathie. Maladie des os.

### **3- Dysostoses : Syndactylie**

La syndactylie est une anomalie caractérisée par la fusion complète ou partielle ou la non division des doigts. Cette affection, bien décrite chez les bovins, est un caractère autosomal récessif. Chez les ovins, seuls quelques cas isolés ont été décrits. C'est une maladie héréditaire rare.