

Quel peut être l'apport de la génomique pour un cheval sain et performant ?

D'après l'exposé de L. SCHIBLER, INRA

La génomique offre de multiples perspectives pour les équidés, tant en amélioration génétique qu'en biologie prédictive, en voici un rapide aperçu !

Prévenir l'apparition de maladie ou orienter la carrière des animaux

Pour les caractères gouvernés par un seul gène (**monogéniques**), l'identification du gène responsable (gène majeur) permet de mettre au point des tests de dépistage.

Les affections monogéniques dominantes sont faciles à étudier et nécessitent quelques centaines d'animaux, mais elles semblent cependant peu nombreuses chez le cheval. Les affections monogéniques récessives sont plus insidieuses : les animaux porteurs d'un seul allèle

défavorable sont sains, et seuls leurs descendants **homozygotes** pour l'allèle défavorable sont malades. La prévalence de ces pathologies est généralement faible, mais peut augmenter par l'utilisation intensive d'un reproducteur porteur. L'identification des mutations responsables requiert le génotypage sur puce SNP d'une dizaine d'individus atteints. Les tests de dépistage sont alors de bons outils pour prévenir la naissance de poulains affectés en évitant les accouplements à risque, sans pour autant éliminer les reproducteurs porteurs.

La connaissance précoce, par typage génomique, d'une prédisposition génétique à une pathologie peut également permettre de prévenir sa survenue, en adaptant la conduite des animaux (régime alimentaire, type d'exercice...). Enfin, plusieurs stratégies de valorisation peuvent être envisagées à partir de l'identification de gènes majeurs en lien avec des aptitudes sportives : sélection des individus porteurs des allèles favorables, dépistage précoce des aptitudes d'un poulain, réponse optimisée aux demandes du marché... Par exemple, Equinome commercialise d'ores et déjà un test génétique (Speed Gene test) permettant de déterminer la distance optimale de course des poulains pur-sang et d'orienter en conséquence leur entraînement.

C'est malheureusement plus compliqué pour les caractères dits « complexes »

La grande majorité des caractères d'intérêt sont quantitatifs et gouvernés par l'interaction de nombreux facteurs génétiques et environnementaux qui, pris isolément, ont des effets modestes

sur le phénotype. Il est donc difficile de discerner la contribution de chacun des gènes dans le phénotype.

L'analyse génétique de ces caractères met en évidence des zones (**loci**) à effets quantitatifs (**quantitative trait loci = QTL**) qui expliquent chacun une faible proportion de la variabilité du caractère (cf article de ce dossier : A. Ricard « Quel rôle de la génomique pour l'amélioration génétique des équidés »). La principale difficulté des programmes de détection de QTL réside dans l'obtention d'effectifs suffisants pour assurer une bonne puissance de détection (plus de 1000 animaux). L'identification des gènes et mutations sous-jacentes constitue également un challenge !

Utilisation de biomarqueurs

Un biomarqueur est une molécule biologique liée à un processus normal ou non. On distingue les biomarqueurs prédictifs, présents avant l'apparition des symptômes, des biomarqueurs pronostiques, utilisés pour déterminer l'évolution clinique.

La recherche de biomarqueurs protéiques a longtemps été réalisée en se focalisant principalement sur quelques protéines « candidates » connues. Actuellement, les techniques de protéomique permettent de rechercher des biomarqueurs protéiques, sans a priori et de façon exhaustive, c'est-à-dire toutes les protéines dont la synthèse est modifiée lors d'une pathologie par exemple (cf article de ce dossier : C. Desjardin « Mieux comprendre l'ostéochondrose : étude protéomique de cartilage et d'os »).

Un biomarqueur génomique, en revanche, désigne une caractéristique mesurable

Quels facteurs limitants ?

La génomique est un domaine en plein développement, avec tout ce que cela comporte d'incertitudes, d'espoirs, voire de fantasmes, et il est important d'en mesurer les limites.

- Les principaux caractères d'intérêt sont complexes : les effets phénotypiques sont faibles et les variants ont une valeur prédictive limitée au niveau individuel.

- Le déterminisme génétique de la plupart des caractères est mal connu chez le cheval : 200 caractères ont été décrits chez le cheval (400 chez le bovin, 600 chez le chien) et 36 gènes identifiés (100 chez le bovin, 200 chez le chien) dont 23 sont responsables de pathologies et disposent d'un test génétique.

- L'accès à des populations phénotypées et aux échantillons est restreint, or la qualité et la précision du phénotypage sont cruciales dans ces études, et les mesures sont souvent compliquées à réaliser sur des effectifs importants.

- Ces techniques ont des coûts très importants et les études « pilotes » de recherche de biomarqueurs sont donc souvent réalisées sur des effectifs trop faibles, ce qui entraîne des résultats souvent optimistes par rapport à la population réelle.

de l'ADN ou de l'ARN. Les séquences nucléotidiques spécifiques de virus ou de bactéries constituent des biomarqueurs génomiques utilisables à des fins diagnostiques. La transcriptomique permet également d'identifier des groupes de gènes s'exprimant différemment dans certains états physiologiques. Enfin, les micro-ARN (miARN) régulent l'expression des génomes et sont impliqués dans de nombreux processus biologiques. Ils pourraient constituer d'excellents biomarqueurs.

Les applications diagnostiques des nouvelles générations de séquençage

Le séquençage individuel ouvre la voie à la médecine personnalisée, à la fois en

termes de prédiction de risques et d'orientation ou adaptation de traitements au génotype de l'individu. En médecine humaine par exemple, la caractérisation génomique des tumeurs contribue à définir des stratégies thérapeutiques.

En conclusion, la génomique permet l'acquisition de connaissances à une échelle et à une vitesse qui révolutionnent les approches scientifiques classiques, offrant de multiples perspectives, tant en termes d'amélioration génétique des animaux qu'en termes de gestion des populations, de zootechnie ou de médecine vétérinaire. Elle suscite de grands espoirs mais également des craintes irraisonnées provenant de méconnaissance et d'incompréhension, mais aussi de fantasmes. En effet, nous sommes

encore très loin de comprendre comment la séquence d'ADN dirige la construction et le fonctionnement d'un être vivant ! La génomique ne constitue pas une solution miracle mais un outil pour permettre aux professionnels d'exercer leur savoir-faire et leur expertise en toute liberté en bénéficiant d'une information plus riche et plus précise. Enfin, encore une fois, le développement de la génomique a besoin d'une implication forte des associations, éleveurs, entraîneurs et utilisateurs, et de collaborations étroites entre tous les acteurs de la filière. L'enjeu est capital dans un contexte de compétition économique internationale.

Mieux comprendre la physiologie de l'effort : étude transcriptomique dans les fibres musculaires de chevaux d'endurance

D'après l'exposé de A. FRAIPONT, Faculté de médecine vétérinaire de Liège

La transcriptomique peut aider à comprendre les mécanismes physiologiques impliqués dans l'effort et la performance... exemple chez les chevaux d'endurance.

L'endurance est une discipline extrêmement exigeante sur le plan de la condition physique et de nombreuses adaptations physiologiques sont nécessaires. L'approche génomique peut aider à mieux comprendre les modifications physiologiques musculaires associées à cette discipline, ainsi que les désordres musculaires (myopathies, etc.) pouvant apparaître chez ces chevaux.

Méthode

Quatre chevaux d'endurance ont été sélectionnés pour évaluer l'effet de l'entraînement et d'une course d'endurance de 120 km sur l'expression des gènes au sein des cellules musculaires. Des micro-biopsies ont été réalisées après un repos de plusieurs mois, après 10 semaines d'entraînement, et 3 heures après la fin de la course, au niveau du *Gluteus Medius* (muscle de la croupe). L'ARN extrait de ces biopsies a été testé sur une puce permettant de tester environ 44 000 sondes, plusieurs sondes pouvant correspondre à un même gène.

Résultats

L'entraînement a induit une variation d'expression pour 25 gènes différents parmi lesquels des gènes témoignant d'une augmentation de la respiration mitochondriale, de changements morphologiques et d'un état inflammatoire. La course a induit des modifications d'expression géniques importantes (300 gènes environ) notamment pour des gènes impliqués dans le métabolisme des sucres et des graisses, des gènes témoignant d'une modification structurelle musculaire, de l'existence d'un état inflammatoire, de stress oxydant,

d'une stimulation de l'immunité, etc. Dans les deux cas, certains gènes sont plus exprimés, c'est à dire finalement plus « utilisés » après entraînement qu'au repos, et après une course qu'avant la course, tandis que d'autres le sont moins.

Conclusion

Cette étude permet donc une meilleure compréhension des mécanismes physiologiques d'adaptation à l'effort d'endurance, mais permet également, avec ces 4 chevaux ayant terminé leur course, de créer une base de comparaison pour des chevaux souffrant de désordres musculaires.



© D. Macé