

Les anomalies génétiques : définition, origine, transmission et évolution, mode d'action

D. BOICHARD¹, C. GROHS¹, C. DANCHIN-BURGE³, A. CAPITAN^{1,2}

¹ GABI, INRA, AgroParisTech, Université Paris-Saclay, 78350, Jouy-en-Josas, France

² Alice, Maison Nationale des Eleveurs, 75595, Paris, France

³ Institut de l'Élevage, Maison Nationale des Eleveurs, 75595, Paris, France

Courriel : didier.boichard@inra.fr

En introduction à ce dossier, cet article présente les bases à connaître sur les anomalies génétiques : l'origine des anomalies, leur transmission dans les populations, leur fréquence allélique et génotypique et leur mode d'action.

On appelle anomalie génétique un phénotype déviant par rapport la population, le plus souvent délétère, en général rare, et dont le déterminisme est dû principalement, voire exclusivement, à un seul facteur génétique (un gène ou une région chromosomique). Cette définition cache en fait une grande diversité de situations : ainsi les anomalies ne sont pas toutes rares, pas toutes délétères (par exemple, l'absence de cornes chez les bovins) et ne se révèlent *a posteriori* pas toutes monogéniques. Néanmoins, en première approche, nous garderons cette définition qui a le mérite de la simplicité. Le facteur génétique responsable d'une anomalie se transmet d'une génération à la suivante de façon Mendélienne. On peut considérer une anomalie génétique comme une forme de gène majeur avec un des allèles de fréquence généralement faible et d'effet délétère. Le caractère monogénique de l'anomalie la distingue d'un phénotype extrême dans la distribution d'un caractère complexe, résultant plutôt de l'accumulation d'effets génétiques et de milieu défavorables. Il convient de rappeler que toutes les anomalies congénitales ne sont pas d'origine génétique et peuvent résulter de perturbations très diverses : nutritionnelles, infectieuses, environnementales, accidentelles, etc.

Dans ce premier chapitre, nous rappelons les principes généraux associés aux anomalies génétiques mais essayons également de montrer la diversité des situations, en particulier dans la relation entre génotype et phénotype.

1 / L'origine des anomalies génétiques

La source initiale de variabilité génétique est la mutation de l'Acide Desoxy-

xyriboNucléique (ADN). Elle donne naissance à des polymorphismes de l'ADN, également appelés variants génétiques. Le taux de mutation en conditions naturelles est de l'ordre de 10^{-8} par base nucléotidique et par génération d'individus, ce qui signifie que lors de la production d'un gamète, quelques dizaines de nouvelles mutations (ou néo-mutations) sont créées. Ces néo-mutations se retrouvent chez un individu alors qu'elles étaient absentes du génome des parents. La majorité d'entre elles sont des variations d'un ou de quelques nucléotides (par exemple des substitutions et petites insertions ou délétions). D'autres mutations, plus rares, peuvent altérer un fragment plus important de l'ADN, de quelques dizaines à plusieurs millions de bases : on parle alors de variants structuraux. Dans cette catégorie, on trouve par exemple de grandes insertions ou délétions, ou encore des duplications, des inversions ou des translocations de segments chromosomiques.

Dans leur grande majorité, ces mutations n'ont pas d'effet biologique apparent et sont donc considérées comme neutres. Mais quand elles affectent des régions régulatrices ou codantes du génome, elles peuvent avoir un effet délétère ou plus rarement un effet favorable. Les mutations étant le plus souvent des événements uniques, elles apparaissent donc sur un des deux chromosomes de l'individu muté, et leur fréquence initiale à leur apparition est donc de $1/(2n)$, n étant la taille de la population. La plupart des mutations restent d'une fréquence très faible ou sont perdues après quelques générations (car non transmises à la génération suivante). Le génome d'un individu donné compte plusieurs millions de polymorphismes et la part des quelques dizaines de néo-

mutations est très faible par rapport aux millions de polymorphismes qu'il porte. Un individu a donc reçu la très grande majorité de ses allèles de ses parents qui en ont reçu eux-mêmes la plus grande partie dans leurs ancêtres. En revanche, à l'échelle de la population à une génération donnée, le nombre de néo-mutations observables augmente proportionnellement avec l'effectif d'individus. Donc dans une très grande population, toute mutation, même peu probable, peut se produire. On conçoit alors aisément que toute mutation délétère puisse apparaître dans une population.

2 / Fréquence des variants génétiques et facteurs de variation de cette fréquence

Une fois apparu par mutation, un variant est soumis à diverses forces évolutives qui peuvent modifier sa fréquence d'une génération à l'autre. Les principales forces évolutives sont :

- La sélection : si le variant donne un avantage phénotypique augmentant la probabilité de se reproduire et/ou le nombre de descendants, il voit sa fréquence augmenter au cours des générations. Au contraire, un variant avec un effet délétère (réduisant ainsi l'espérance du nombre de descendants) voit sa fréquence diminuer jusqu'à son élimination. La sélection peut être naturelle (en augmentant la fitness ou le potentiel reproductif) ou artificielle, c'est-à-dire pratiquée par l'Homme sur certains caractères zootechniques.

- La migration : un variant absent d'une population peut être apporté depuis une autre population en cas de croisement.

- La dérive génétique ou fluctuation aléatoire de la fréquence allélique liée au nombre fini de reproducteurs. Plus le nombre de reproducteurs est faible, plus la fréquence allélique varie aléatoirement d'une génération à l'autre. À titre d'illustration, considérons un allèle présent à une fréquence de 1% dans une population idéale où chaque reproducteur a une contribution identique. Dans une population de taille 50, cet allèle est porté en espérance par un seul reproducteur et peut ainsi facilement disparaître (ou au contraire voir sa fréquence augmenter). Dans une population d'effectif génétique de 5 000 individus, il sera porté par 100 reproducteurs en espérance, ce qui garantit une certaine stabilité de sa fréquence.

Dans le cas des anomalies, une augmentation de fréquence est généralement due à la sélection ou à la dérive, deux phénomènes qu'il n'est d'ailleurs généralement pas aisé de distinguer. Une augmentation de fréquence est souvent due à un effet fondateur : une origine, c'est-à-dire un individu et ses descendants, sont utilisés largement comme reproducteurs. Si un reproducteur porteur explique une proportion x de gènes d'une population, il contribue pour une augmentation de fréquence de $x/2$ de l'allèle muté. Ceci est vrai même en l'absence d'effet favorable de l'allèle muté pouvant expliquer sa sélection.

Ainsi, par exemple, la fréquence de l'allèle BLAD (« *Bovine Leukocyte Adhesion Deficiency* », Shuster *et al* 1992) est passée de pratiquement 0 à plus de 6% entre 1988 et 1992 dans la population bovine Holstein française. Une analyse rétrospective a montré que le

taureau Holstein américain « *Osbornedale Ivanhoe* », né en 1952, était le premier porteur connu de l'anomalie. Ce taureau a fortement diffusé, soit directement, soit surtout par l'intermédiaire de certains de ses descendants. Il contribue pour environ 12% des gènes Holstein au niveau mondial, ce qui explique que l'anomalie ait vu sa fréquence augmenter brutalement. Ainsi, en 1991, 20% des inséminations en race Holstein en France ont été réalisées avec de la semence de taureau porteur de l'allèle BL du BLAD. On a montré *a posteriori* qu'il ne s'agissait que d'un effet de dérive car aucune association n'a été observée entre cet allèle BL et les différents caractères sélectionnés. La figure 1, dans sa partie initiale, montre l'évolution de la fréquence de l'allèle BL dans la population Holstein française, avant la mise en place du plan d'éradication que nous commenterons plus loin.

Il se peut également que l'allèle muté présente un avantage sélectif chez les hétérozygotes. On parle alors de sélection équilibrante en référence à l'équilibre qui s'installe entre la sélection artificielle favorisant les hétérozygotes porteurs de l'allèle muté et la sélection naturelle éliminant les homozygotes pour cet allèle. C'est le cas par exemple pour une mutation du gène MRC2 en race bovine Blanc Bleu Belge, dont l'hétérozygote présente une meilleure conformation musculaire alors que l'homozygote est atteint du syndrome de la queue tordue (Fasquelle *et al* 2009, Sartelet *et al* 2012b). On peut aussi citer l'exemple d'une délétion de 660 kilobases sélectionnée favorablement au sein des races bovines Rouges Nordiques pour son effet sur la production laitière chez les hétérozygotes mais

entraînant une mortalité embryonnaire chez les homozygotes (Kadri *et al* 2014). Dans le premier cas le taux d'hétérozygotes avait atteint plus de 25% avant que l'anomalie ne soit identifiée. Dans le second, du fait de la mortalité embryonnaire précoce, aucun cas clinique n'a pu être observé et donc aucun travail de cartographie génétique et d'éradication de l'anomalie n'a été entrepris. Sa découverte n'a été permise que par le développement d'une nouvelle approche décrite par Fritz *et al* (2016). Ainsi, après des générations de sélection équilibrante sans politique d'éradication, la délétion de 660 kilobases a atteint la fréquence d'équilibre de 1/3 en race Rouge Finlandaise.

On peut également imaginer que l'allèle muté n'apporte pas d'avantage sélectif lui-même mais que le gène correspondant soit situé sur le génome à proximité d'un gène soumis à sélection. S'il existe un déséquilibre d'association entre les deux gènes (on dit aussi un déséquilibre de liaison), c'est-à-dire si l'allèle muté ségrège préférentiellement avec l'allèle « favorable » du gène sélectionné, alors l'allèle muté voit sa fréquence augmenter par simple effet d'entraînement (dit aussi « auto-stop »).

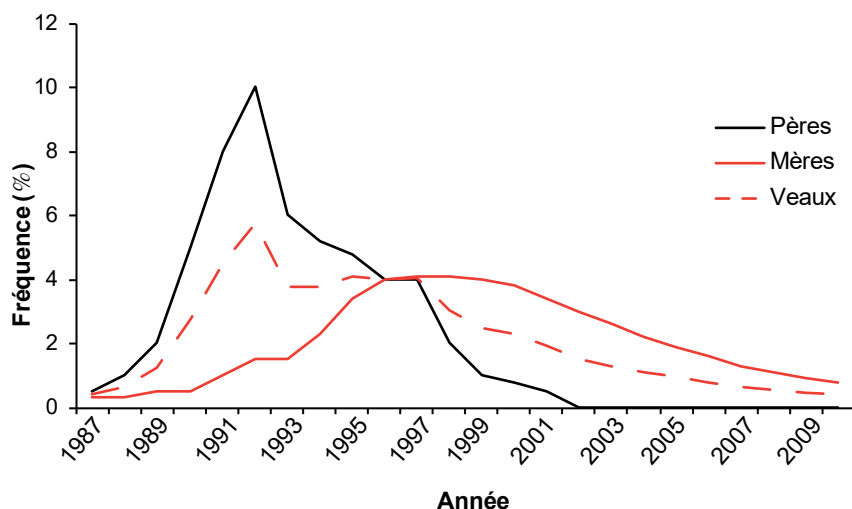
Une question apparaît rapidement lorsqu'on analyse une variation de l'ADN : quel est son « âge », autrement dit quand est-elle apparue par mutation ? La théorie de la génétique des populations permet de montrer que si un polymorphisme a un effet fort sur un phénotype soumis à sélection (mais sans surdominance, c'est-à-dire sans avantage marqué de l'hétérozygote sur les deux homozygotes), alors son allèle favorable est fixé assez rapidement et son allèle défavorable éliminé. Cette propriété suggère donc que la plupart des anomalies sont relativement récentes, en nombre de générations. Il convient toutefois de noter que les mutations récessives (voir paragraphe suivant) et rares se comportent pratiquement comme des marqueurs neutres, ce qui permet de les maintenir plus longtemps dans la population.

3 / Génotypes responsables des anomalies et fréquences génotypiques

3.1 / Fréquences alléliques et fréquences génotypiques

Un individu étant diploïde, il porte deux copies de chaque gène, l'une reçue de son père et l'autre de sa mère. En présence de deux allèles (A normal et a muté responsable de l'anomalie), les individus peuvent être AA, Aa ou aa. Si le déterminisme est dominant, l'hétéro-

Figure 1. Évolution, par année de naissance des veaux, de la fréquence de l'allèle BL responsable de l'anomalie BLAD (« *Bovine Leukocyte Adhesion Deficiency* ») en race bovine Holstein française, chez les veaux nés et chez leurs parents.



Le test, rendant possible le tri des taureaux avant leur mise à l'épreuve de la descendance, a été disponible en 1992. À partir de 1997, les nouveaux taureaux d'insémination mis sur le marché sont non porteurs.

zygote Aa et l'homozygote muté aa sont atteints. Si le déterminisme est récessif, seul l'homozygote muté aa est atteint. La fréquence des génotypes dépend du mode d'accouplement. Notons f_A et f_a les fréquences des allèles A et a dans la population. En cas d'accouplement au hasard (vis-à-vis de l'anomalie), les fréquences observées sont proches des fréquences de Hardy-Weinberg, c'est-à-dire $\text{freq}(AA) = f_A^2$, $\text{freq}(Aa) = 2 \cdot f_A \cdot f_a$ et $\text{freq}(aa) = f_a^2$. Même quand ces hypothèses sous-jacentes ne sont pas respectées, la loi de Hardy-Weinberg est généralement assez robuste et il est rare d'observer de forts écarts, qui sont souvent synonymes de létalité ou plus souvent encore de problèmes techniques dans le génotypage.

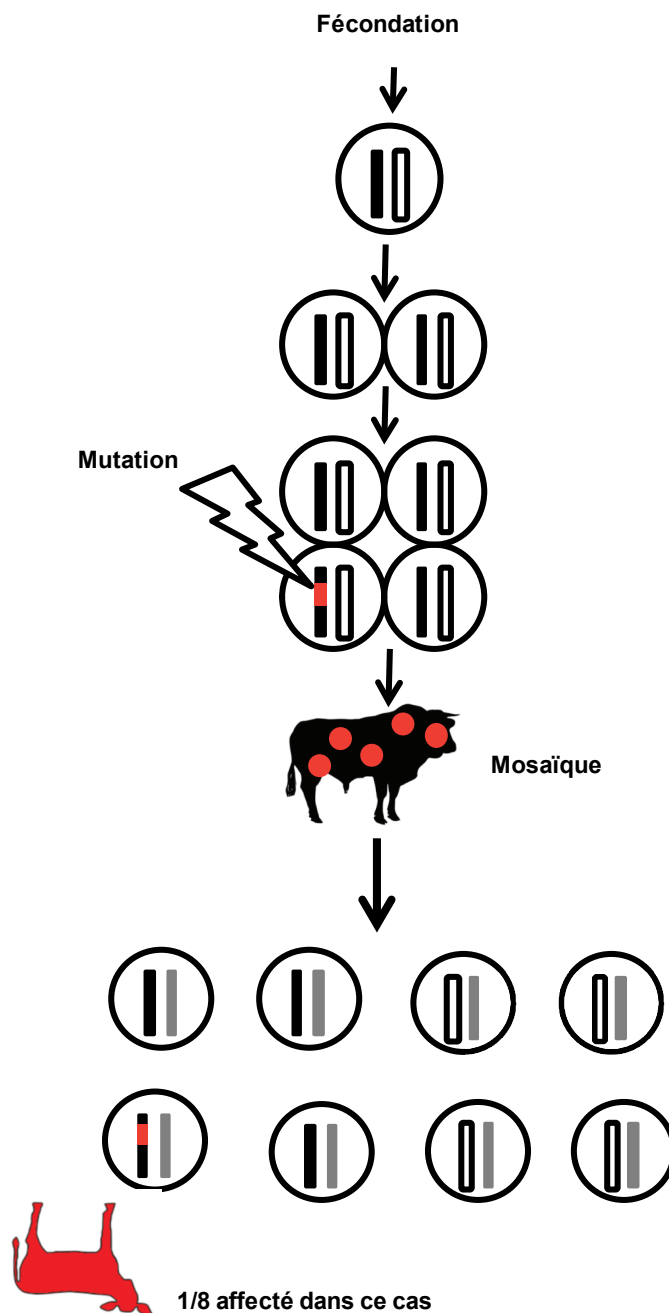
De ces règles, il résulte que lorsqu'un allèle est rare (comme c'est généralement le cas pour une anomalie génétique), les homozygotes AA sont de très loin les plus nombreux et la fréquence des hétérozygotes Aa est très supérieure à celle des homozygotes aa. Par exemple, pour une fréquence de 1% de l'allèle a, il y a environ 98% d'homozygotes AA, 2% d'hétérozygotes Aa et 0,01% d'homozygotes aa, soit 200 fois moins de aa que de Aa. Même pour une fréquence de 5% de l'allèle a, le rapport est encore de $9,5\% / 0,25\% = 38$. Le variant d'une anomalie est donc généralement présent essentiellement sous la forme d'hétérozygotes dans la population, les homozygotes étant extrêmement rares. On peut interpréter cette propriété de différentes façons : les cas observés ne représentent que la partie émergée de l'iceberg ; inversement, le coût économique d'une anomalie ne doit pas être surestimé car s'il y a souvent beaucoup de porteurs, il n'y a qu'une petite proportion d'individus réellement atteints, donc générateurs de coûts. L'estimation du coût économique d'une anomalie est abordée par Boichard *et al* (2016).

Il serait assez logique de supposer qu'une anomalie ayant un effet fort et délétère est rapidement contre-sélectionnée et éliminée. La situation n'est pas toujours aussi simple et dépend du déterminisme génétique de l'anomalie.

3.2 / Cas où l'allèle induisant l'anomalie est dominant

Si l'allèle délétère est dominant (ou codominant) et exprimé avant la reproduction, tous les animaux porteurs, homozygotes et surtout hétérozygotes, sont affectés et la contre-sélection est rapide de sorte que ces mutations disparaissent souvent d'elles-mêmes, parfois en une seule génération : si l'individu muté n'est pas retenu comme reproducteur, l'anomalie n'est pas transmise et disparaît. Dans ce cas, on a donc sou-

Figure 2. Exemple d'un reproducteur « mosaïque » et des effets sur sa descendance. Dans cet exemple, la mutation a lieu au stade 4 cellules. L'animal a un quart de cellules mutées et trois quarts de cellules « sauvages » (non mutées). Parmi ses descendants, un sur 8 est muté, les autres sont normaux, aucun descendant n'est « mosaïque ».



vent affaiblir à des néo-mutations et la plupart des mutations dominantes sont très jeunes. Elles sont souvent aussi très rares, portées uniquement par les animaux atteints, voire l'animal atteint. Il convient de noter cependant que l'individu qui a muté est fréquemment « mosaïque » car la mutation n'a généralement pas lieu au stade « une cellule ». En effet, le nombre de divisions cellulaires, donc d'opportunités de mutation, est beaucoup plus élevé en cours de développement qu'au stade « une cellule » (figure 2). En conséquence, seules les cellules issues de la première cellule

mutée sont porteuses de la mutation, les autres étant normales. Dans ce cas, même pour une anomalie dominante, le phénotype chez l'animal peut être atténué, voire absent, les cellules normales assurant une compensation. Le phénotype et la proportion d'individus atteints dans la descendance d'un animal mosaïque dépendent alors de la nature et de la proportion de cellules mutées.

En revanche, si la mutation est transmise à un descendant, toutes ses cellules seront porteuses de la mutation (car issues d'une seule cellule œuf, elle-même

issue de la fécondation entre un gamète porteur et un gamète non porteur ; ce descendant exprimera alors le phénotype complet. Dans ces conditions, il faut donc une génération de plus pour exprimer pleinement et éliminer l'anomalie. Le nombre de descendants atteints peut alors être important avant que l'on ne constate que le père est porteur. Ce fut le cas en race bovine Holstein, pour le taureau « *Igale Masc* » qui était phénotypiquement normal, mais dont 1% des cellules portait une mutation dominante dans le gène COL2A1 responsable de l'anomalie « *Bulldog* » (Daetwyler *et al* 2014). Il produisit plus de 40 000 descendants dont 1/200 était atteint de cette achondroplasie dominante caractérisée, entre autres, par une croissance très limitée des os longs.

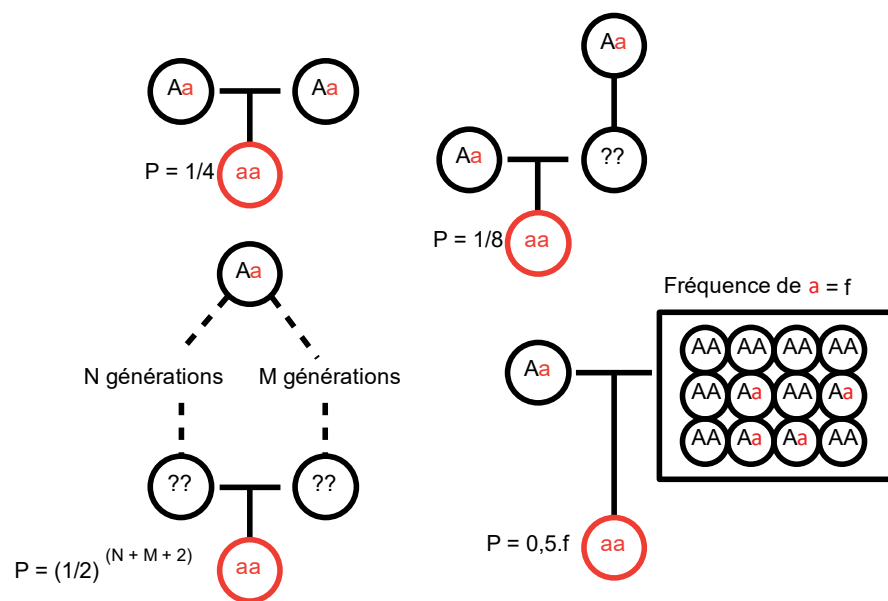
Outre le « mosaïcisme », un autre phénomène appelé pénétrance incomplète peut être la cause de la transmission de mutations délétères dominantes sur plusieurs générations. C'est le cas lorsqu'une mutation dominante peut avoir des conséquences plus ou moins délétères, voire aucun effet chez certains individus, selon leur fond génétique ou leur environnement. C'est ainsi qu'« *Etsar* », un taureau d'insémination de race Montbéliarde porteur hétérozygote d'une mutation dans le gène CHD7, a pu produire plus de 500 veaux affectés par divers symptômes cliniques avant que la diffusion de sa semence ne soit interrompue. Des travaux de recherche ont pu montrer que la variabilité des symptômes de cet équivalent bovin du syndrome CHARGE humain (acronyme anglais pour colobome, malformations cardiaques, atrésie choanale, retard de croissance, hypoplasie génitale, anomalies des oreilles ou surdités) dépendait de l'interaction du gène CHD7 avec d'autres gènes du développement (Capitan *et al* 2014).

Enfin, si l'effet de l'anomalie apparaît tardivement dans la vie de l'animal, la contre-sélection naturelle peut être inopérante même pour une mutation dominante (car elle ne modifie pas le nombre de descendants) et elle doit éventuellement être complétée par un choix approprié des reproducteurs si on veut l'éliminer.

3.3 / Cas où l'allèle induisant l'anomalie est récessif

Si l'allèle délétère est récessif, il est majoritairement présent à l'état hétérozygote, et il se comporte comme un variant presque neutre : la mutation est peu contre-sélectionnée naturellement. En effet, l'élimination des homozygotes *aa* ne modifie pas sensiblement la fréquence allélique de *a* dans la population sur le court terme. Peu contre-sélectionnées,

Figure 3. Probabilités de transmission d'une anomalie récessive (due à l'allèle *a*) dans divers accouplements à risque.



les mutations responsables d'anomalies récessives sont donc moins jeunes en moyenne que les mutations responsables d'anomalies dominantes. À plus long terme, il faut noter cependant qu'elles sont rarement très vieilles : la théorie de la génétique des populations indique qu'un gène avec un effet fort sur un caractère sélectionné est assez rapidement (quelques dizaines à quelques centaines de générations) fixé ou éliminé. Par ailleurs, comme indiqué précédemment, les races animales domestiques sont des populations de taille efficace réduite, favorisant la dérive génétique et donc l'extinction des variants rares, même en l'absence de sélection.

Un scénario fréquent d'émergence d'une anomalie dans les populations animales est le suivant. Supposons qu'une mutation récessive se produise chez un individu, qui est donc porteur hétérozygote. Le scénario est quasi identique si la mutation est très rare et qu'il l'a reçue d'un de ses parents. Il la transmet à la moitié de ses descendants, eux-mêmes alors hétérozygotes. Tous ces individus sont phénotypiquement normaux et la mutation n'est pas détectable sur la base du phénotype. Les accouplements recommandés et réalisés en pratique évitent généralement la consanguinité proche. Donc, durant les premières générations suivant la mutation, les hétérozygotes, tous descendants directs du même ancêtre porteur, ne sont pas accouplés entre eux. Parmi les porteurs de l'anomalie, seuls des hétérozygotes sont donc procréés et l'anomalie reste invisible. Elle peut éventuellement diffuser, par sélection ou par dérive, si des reproducteurs porteurs sont très utilisés. Lors des générations suivantes, typiquement entre les générations 4 et 10, les premiers homozygotes appa-

raissent après des accouplements entre apparentés mais, comme leur nombre est réduit par rapport aux porteurs, leur élimination ne contribue que marginalement à diminuer la fréquence de l'allèle muté. À titre d'exemple, supposons que l'ancêtre muté ait engendré quatre générations avant que deux de ses descendants n'aient eux-mêmes un produit. La probabilité que le produit soit affecté est de $0,5^{10}$, soit environ un pour mille.

La figure 3 illustre plusieurs cas de transmission d'anomalies. On peut en déduire une définition pratique d'une émergence pour une anomalie récessive. Il faut une fréquence d'environ 3% dans la population pour observer environ 1 anomalie pour 1 000 naissances, un nombre qui permet de détecter l'émergence dans les conditions actuelles pour les races bovines comptant plus d'une dizaine de milliers de vaches. Un taureau porteur donne une situation plus marquée puisque la proportion de produits atteints est de $0,5 f_a$, soit 1,5% si la fréquence f_a est de 3%, un niveau détectable dès lors qu'un reproducteur est largement utilisé. En dessous de ce seuil de 3%, on peut supposer que les anomalies récessives présentes sont assez nombreuses mais qu'elles restent difficiles à détecter. Bien sûr, le nombre de cas est proportionnel au nombre d'individus nés de sorte que, pour de simples raisons statistiques, les anomalies sont plus faciles à détecter dans les races à grands effectifs d'animaux.

3.4 / Évolution des anomalies au sein des populations

Pour conclure cette partie, du fait de la biologie de l'ADN, toute population porte des anomalies génétiques. Plusieurs milliers d'anomalies sont décrites chez

l'Homme, plusieurs centaines chez le bovin. La différence entre ces deux espèces est sans doute due aux seules différences d'intensité des observations et des moyens d'investigation. Les anomalies ont chacune une fréquence assez faible mais, compte tenu de leur nombre, tout individu porte statistiquement, à l'état hétérozygote, plusieurs mutations récessives. Ce phénomène naturel est amplifié chez le bovin du fait que les races sont des populations génétiquement petites. Par exemple, la taille efficace des races bovines laitières est de l'ordre de 50 (Danchin-Burge *et al* 2012). C'est-à-dire que, bien qu'elles soient constituées de quelques milliers à quelques millions d'individus (en particulier de femelles), ces races ont la même variabilité génétique qu'une population constituée de 25 mâles et 25 femelles non apparentés qui s'accoupleraient au hasard.

Cette taille efficace réduite a deux conséquences qui sont les deux facettes du phénomène de dérive génétique. D'une part, on assiste à une augmentation inéluctable de la consanguinité et donc de l'homozygotie favorisant l'apparition d'homozygotes affectés (et donc révélant les anomalies récessives). D'autre part, les fréquences alléliques fluctuent de façon aléatoire d'une génération à l'autre, du fait de l'échantillonnage réduit des reproducteurs. La fréquence d'une anomalie peut ainsi fortement augmenter d'une valeur initiale proche de 0 jusqu'à plusieurs pourcents, du fait de la diffusion de reproducteurs porteurs très influents et de leurs descendants. Ce phénomène quasi inéluctable, est dû à la structure de la population en races de taille efficace faible. Les émergences régulières observées sont attendues et ne peuvent pas être attribuées à un manque de chance, il faut donc se donner les moyens de les détecter et les maîtriser.

4 / Les mécanismes sous-jacents aux anomalies

Les mécanismes rencontrés peuvent être très divers. Le cas le plus simple correspond aux anomalies récessives. L'individu hétérozygote possède une copie normale d'un gène et une autre altérée. Par exemple, le gène code pour une enzyme dont la version normale est fonctionnelle et la version issue du gène muté est non fonctionnelle. Si la version fonctionnelle est en quantité suffisante et si la version non fonctionnelle ne crée pas de perturbation, l'hétérozygote apparaît normal. En analysant finement la situation, on observe fréquemment que la quantité d'enzyme fonctionnelle est moindre et, à cette échelle, le phénotype est codominant. Mais à l'échelle de

l'individu, plus aucune différence n'est observable entre homozygote normal et hétérozygote.

Le cas codominant correspond à des situations où le phénotype est le résultat d'un effet dose : un allèle fonctionnel ne suffit pas à assurer un phénotype complet. Illustrons cela par deux exemples de gènes qui n'induisent pas à proprement parler des anomalies. Chez la poule, le gène « Cou Nu » a un déterminisme codominant, l'emplumement de l'hétérozygote étant intermédiaire entre les deux homozygotes. Chez le bovin, la dilution de la couleur de la robe par le gène « Silver » (ou PMEL17) est un phénomène avec codominance : alors que l'homozygote est blanc (comme le Charolais), l'hétérozygote exprime la couleur de la robe, mais de façon plus pâle.

Le cas dominant correspond souvent à une situation où l'allèle muté a un rôle perturbateur dans le métabolisme. C'est le cas par exemple lors de la production de protéines complexes à partir de plusieurs chaînes protéiques élémentaires. Dans le cas de l'anomalie « Bulldog » en Holstein, le gène atteint, COL2A1, code pour une protéine impliquée dans la constitution du collagène. La mutation altère un motif très conservé dans la protéine. Cette protéine altérée contribue à la constitution du collagène, mais sous une forme anormale. Un autre mécanisme possible est la dérégulation d'un gène. Supposons qu'à un stade physiologique et dans un tissu donné, le développement normal suppose qu'un gène soit réprimé. Si la mutation conduit à l'expression du gène, il est probable que son déterminisme sur le phénotype soit dominant, même si une seule copie est exprimée.

Le cas de l'aneuploïdie est assez caractéristique. Il s'agit d'une anomalie du nombre de chromosomes (ou de portions chromosomiques) dans le noyau des cellules. Elle provient de la fécondation entre un gamète normal et un gamète déséquilibré à cause d'une anomalie de ségrégation méiotique, résultant le plus souvent de la présence à l'état hétérozygote d'une translocation chromosomique chez le parent ayant produit ce gamète (figure 4). Il existe deux grands types de translocations : la translocation robertsonienne qui résulte de la fusion entre deux chromosomes de paires différentes et la translocation réciproque pour laquelle des chromosomes de paires différentes ont échangé du matériel génétique et sont donc remaniés. De façon générale, les translocations robertsoniennes perturbent bien moins la méiose que les translocations réciproques (Gustavsson 1979).

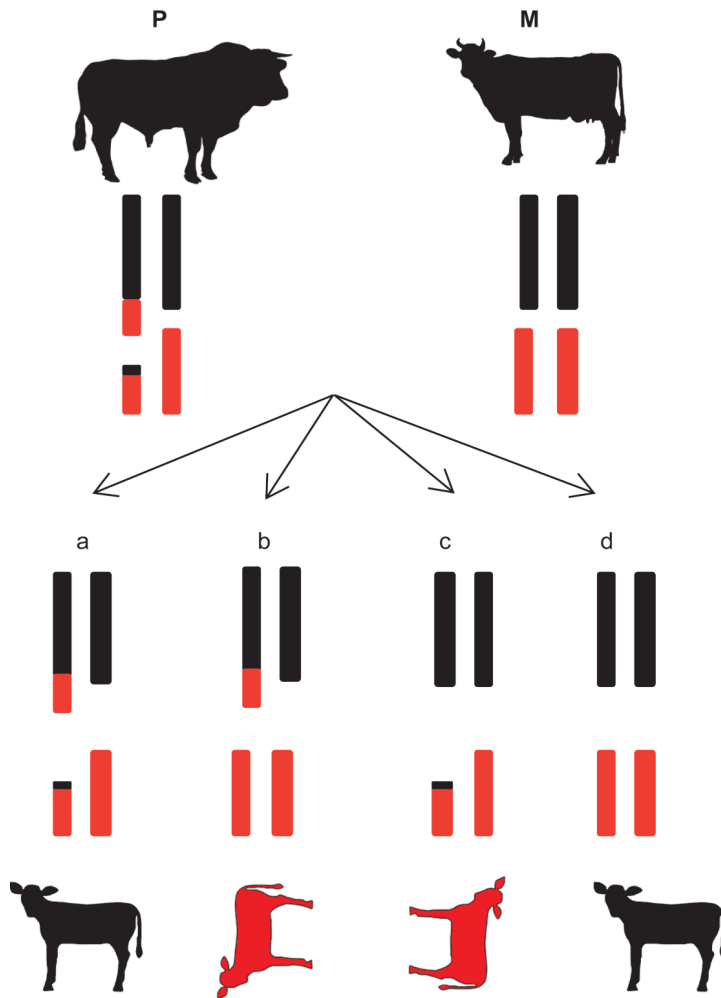
Un gamète équilibré est un gamète contenant la totalité du stock haploïde

de l'espèce, c'est-à-dire une et une seule copie de chaque chromosome (ou segment chromosomique) qu'il soit normal ou remanié. Un gamète déséquilibré est un gamète présentant un morceau de chromosome en excès ou, au contraire, en moins. Un gamète équilibré normal donne un individu normal. Un gamète équilibré transloqué donne un individu phénotypiquement normal, mais qui peut transmettre la translocation selon le même schéma (figure 4). Un gamète déséquilibré donne généralement un individu anormal pouvant présenter une grande variabilité de symptômes en fonction des segments chromosomiques impliqués et donc des gènes qu'ils contiennent. Quand la translocation est importante, la mortalité est souvent précoce au cours du développement. Quand la translocation est plus limitée, on observe alors fréquemment des anomalies du développement chez l'individu né. C'est le cas par exemple pour une translocation 6:20 en race Blonde d'Aquitaine, marquée par d'importantes baisses de fertilité et des animaux malformés (non publié). Les monosomiques partiels 6 – trisomiques partiels 20 présentent une « cheiloschisis » (bec de lièvre) tandis que le génotype opposé se caractérise par un retard de croissance marqué. Enfin, de façon générale la trisomie (présence de trois copies d'un segment chromosomique au lieu de deux chez l'individu issu d'un gamète déséquilibré) est plus tolérée que la monosomie (présence d'une seule copie).

Les anomalies sont-elles strictement monogéniques ? En principe, on pourrait le supposer puisque c'est un des critères utilisés pour les définir. En pratique, ce n'est pas si simple. Quand une anomalie est émergente, son déterminisme n'est pas encore connu. S'il se révèle complexe, le terme anomalie, entré dans les habitudes pour un syndrome particulier, est souvent conservé. Même quand le déterminisme est apparemment monogénique, on constate fréquemment que tous les individus atteints sont porteurs de l'anomalie, mais que parfois tous les individus porteurs ne sont pas nécessairement atteints, ou le sont avec une forte variabilité de phénotype. Cette constatation laisse supposer qu'il existe des facteurs, génétiques ou de milieu, modulant le phénotype. La première hétérogénéité souvent observée est l'âge d'apparition des symptômes. Par exemple, l'âge d'apparition des symptômes de l'ataxie en race Charolaise varie de 12 à 24 mois, avec une moyenne autour de 18 mois. Les raisons de cette variation ne sont pas connues, mais l'amplitude est trop importante pour n'être due qu'à un simple aléa. Dans une étude de suivi longitudinal de 58 veaux homozygotes BLAD dans leurs fermes d'origine (Boichard *et al* 1994), la moitié étaient

Figure 4. Illustration des modalités de ségrégation dans le cas d'une translocation réciproque.

Le père P porte une translocation à l'état hétérozygote. Son caryotype est équilibré, il est phénotypiquement normal. Il donne 4 types de gamètes, donnant les 4 types de descendants illustrés. Le descendant d est normal. Le descendant a est porteur équilibré. Comme le père, il est phénotypiquement normal mais transmet la translocation. Les descendants b et c ont un caryotype déséquilibré et sont atteints. Leurs caryotypes sont différents entre eux, pouvant conduire à des phénotypes différents dans leur nature et leur sévérité.



morts au cours du premier mois et 80% à 6 mois mais 5 étaient encore vivants à l'âge d'un an, sans que l'on ne connaisse les mécanismes compensateurs, éventuellement génétiques, mis en œuvre, en l'absence de leucocytes neutrophiles fonctionnels. Cette hypothèse a pu être étudiée plus en détail dans le syndrome CHARGE déjà mentionné (Bourneuf *et al* 2016). En effet, le nombre élevé de descendants du taureau « Etsar » porteur hétérozygote pour la mutation CHD7 a permis d'identifier un nombre suffisant de descendants porteurs de la mutation mais peu atteints, et de comparer leur génome à celui des descendants sévèrement atteints et d'ainsi identifier six régions modulatrices du phénotype. Il est intéressant de noter que ces régions abritent des gènes qui, lorsqu'ils sont mutés, entraînent certains des symptômes rencontrés dans le syndrome CHARGE.

5 / Les types de mutations de l'ADN conduisant à des anomalies

Les anomalies génétiques correspondent souvent à des mutations de la séquence codante, c'est-à-dire affectant directement la séquence de la protéine codée par le gène. Parmi les petites mutations touchant un nombre réduit de bases, les substitutions qui conduisent à un changement d'acide aminé peuvent avoir un effet si cet acide aminé est dans une région fonctionnelle essentielle et si ses propriétés chimiques sont très modifiées. Des logiciels d'analyse des séquences d'ADN comme « Sift » (Kumar *et al* 2009) ou « Polyphen » (Adzhubei *et al* 2010) fournissent une prédiction des conséquences de la mutation sur la fonction de la protéine. On peut égale-

ment anticiper la sévérité du changement par comparaison de la séquence protéique entre espèces : un changement dans une région très conservée est suspect. En effet, si l'acide aminé est conservé dans une large gamme d'espèces, c'est que son évolution n'est généralement pas tolérée au niveau fonctionnel.

D'autres petites mutations ont des effets plus drastiques. Certaines substitutions peuvent créer un codon stop, conduisant à une protéine tronquée, ou au contraire à la disparition d'un codon stop, conduisant à une protéine plus longue. La mutation peut également affecter le site d'initiation, auquel cas la protéine peut être absente si aucun autre site d'initiation n'est disponible. Si une insertion ou délétion d'un multiple de 3 conduit à la perte ou l'ajout d'acides aminés dans une protéine peu modifiée, une taille non multiple de 3 induit un décalage du cadre de lecture, donc à une séquence d'acides aminés complètement différente et, généralement, un codon stop prématuré. Une délétion de grande taille peut conduire à la perte d'exons, donc de parties de la protéine, comme dans le cas du gène ITBG4 responsable de cas d'épidermolyse bulleuse jonctionnelle en race Charolaise (Michot *et al* 2015), voire à la protéine complète. Des mutations dans les introns peuvent conduire à des épissages alternatifs, donc à des pertes ou gains d'exons.

Les anomalies étant souvent dues à des mutations dans les régions codantes, un grand nombre d'équipes, particulièrement en génétique humaine, séquencent en priorité ces régions. Une possibilité technique est de séquencer une librairie d'ADN complémentaires, copie des ARN exprimés dans les cellules. À titre d'exemple, Sartelet *et al* (2012a) ont utilisé cette technique pour mettre en évidence un site de variation d'épissage dans le gène RNF11 en race Blanc Bleu Belge. Sans connaître *a priori* le gène en cause, et en postulant que la mutation est dans la région codante, un moyen rapide et économe de trouver la mutation est de ne séquencer que l'exome (ensemble des exons du génome) d'animaux atteints, après une phase de capture de cette fraction du génome.

Bien sûr, des mutations dans les régions promotrices des gènes, voire hors des gènes, ne peuvent pas être exclues. C'est particulièrement le cas pour les gènes du développement qui fonctionnent par inhibition ou activation de séquences régulatrices. Pailhoux *et al* (2001) ont montré que l'intersexualité chez la chèvre, associée à l'absence de cornes, était due à la délétion d'un segment de 11,7 kb situé à près de 200 kb du gène FOXL2 et impliqué dans sa régulation malgré cette distance importante. Dans les conditions actuelles d'analyse, la détec-

tion de ces mutations intergéniques reste très complexe, du fait d'une annotation encore rudimentaire, de la faible résolution de la localisation des anomalies (plusieurs mégabases, car le nombre de cas est généralement réduit et leur apparentement élevé) et du grand nombre de variants candidats.

Les anomalies liées aux chromosomes sexuels ont des conséquences très différentes chez les mâles et les femelles. Chez les mammifères, le mâle est hétérogamétique XY et la femelle homogamétique XX. Chez les oiseaux, c'est l'inverse, les femelles sont ZW et les mâles ZZ. Cela induit qu'une mutation portée par le X (ou le Z) a un déterminisme dominant chez le sexe hétérogamétique même s'il est récessif chez l'homogamétique. Pour une anomalie liée au chromosome X, il est fréquent d'observer des familles de mères porteuses en bonne santé, accouplées à des pères non porteurs (sinon, ils seraient atteints), donnant alors des filles non atteintes (car homozygotes normales ou hétérozygotes) et des fils dont la moitié est atteinte. C'est le cas par exemple pour la dysplasie ectodermique anhidrotique causée par une mutation du gène codant pour l'ectodysplasine sur le chromosome X (Drögemüller *et al* 2001). Les mâles atteints souffrent d'hypotrichose (poils ras), d'oligodontie (dents manquantes), d'absence des glandes annexes de la peau, tandis que leurs mères, du fait de l'inactivation aléatoire de l'un des deux chromosomes X en fonction des lignées cellulaires, peuvent présenter des alternances de zones épidermiques atteintes et normales. Le même mécanisme d'inactivation du X est responsable de la robe écaillée de tortue chez la chatte, alternant plages rousses et noires, alors que les mâles issus de ces femelles sont noirs ou roux en fonction du chromosome X reçu.

L'empreinte parentale peut conduire également à une transmission non mendélienne du caractère. L'empreinte correspond à un mécanisme d'activation ou d'extinction d'un gène selon le sexe du parent qui l'a transmis. Il existe une centaine de gènes soumis à empreinte chez les mammifères, cette valeur semblant variable selon les espèces. Supposons que le père et la mère ont le

même génotype hétérozygote A et a pour un gène soumis à empreinte avec expression de la copie d'origine maternelle. Dans ce cas, l'allèle transmis par le père n'est pas exprimé et le phénotype du produit ne dépend pas de cet allèle paternel, A ou a. Seul l'allèle maternel est exprimé et le phénotype est différent selon que la mère a transmis A ou a. Cette situation peut conduire à des phénotypes particulièrement complexes, illustrés par les deux exemples suivants.

Le gène IGF2 est soumis à empreinte paternelle chez le porc et seule la copie d'origine paternelle est exprimée. Un locus à effet quantitatif (ou QTL pour « *Quantitative Trait Locus* ») et affectant la composition corporelle (pourcentage de muscle et de gras) a été détecté dans la région d'IGF2 et ce QTL n'est exprimé que lorsque qu'il est transmis par le père. Le QTL est causé par une substitution d'une base (ou SNP, pour « *Single Nucleotide Polymorphism* ») dans l'intron 3 du gène IGF2, où il existe un îlot CpG très conservé dont la fonction était jusqu'alors inconnue dans la régulation d'IGF2. Les cytosines de cet îlot sont globalement méthylées, sauf dans le muscle squelettique. Chez les individus ayant reçu l'allèle sauvage de leur père, cette région génomique déméthylée peut se lier avec un répresseur nucléaire (Van Laere *et al* 2003). Chez les individus ayant reçu l'allèle muté de leur père, l'absence d'interaction avec ce facteur nucléaire induit une forte augmentation de l'expression du gène.

Le phénotype callipyge chez le mouton est une hypertrophie musculaire transmissible qui n'affecte que les individus hétérozygotes qui ont reçu la mutation CLPG de leur père (Georges *et al* 2003). Cette mutation CLPG est une substitution d'un seul nucléotide dans un élément de contrôle dans un domaine soumis à empreinte. Ce déterminisme assez exceptionnel a fait depuis l'objet de nombreuses études.

Conclusion

Cet article a présenté quelques bases sur les anomalies génétiques, relatives à leur origine, leur fréquence dans la popu-

lation, leur déterminisme, ainsi que différents modes d'action possibles. L'étude des anomalies permet d'illustrer la complexité des relations entre génotypes et phénotypes et permet des avancées extrêmement intéressantes dans la connaissance de ces relations, qui vont bien au-delà du cas particulier des phénotypes liés aux anomalies.

L'étude des anomalies génétiques est conduite dans des cadres très variés. Chez l'Homme, les médecins généticiens cherchent à identifier les mutations responsables pour le diagnostic et le conseil génétique, et comprendre le mode d'action pour rechercher des voies thérapeutiques. Les animaux de laboratoire, en particulier la souris, sont un modèle exceptionnel grâce aux lignées consanguines et aux possibilités de mutagenèse et transgénèse, pour étudier l'effet des gènes, avec l'inconvénient cependant que les résultats obtenus dans l'espèce murine ne sont pas toujours transposables à d'autres espèces. Les travaux sur le chien sont très développés, tirant parti de caractéristiques favorables : la taille efficace très réduite des races canines, la qualité du phénotypage réalisé par les vétérinaires, et l'analogie de nombreuses anomalies avec des syndromes humains. Les travaux sur les espèces d'élevage sont plutôt orientés vers les besoins de la sélection, mais ils produisent régulièrement de belles avancées dans les connaissances, même s'ils ont toujours plus de difficulté à faire connaître leurs résultats dans la communauté scientifique travaillant majoritairement dans les cadres précédents.

Les articles suivants entreront plus dans le détail de certains aspects. L'importance du dépistage et du phénotypage sera soulignée au travers d'une présentation de l'Observatoire National des Anomalies Bovines (Grohs *et al* 2016). L'approche du phénotype à la mutation causale sera développée par Duchesne *et al* (2016). Les approches alternatives permises par les données à haut débit seront traitées par Fritz *et al* (2016). Riquet *et al* (2016) présenteront la situation chez le porc en complément des nombreuses données présentées sur le bovin. Enfin, les méthodes pour prendre en compte les anomalies en sélection et en gestion des populations seront présentées par Boichard *et al* (2016).

Références

- Adzhubei I.A., Schmidt S., Peshkin L., Ramensky V.E., Gerasimova A., Bork P., Kondrashov A.S., Sunyaev S.R., 2010. A method and server for predicting damaging missense mutations. *Nat. Methods*, 7, 248-249.
- Boichard D., Coquereau J.A., Amigues Y., Le Mezec P., 1994. Étude de l'anomalie génétique Blad chez les bovins Holstein. *Renc. Rech. Rum.*, 1, 257-260.
- Boichard D., Grohs C., Danchin-Burge C., Capitan A., Genestout L., Barbier S., Fritz S., 2016. Prise en compte des anomalies génétiques en sélection : le cas des bovins. In : *Anomalies génétiques*. Boichard D. (Ed). Dossier, INRA Prod. Anim., 29, 351-358.
- Bourneuf E., Otz P., Pausch H., Jagannathan V., Michot P., Grohs C., Piton G., Ammermüller S., Deloche M.C., Fritz S., Leclerc H., Péchoux C., Boukadiri A., Saintilan R., Créchet F., Mosca M., Segelke D., Guillaume F., Bouet S., Baur A., Vasilescu A., Genestout L., Thomas A., Allais-Bonnet A., Rocha D., Colle M.A., Klopp C., Esquerré D., Wurmser C., Flisikowski K., Schwarzenbacher H., Burgstaller J., Brüggemann M., Dietschi E., Huth N., Freick M., Barbey S., Fayolle G., Danchin-Burge C., Schibler L., Bed'Hom B., Hayes B.J., Daetwyler H.D., Fries R., Boichard D., Pin D.,

Drögemüller C., Capitan A., 2016. Rapid discovery of de novo deleterious mutations in cattle using genome sequence data: Enhancing the value of farm animals as model species. *Soumis*.

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

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

Danchin-Burge C., Leroy G., Brochard M., Moureaux S., Verrier E., 2012. Evolution of the genetic variability of eight French dairy cattle breeds assessed by pedigree analysis. *J. Anim. Breed Genet.*, 129, 206-217.

Drögemüller C., Distl O., Leeb T., 2001. Partial deletion of the bovine ED1 gene causes anhidrotic ectodermal dysplasia in cattle. *Genome Res.*, 11, 1699-1705.

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

Fasquelle C., Sartelet A., Li W., Dive M., Tamma N., Michaux C., Druet T., Huijbers I.J.,

Isacke C.M., Coppeters W., Georges M., Charlier C., 2009. Balancing selection of a frame-shift mutation in the MRC2 gene accounts for the outbreak of the Crooked Tail Syndrome in Belgian Blue Cattle. *PLoS Genet.*, 5, e1000666.

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

Georges M., Charlier C., Cockett N., 2003. The callipyge locus: evidence for the trans interaction of reciprocally imprinted genes. *Trends Genet.*, 19, 248-252.

Grohs C., Duchesne A., Floriot S., Deloche M.C., Boichard D., Ducos A., Danchin-Burge C., 2016. L'Observatoire National des Anomalies Bovines, son action et ses résultats pour une aide efficace à la gestion des anomalies génétiques. In : *Anomalies génétiques*. Boichard D. (Ed). Dossier, INRA Prod. Anim., 29, 307-318.

Gustavsson I., 1979. Distribution and Effects of the 1/29 Robertsonian Translocation in Cattle. *J. Dairy Sci.*, 62, 825-835.

Kadri N.K., Sahana G., Charlier C., Iso-Touru T., Gulbrandsen B., Karim L., Nielsen Panitz F., Aamand G.P., Schulman N., Georges M., Vilkkilä J., Lund M.S., Druet T., 2014. A 660-Kb deletion with antagonistic effects on fertility and milk production segregates at high frequency in Nordic Red cattle: additional evidence for the common occurrence of balancing selection in livestock. *PLoS Genet.*, 10, e1004049.

Kumar P., Henikoff S., Ng P.C., 2009. Predicting the effects of coding non-synonymous variants on protein function using the SIFT algorithm. *Nat Protoc.*, 4, 1073-1081.

Michot P., Fantini O., Braques R., Allais-Bonnet A., Saintilan R., Grohs C., Barbieri J.,

Genestout L., Danchin C., Gourreau J.M., Boichard D., Pin D., Capitan A., 2015. Whole-genome sequencing identifies a homozygous deletion encompassing exons 17 to 22 of the Integrin Beta 4 Gene in a Charolais calf with Junctional Epidermolysis Bullosa. *Genet. Select. Evol.*, 47, 37.

Pailhoux E., Vigier B., Chaffaux S., Servel N., Taourit S., Furet J.P., Fellous M., Grosclaude F., Cribiu E.P., Cotinot C., Vaiman D., 2001. A 11.7-kb deletion triggers intersexuality and polledness in goats. *Nature Genet.*, 29, 453-458.

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

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

Sartelet A., Klingbeil P., Franklin C.K., Fasquelle C., Géron S., Isacke C.M., Georges M., Charlier C., 2012b. Allelic heterogeneity of Crooked Tail Syndrome: result of balancing selection? *Anim. Genet.*, 43, 604-607.

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

Van Laere A.S., Nguyen M., Braunschweig M., Nezer C., Collette C., Moreau L., Archibald A.L., Haley C.S., Buys N., Tally M., Andersson G., Georges M., Andersson L., 2003. A regulatory mutation in IGF2 causes a major QTL effect on muscle growth in the pig. *Nature*, 425, 832-836.

Résumé

Cet article rappelle les notions et principes relatifs aux anomalies génétiques dont on observe régulièrement des émergences dans les populations animales d'élevage. Ces anomalies proviennent de mutations naturelles et certaines d'entre elles voient leur fréquence augmenter du fait principalement de la dérive génétique, parfois de la sélection. Lorsqu'elles sont dominantes, elles sont généralement rapidement contre-sélectionnées et tendent à disparaître. Mais lorsqu'elles sont récessives, les cas observables ne représentent qu'une toute petite fraction des individus porteurs. On définit généralement les anomalies génétiques comme des syndromes monogéniques. Toutefois, cette règle a beaucoup d'exceptions, soit parce que l'anomalie se révèle plus complexe qu'initialement supposé, soit parce que le syndrome présente une variabilité phénotypique due à des gènes modulateurs. Les anomalies récessives sont principalement dues à des mutations de type perte de fonction, tandis que les mutations dominantes résultent souvent d'interactions entre gènes ou entre protéines, ou de l'altération d'un gène répresseur. Les anomalies cytogénétiques conduisent à des phénotypes anormaux généralement différents entre types de caryotypes déséquilibrés. Enfin, les anomalies présentent parfois des déterminismes particuliers, par exemple dans le cas de gènes portés par les chromosomes sexuels ou soumis à empreinte parentale.

Abstract

Genetic defects: definition, origin, transmission and evolution, and mode of action

This article presents an overview of the concepts and principles relative to genetic abnormalities, for which outbreaks are regularly observed in farm animal populations. These genetic defects originate from natural mutations and the frequency of some of them increases under the effect of genetic drift and sometimes of selection. When they are dominant, they are rapidly counter-selected and

tend to disappear. But when they are recessive, the affected cases represent only a very small fraction of carrier individuals. Genetic defects are usually monogenic. However, this rule has many exceptions, either because the abnormality is more complex than initially assumed, or because the phenotype presents a variability caused by modulator genes in addition to the major factor. The recessive defects are mainly caused by loss of function mutations, whereas the dominant mutations often result from interactions between genes or between proteins, or from the loss of function of a repressor gene. Chromosomal abnormalities, when they are not lethal, cause syndromes which may vary between the different types of unbalanced karyotypes. Finally, genetic defects sometimes present very peculiar mechanisms, *e.g.* when the mutated gene is located on a sex chromosome or when it is imprinted.

BOICHARD D., GROHS C., DANCHIN-BURGE C., CAPITAN A., 2016. Les anomalies génétiques : définition, origine, transmission et évolution, mode d'action. In : Anomalies génétiques. Boichard D. (Ed). Dossier, INRA Prod. Anim., 29, 297-306.