

## Recherche des marqueurs moléculaires associés à l'ostéochondrose chez les Trotteurs français

Par :

- S. Teyssèdre<sup>1</sup>, M.C. Dupuis<sup>3</sup>, L. Schibler<sup>2</sup>, G. Guérin<sup>2</sup>, J.M. Elsen<sup>1</sup>, A. Ricard<sup>2</sup> et J.M. Denoix<sup>3</sup>
- <sup>1</sup>INRA, UR 631, 31326 Castanet-Tolosan. <sup>2</sup>INRA, UMR 1313, 78350 Jouy-en-Josas. <sup>3</sup>ENVA, CIRALE, 14430 Dozule.

### Résumé

Diverses lésions ostéochondrales peuvent affecter les articulations des jeunes chevaux et réduire leurs futures performances en course. L'objectif de cette étude était d'identifier les régions du génome, appelées locus à caractère quantitatif (QTL), associées avec l'ostéochondrose (OC) chez les Trotteurs français (TF) en utilisant les marqueurs moléculaires de la puce SNP Illumina EquineSNP50. Les mesures étudiées étaient la présence ou l'absence d'OC sur le boulet, sur le jarret, ailleurs que sur le boulet et le jarret, et la somme des scores de gravité attribués à chaque lésion, représentant l'OC sur l'ensemble des sites. Pour toutes ces mesures, le phénotype et le génotype de 525 TF étaient disponibles. De plus, le génotype de 98 pères de 454 chevaux était disponible. Deux analyses sur tout le génome ont été réalisées. L'une était une analyse d'association (LD) et l'autre était une analyse combinant association et liaison (LDLA). Les résultats ont montré qu'un QTL, détecté sur ECA 3, était associé avec l'OC du jarret ( $p < 5.10^{-6}$  avec LDLA,  $p < 5.10^{-5}$  avec LD). La poursuite de l'étude consiste à valider cette région et effectuer une localisation plus fine pour réduire le nombre de gènes candidats.

**Mots clés : Ostéochondrose, Equine SNP50, QTL, Analyse d'association**

### Summary

Osteochondral lesions are commonly seen in young horses and may be responsible for reduction of performance in racing. The purpose of this study was to identify some regions on the genome, also called quantitative trait locus (QTL), associated with osteochondrosis (OC) in French Trotters (TF) using the Illumina EquineSNP50 BeadChip. Measurements studied were the presence or absence of OC on fetlock, hock, other than fetlock and hock, and a global measurement which corresponded to the sum of severity index score of every detected lesion. For all measurements, phenotypes and genotypes of 525 TF were available. In addition, 98 sire genotypes were available for 454 of these horses. Two statistical analyses were performed including an association analysis (LD) and an association and linkage analysis (LDLA). Results showed that a QTL, detected on ECA 3, was associated with OC on hock ( $p < 5.10^{-6}$  with LDLA,  $p < 5.10^{-5}$  with LD). Future research will consist on a QTL validation and a fine mapping of candidate regions in order to reduce the number of candidate genes.

**Key-words : Osteochondrosis, Equine SNP50, Genome-wide association**

## Introduction

Diverses lésions ostéochondrales peuvent affecter les articulations des jeunes chevaux et réduire leurs futures performances en course. Les lésions les plus fréquentes, regroupées sous l'appellation générique « d'ostéochondrose » (OC) sont des lésions d'arrachements en regard des insertions ligamentaires, les fragmentations du bord des articulations, les fragmentations de surface articulaire et les kystes osseux sous-chondraux. Le boulet, le jarret et le grasset sont principalement touchés. Les manifestations de l'OC semblent avoir une origine multifactorielle, et plusieurs facteurs incluant les prédispositions génétiques (Jeffcott 1991; Philipsson *et al.* 1993; Stock and Distl 2006a; van Weeren 2006), la nutrition, l'exercice du cheval et d'autres effets environnementaux interviennent dans sa pathogénie. Cependant, les mécanismes de la maladie ne sont pas encore entièrement compris. La prévalence de l'OC chez les chevaux de trait, les chevaux de selle, les purs sangs et les trotteurs est comprise entre 5% et 40% selon la race et les sites étudiés. L'héritabilité de l'OC, ou la part de variance génétique par rapport à la variance phénotypique, est estimée entre 0,17 et 0,52 chez les trotteurs et entre 0 et 0,37 chez les chevaux de sports (Stock *et al.* 2005; van Grevenhof *et al.* 2009).

Des études de détection de locus à caractère quantitatif (QTL) sur tout le génome, utilisant des puces microsatellites, chez les chevaux de selle Hanovrien (CSH) et chez les chevaux de trait d'Allemagne du sud (CTA) ont identifié un nombre modéré de QTL sur différents chromosomes associés avec l'OC développée sur le jarret ou sur le boulet (Dierks *et al.* 2007; Wittwer *et al.* 2007). Un QTL sur le *Equus caballus* chromosome (ECA) 5 pour l'OC du boulet chez les CSH a été précisé (Lampe *et al.* 2009), et les gènes candidats associés à l'OC du boulet et du jarret chez les CTA ont été trouvés au sein de ECA 4 et ECA 18 (Wittwer *et al.* 2008; Wittwer *et al.* 2009). Plus récemment, une autre étude chez les Standardbred Norvégien, utilisant la puce Illumina EquineSNP50, a mis en évidence 4 régions QTL associées avec l'OC du relief intermédiaire du tibia distal (Lykkjen *et al.* 2010). Ces régions ont été localisées sur ECA 5, 10, 27 et 28. Cependant toutes ces études ont été réalisées avec des échantillons de taille assez faible (<300 chevaux).

Dans cette étude, nous présentons une détection de QTL avec la puce Illumina EquineSNP50 dans le but d'identifier des marqueurs moléculaires associés avec l'ostéochondrose chez les Trotteurs français. Le protocole mis en place nous permet d'avoir un échantillon de taille élevée par rapport aux précédentes études, ce qui nous offre une bonne opportunité pour trouver de nouveaux QTL, et à plus long terme pour trouver les gènes impliqués dans cette maladie.

## 1. Matériels et méthodes

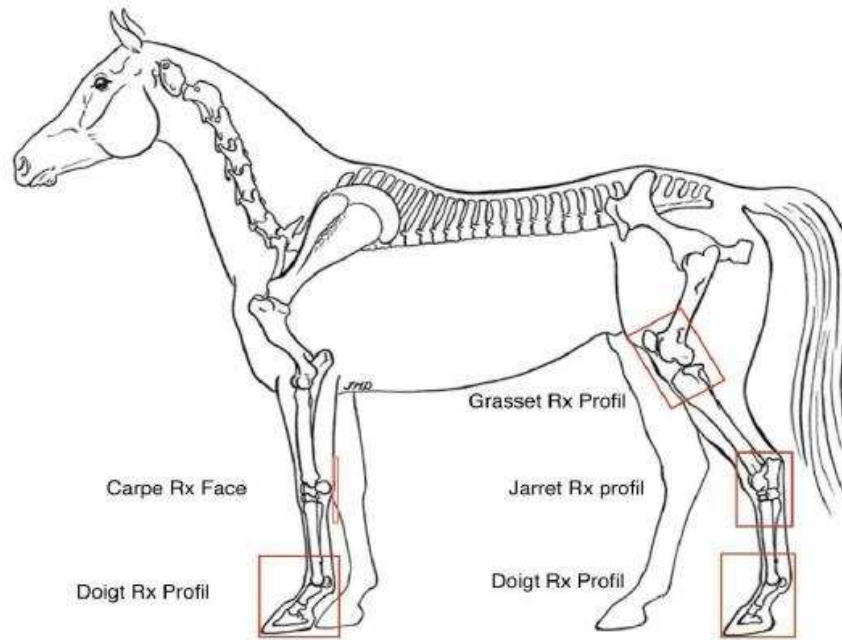
### 1.1. Construction des cohortes

Les cas collectés proviennent des activités du CIRALE et de la collaboration avec des cliniques vétérinaires, indispensable pour fournir les cas lésés. Des dépistages ont également été réalisés dans des élevages ayant une forte prévalence d'ostéochondrose sur les poulains de l'année et les yearlings, ce qui permet de plus d'avoir des individus apparentés ainsi que l'ADN de certaines mères souvent présentes dans l'élevage. Des informations sur les signes cliniques, les antécédents médicaux (permettant d'exclure les cas atteints déjà opérés) et les origines du cheval ont été demandées. Une copie des radiographies est conservée au CIRALE et tous les bilans ont été relus par le Pr. J.M. Denoix. La diversité des origines des premiers cas collectés (nombreux pères différents) a amené à établir une liste d'étalons Trotteurs français pour lesquels des descendants ont déjà été inclus dans l'étude. Les propriétaires de ces étalons ont été contactés afin d'avoir leur accord pour réaliser les prises de sang permettant d'obtenir le génotype des pères. L'objectif ensuite a été de compléter ces familles de père afin d'avoir un maximum de descendants sains et lésés issus des mêmes pères dont le génotype est disponible.

Le phénotypage consiste en un bilan radiographiques comportant au moins 10 clichés : profil des doigts antérieurs, profil des doigts postérieurs, profil des jarrets, profil des carpes et profil (ou caudo-latéral) des grassets (figure I). Les lésions observées sont précisément décrites et un indice de sévérité (puissance de 2) est attribué à chacune d'elles. Un score global, représentant la somme des indices de sévérité de chaque lésion, est ainsi affilié à l'individu :

- Les chevaux ayant un score égal à 0 ont été considérés sains
- Les chevaux ayant un score supérieur ou égal à 2 ont été considérés lésés
- Certains autres chevaux ayant un score global égal à 1, ou avec un score égal à 0 ou 2 mais dont les lectures sont douteuses, ont été considérés comme intermédiaires.

Figure I : Bilan radiographique GENEQUIN (d'après JM Denoix)  
 Figure I: GENEQUIN radiographic screening (by JM Denoix)



Pour éviter l'obtention de résultats erronés dus à une mauvaise classification de certains chevaux, seul certains cas intermédiaires ont été génotypés. Nous avons retenus les cas intermédiaires dont le génotype du père était disponible et dont les descendants de ce père étaient peu nombreux ou de même classe (i.e. sains ou lésés).

Afin de rechercher les régions du génome associées avec l'ostéochondrose, les mesures suivantes ont été étudiées :

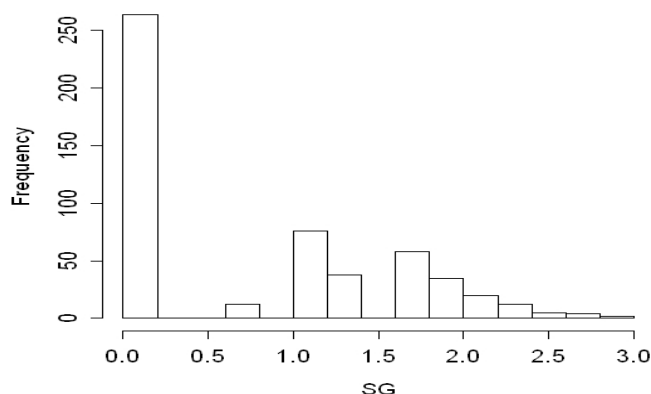
- Le score global (Mesure quantitative, codé SG après transformation logarithmique)
- La présence ou l'absence d'OC sur le boulet (Mesure binaire, codé Boulet-OC)
- La présence ou l'absence d'OC sur le jarret (Mesure binaire, codé Jarret-OC)
- La présence ou l'absence d'OC sur un autre site que le boulet et le jarret (Mesure binaire, codé Autres-OC)

On dispose pour cela du génotype d'un échantillon de 525 Trotteurs français. Le Tableau 1 et la Figure II montrent respectivement les fréquences des effectifs des mesures binaires et la distribution de la mesure du SG. Environ 80% des chevaux ont moins de 4 ans au moment du contrôle (moyenne de  $2,8 \pm 1,9$ ). Notre échantillon comprend 45% de femelles et 55% de males (dont 23% de hongres). 69% des chevaux étaient en entraînement lors de la réalisation des clichés et 40% avaient déjà participé à une course. Le nombre de familles de père est de 161. La taille de ces familles varie de 1 à 20 chevaux par père (63 pères ont un seul descendant) avec une moyenne de 3,26 descendants par père. Le génotype des pères avec plusieurs descendants, soit 98 pères, est également disponible.

Tableau 1 : Fréquence des différentes mesures étudiées  
 Table 1: Frequency of studied measurements

	Boulet-OC	Jarret-OC	Autres-OC
Sains	0,68	0,77	0,89
Lésés	0,32	0,23	0,11

Figure II : Distribution du score global (SG)  
 Figure II: Global score distribution (SG)



## 1.2. Génotypage

Les 525 chevaux ainsi que 98 pères ont été génotypés à l'aide de la puce ILLUMINA EquineSNP50 qui contient 54 602 marqueurs bialléliques (SNPs). Afin d'éliminer les marqueurs et génotypes de mauvaise qualité, plusieurs filtres ont été utilisés :

- **Le taux de génotypage par individu** : pour un individu, il s'agit du pourcentage de SNP pour lequel il est possible d'attribuer un génotype. Le seuil choisit a été de 98%.
- **Le taux de génotypage par marqueurs** : pour un SNP, il s'agit du pourcentage d'individus pour lequel il est possible d'attribuer un génotype. Le seuil choisit a été de 80%.
- **La fréquence de l'allèle mineur** : pour chaque SNP, la fréquence de l'allèle mineur (MAF) est déterminée. Les marqueurs retenus ont été ceux avec une  $MAF > 5\%$ .
- **Le test d'équilibre d'Hardy-Weinberg** : sous les hypothèses qu'il n'y a pas de sélection, de migration et de mutation dans une population de grande taille, la théorie d'Hardy-Weinberg stipule que la fréquence des deux allèles et du génotype d'un locus reste constante de générations en générations. Un test de Pearson permet de voir à une génération donnée si on dévie des hypothèses de Hardy-Weinberg. Ainsi les marqueurs qui dévient trop fortement de cette hypothèse ( $p$ -valeur égale à  $10^{-8}$ ) ont été supprimés.

Au final, le génotype de 41 249 SNPs, répartis sur l'ensemble des 31 chromosomes autosomes, pour tous nos chevaux est disponible.

## 1.3. Analyses statistiques

Différentes analyses ont été réalisées pour calculer l'héritabilité de notre échantillon et détecter des loci à caractères quantitatifs (QTL). Pour la détection de QTL, il existe plusieurs manières d'utiliser l'information des marqueurs, dont l'association et la liaison. Toutes ces méthodes sont détaillées ci dessous.

### 1.3.1 Héritabilité

L'héritabilité, ou la part de variance génétique par rapport à la variance phénotypique, a été calculée à l'aide d'un modèle mixte incluant une moyenne, un effet aléatoire polygénique et une résiduelle. La variance de l'effet polygénique est fonction de la parenté sur plusieurs générations entre les chevaux. Ce même modèle a été utilisé sur l'ensemble de nos mesures.

### 1.3.2 Analyse d'association (LD)

Le but de l'étude d'association est d'évaluer l'association entre le génotype d'un marqueur (codé 0,1,2 où 1 est le génotype hétérozygote, intermédiaire entre les génotypes homozygotes) et le phénotype. Le modèle utilisé ici, codé MM, comprend un effet du SNP et un effet polygénique aléatoire, et son utilisation se fait à l'aide du logiciel AsReML (Gilmour *et al.* 2006). L'inclusion d'un effet polygénique dans le modèle est dû au fait que les individus de notre échantillon sont assez apparentés. Cet apparentement a un lien direct sur la fréquence des génotypes aux marqueurs, et ne pas le prendre en compte induirait des faux

positifs ou faux négatifs dans les résultats. Une analyse pour tous les SNPs a été réalisée sur les mesures SG, Boulet-OC, Jarret-OC et Autres-OC. Un effet fixe « groupe d'âge » a été ajouté pour les mesures SG et Jarret-OC car cet effet est significatif uniquement pour ces mesures. Il est constitué de deux facteurs, le premier comprend les individus contrôlés à 2 ans et moins, et le deuxième les individus contrôlés à un âge supérieur à 2 ans.

### 1.3.3 Association et analyse de liaison (LDLA)

Certaines méthodes offrent la possibilité d'utiliser en plus de l'association, l'information provenant de la transmission d'allèles du père aux descendants. Il n'y a pas de consensus sur le choix d'une méthode idéale pour détecter des QTLs. La seule chose connue est que les méthodes LDLA sont robustes à la structure de population et donc créent moins de faux positifs. La méthode utilisée ici, codée HapIBD, provient des idées de Meuwissen et Goddard (2000) et Druet *et al.* (2008) et son utilisation se fait à l'aide du logiciel remlf90 (Misztal *et al.* 2002). L'analyse se fait non plus SNP par SNP, mais position par position avec des haplotypes, ou groupe d'allèles consécutifs sur un même chromosome, de 6 marqueurs à chacune des positions. Pour chaque position, les haplotypes sont regroupés en clusters via leurs ressemblances (notion d'identité par descendance) et la transmission des haplotypes du père aux descendants. Le modèle statistique comprend finalement une moyenne, un effet aléatoire « cluster d'haplotypes » et un effet aléatoire polygénique. Nous avons utilisé cette méthode sur les mesures SG, Boulet-OC, Jarret-OC et Autres-OC. L'effet fixe « groupe d'âge » a également été introduit pour les mesures SG et Jarret-OC.

### 1.3.4 Seuils et correction pour les tests multiples

A chaque position et chaque méthode, l'hypothèse nulle ( $H_0$ ) qu'il n'y a pas de QTL contre l'hypothèse alternative ( $H_1$ ) qu'il y a un QTL est testée. Une p-valeur, définie comme la probabilité que la valeur du test obtenue sous  $H_1$  soit plus grande que celle observée sous  $H_0$  est calculée. Le fait de réaliser les mêmes tests sur l'ensemble des positions testées du génome (plusieurs milliers) implique que les p-valeurs obtenues doivent être corrigées pour les tests multiples. Plusieurs corrections existent dont la plus connue est certainement celle de Bonferroni qui consiste à diviser les p-valeurs par le nombre de tests indépendants réalisés. Le seuil de Bonferroni dans notre cas est dépassé si  $p < 1,2 \cdot 10^{-6}$ . Cependant, une corrélation existe entre marqueurs proches et donc tous les tests ne sont pas indépendants, c'est le déséquilibre de liaison. De ce fait, si la p-valeur d'un marqueur est très faible et qu'un marqueur proche est en fort déséquilibre de liaison avec le premier, alors la p-valeur du dernier risque également d'être très faible. On risque donc de se retrouver avec des régions du génome avec de faibles p-valeurs. Nous avons alors choisi d'utiliser la combinaison de deux critères pour la détection de QTL. Le premier critère sert à délimiter les régions d'intérêts du génome et donc trouver les bornes de régions localement significatives. Pour cela, le programme R LHiSA a été utilisé (Guedj *et al.* 2006). Le deuxième critère consiste à prendre le maximum de ces régions et de le comparer à un seuil. Le choix du seuil de Bonferroni, trop strict, n'a pas été retenu et finalement les seuils sélectionnés ont été  $5 \cdot 10^{-4}$ ,  $5 \cdot 10^{-5}$  et  $5 \cdot 10^{-6}$ .

## 2. Résultats

### 2.1. Héritabilité

Les héritabilités obtenues dans notre échantillon sont de 0,32 pour SG, 0,27 pour Boulet-OC, 0,45 pour Jarret-OC et 0,13 pour Autres-OC.

### 2.2. Détection des régions d'intérêts

#### 2.2.1 Graphes de Manhattan

Les graphes de Manhattan obtenus pour les mesures SG et Jarret-OC avec la méthode HapIBD sont présentés par la Figure III. Ils donnent les p-valeurs (en  $-\log_{10}(p)$ ) à chaque position sur l'ensemble des chromosomes. Les graphes pour les mesures Boulet-OC et Autres-OC ne sont pas présentés ici car ils présentent moins d'intérêts, mais les résultats sur ces mesures sont discutés par la suite. Il est intéressant de noter un pic très important sur le chromosome 3 pour la mesure Jarret-OC.

Figure III : Graphe de Manhattan pour l'OC sur le score global  
*Figure III: Manhattan plot for global score OC*

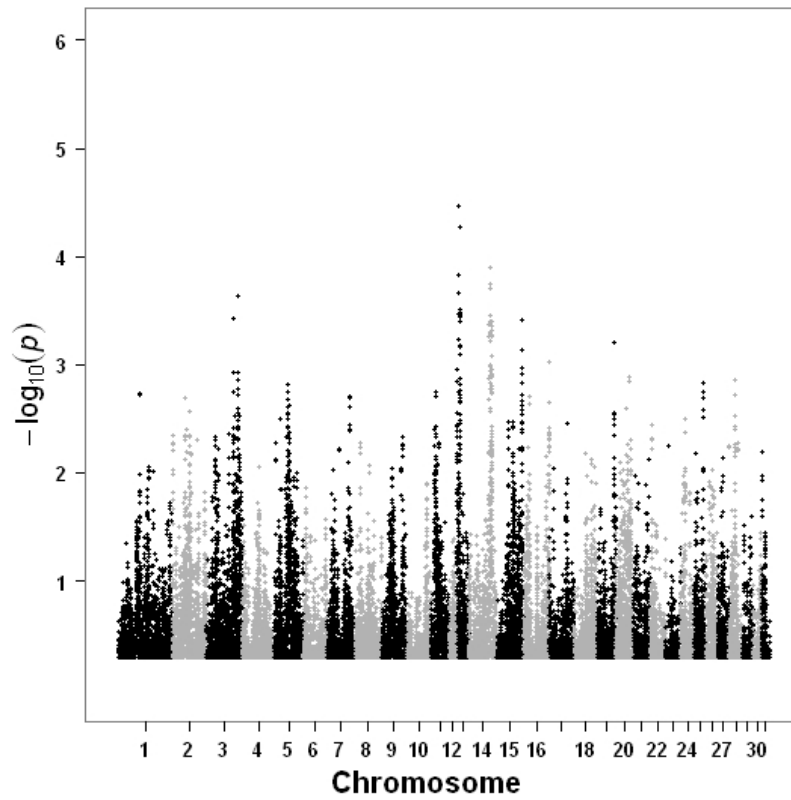
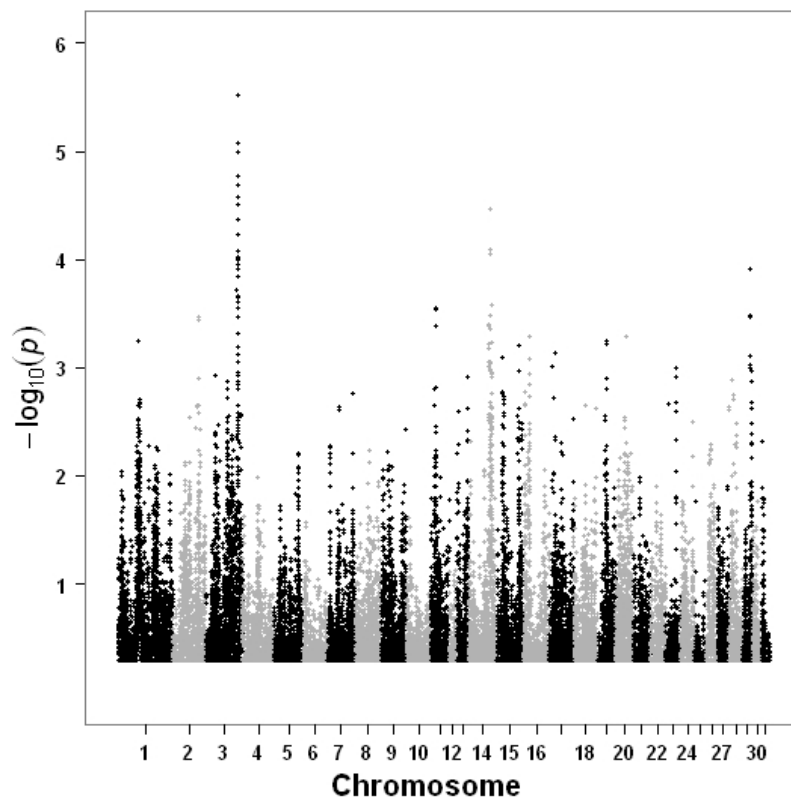


Figure IV : Graphe de Manhattan pour l'OC du Jarret  
*Figure IV: Manhattan plot for OC on hock*



### 2.2.2 QTL détectés

Les résultats de détection de QTL aux seuils  $p < 5.10^{-4}$ ,  $p < 5.10^{-5}$  et  $p < 5.10^{-6}$  sont présentés dans le tableau 2. Au seuil  $p < 5.10^{-4}$ , la méthode MM a donné en moyenne un plus grand nombre de QTL détectés que la méthode HapIBD (respectivement 14,5 contre 4,75). Pour ce seuil là, la plupart des QTL détectés avec HapIBD ont également été détectés avec MM et ainsi ont été obtenus 4 QTL communs pour SG, 2 pour Boulet-OC, 4 pour Jarret-OC et 4 pour Autres-OC.

Au seuil  $p < 5.10^{-5}$ , hormis un QTL détecté sur Autres-OC, tous les QTL détectés avec HapIBD l'ont également été avec MM. Pour la mesure SG, l'unique QTL commun est situé sur ECA 13. Pour la mesure Jarret-OC, les deux QTL communs sont situés sur ECA 3 et 14, et le QTL commun pour la mesure Autres-OC est situé sur ECA 15.

Enfin au seuil  $p < 5.10^{-6}$ , un seul QTL a été détecté sur ECA 3, avec la méthode HapIBD pour la mesure Jarret-OC.

Le QTL sur ECA 3 pour la mesure Jarret-OC est celui qui présente le plus grand intérêt. Il est compris entre 100,32Mb et 107,92Mb et les pics maximums ont été obtenus en position 105,85Mb et 105,05Mb respectivement pour les méthodes MM et HapIBD. A ces pics, la méthode MM a donné une valeur de  $-\log(p) = 4,94$  et un effet du SNP en écart-type phénotypique de 0,28 et la méthode HapIBD une valeur de  $-\log(p) = 5,52$  et une variance phénotypique expliquée par le QTL estimée à 6,96%.

Tableau 2 : Détection des QTL pour différents seuils  
Table 2: QTL detection for different thresholds

Méthode	Mesure	$P < 5.10^{-4}$	$P < 5.10^{-5}$	$P < 5.10^{-6}$	Max
MM	SG	12	3	0	4,92
	Boulet-OC	13	3	0	4,63
	Jarret-OC	15	5	0	5,11
	Autres-OC	18	6	0	5,02
HapIBD	SG	5	1	0	4,46
	Boulet-OC	3	0	0	3,83
	Jarret-OC	5	2	1	5,52
	Autres-OC	6	2	0	5,17
MM+HapIBD	SG	4	1	-	-
	Boulet-OC	2	-	-	-
	Jarret-OC	4	2	-	-
	Autres-OC	4	1	-	-

Max : Maximum  $-\log_{10}(p\text{valeur})$

MM+HapIBD : Régions communes détectées avec les méthodes MM et HapIBD

### 2.2.3 Lien entre les caractères

Il est intéressant de regarder si des QTL détectés pour un seuil donné sont communs entre les mesures. Au seuil  $p < 5.10^{-4}$ , 2 des 4 QTL communs pour la mesure SG sont également significatifs pour la mesure Boulet-OC (sur ECA 13 et 15) et les 2 autres le sont pour la mesure Jarret-OC (sur ECA 3 et 14). Par contre, aucun QTL n'est trouvé en commun entre les mesures Boulet-OC, Jarret-OC et Autres-OC. Au seuil  $p < 5.10^{-5}$ , l'unique QTL détecté pour SG est situé sur ECA 13 et n'est associé à aucun autre QTL pour une autre mesure car ce QTL s'est trouvé lié à la mesure Boulet-OC au seuil  $p < 5.10^{-4}$  et au seuil  $p < 5.10^{-5}$ , aucun QTL n'a été détecté significatif pour Boulet-OC.

## 3. Discussion

Dans cette étude, nous avons détecté 4 QTL associés avec l'ostéochondrose sur différents sites. Parmi ces quatre, 1 est associé avec l'OC sur score global sur ECA 13, 2 le sont avec l'OC du jarret sur ECA 3 et ECA 14 et 1 l'est avec l'OC développé ailleurs que sur le boulet et le jarret sur ECA 15. Ces résultats ont été obtenus en combinant les résultats de deux méthodes distinctes au seuil de significativité  $p < 5.10^{-5}$ . Le seuil utilisé ici est inférieur au seuil classique de Bonferroni et donc le risque que nos résultats soient des faux positifs est plus important. Cependant, le seuil de Bonferroni fait l'hypothèse que les tests sont indépendants et ce n'est pas le cas dans des études sur tout le génome car les marqueurs proches sont en déséquilibre de liaison. De plus, le fait d'avoir combiné les résultats de deux méthodes distinctes pour la validation d'un QTL nous permet de réduire un peu plus le risque de faux positifs. Le choix des méthodes a été longuement étudié et celles que nous avons retenues utilisent l'information des marqueurs différemment tout en corrigeant pour l'apparentement au sein de la population. L'une utilise

des tests SNP par SNP et l'information du déséquilibre de liaison et l'autre utilise des haplotypes et ajoute l'information provenant de la transmission d'allèles des parents aux descendants.

Le QTL détecté pour l'OC du jarret sur le chromosome 3 retient particulièrement notre attention car il passe le seuil de significativité de  $p < 5.10^{-6}$  avec l'une des méthodes. D'autres études sur la détection de QTL associés à l'OC ont été réalisées et l'étude de Lykkjen *et al.* (2010) détecte eux aussi un SNP sur ECA 3 significatif mais à une position de 8 Mb autour de notre maximum. Les autres QTL communs aux deux méthodes au seuil  $p < 5.10^{-5}$ , sur ECA 13 pour le score global, ECA 14 pour l'OC du jarret et sur ECA 15 pour l'OC ailleurs que dans le boulet et le jarret, ne sont pas retrouvés dans d'autres études de QTL sur l'ostéochondrose (Dierks *et al.* 2007; Lykkjen *et al.* 2010; Wittwer *et al.* 2007).

Concernant les différentes mesures de l'OC étudiées, les 4 QTL trouvés en commun au seuil  $p < 5.10^{-4}$  pour SG étaient également détectés sur l'OC du jarret ou l'OC du boulet mais jamais sur les deux. Ceci ne semble pas indiquer que le déterminisme génétique de l'OC développée dans le boulet et l'OC développée dans le jarret soit identique. Ce résultat est en accord avec les faibles corrélations génétiques trouvées entre l'OC du jarret de celle du boulet (Grøndahl and Dolvik 1993; Stock and Distl 2006b).

## Conclusion

En conclusion, nous montrons que l'ostéochondrose, affection multifactorielle, est sous l'influence de plusieurs gènes. Néanmoins, nos résultats ne semblent pas indiquer que les lésions ostéochondrales du jarret et celles du boulet aient le même déterminisme génétique. La connaissance de ces régions du génome permet de faire une première liste des gènes qu'elles contiennent. La poursuite de l'étude consistera à créer un nouvel échantillon de chevaux afin de valider les régions détectées. Ensuite, une localisation plus fine par densification de marqueurs dans ces zones et par analyse d'association permettra de réduire le nombre de gènes candidats. Des mutations dans ces gènes devraient préciser leur degré d'implication dans la prédisposition à l'affection.

D'un point de vue pratique, la connaissance de marqueurs proches des gènes et de façon plus précise de variants de ces gènes permettra de préciser les risques de développer l'affection et les mesures à prendre pour réduire l'incidence des lésions ostéo-articulaires juvéniles au sein de la population.

## Remerciements

Nous remercions l'ensemble des financeurs du projet GENEQUIN : les Haras Nationaux, l'Agence Nationale de la Recherche (ANR), la région Basse-Normandie et le Fonds Eperon.

Nous remercions également les vétérinaires pour les bilans radiographiques (Cliniques vétérinaires des Arcis, de l'Attache, de Bayeux, de Chailloué, de l'école vétérinaire de Nantes, du Grand Renaud, de Grosbois, de Livet, de la Madelaine, de Méheudin, du Plessis...), LABOGENA pour nous avoir fourni les génotypes, et tous les éleveurs et propriétaires qui ont accepté la prise de sang sur leurs chevaux.

## Références

Dierks, C., Löhring, K., Lampe, V., Wittwer, C., Drögemüller, C. and Distl, O. 2007. Genome-wide search for markers associated with osteochondrosis in Hanoverian warmblood horses. *Mammalian Genome* 18, 739-747.

Druet, T., Fritz, S., Boussaha, M., Ben-Jemaa, S., Guillaume, F., Derbala, D., Zelenika, D., Lechner, D., Charon, C. and Boichard, D. 2008. Fine mapping of quantitative trait loci affecting female fertility in dairy cattle on BTA03 using a dense single-nucleotide polymorphism map. *Genetics* 178, 2227-2235.

Gilmour, A. R., Gogel, B. J., Cullis, B. R. and Thompson, R. 2006. ASReml user guide release 2.0. VSN International Ltd., Hemel Hempstead, UK.

Grøndahl, A. M. and Dolvik, N. I. 1993. Heritability estimations of osteochondrosis in the tibiotarsal joint and of bony fragments in the palmar/plantar portion of the metacarpo-and metatarsophalangeal joints of horses. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 203, 101-104.

Guedj, M., Robelin, D., Hoebeke, M., Lamarine, M., Wojcik, J. and Nuel, G. 2006. Detecting local high-scoring segments: a first-stage approach for genome-wide association studies. *Statistical Applications in Genetics and Molecular Biology* 5:1, Art. 22.

Jeffcott, L. B. 1991. Osteochondrosis in the horse—searching for the key to pathogenesis. *Equine Veterinary Journal* 23, 331-338.



- Lampe, V., Dierks, C., Komm, K. and Distl, O. 2009. Identification of a new quantitative trait locus on equine chromosome 18 responsible for osteochondrosis in Hanoverian warmblood horses. *Journal of animal science* 87, 3477-3481.
- Lykkjen, S., Dolvik, N. I., McCue, M. E., Rendahl, A. K., Mickelson, J. R. and Roed, K. H. 2010. Genome wide association analysis of osteochondrosis of the tibiotarsal joint in Norwegian Standardbred trotters. *Animal Genetics* 41, 111-120.
- Meuwissen, T. H. and Goddard, M. E. 2000. Fine mapping of quantitative trait loci using linkage disequilibria with closely linked marker loci. *Genetics* 155, 421-430.
- Misztal, I., Tsuruta, S., Strabel, T., Auvray, B., Druet, T., Lee, D. H., Ducrocq, V., Elsen, J. M. and Minvielle, F. 2002. BLUPF90 and related programs (BGF90).
- Philipsson, J., Andreasson, E., Sandgren, B., Dalin, G. and Carlsten, J. 1993. Osteochondrosis in the tarsocrural joint and osteochondral fragments in the fetlock joints in Standardbred trotters. II. Heritability. *Equine Veterinary Journal* 25, 38-41.
- Stock, K. F. and Distl, O. 2006a. Genetic correlations between conformation traits and radiographic findings in the limbs of German Warmblood riding horses. *Genetics, Selection, Evolution: GSE* 38, 657-671.
- Stock, K. F. and Distl, O. 2006b. Genetic correlations between osseous fragments in fetlock and hock joints, deforming arthropathy in hock joints and pathologic changes in the navicular bones of Warmblood riding horses. *Livestock Science* 105, 35-43.
- Stock, K. F., Hamann, H. and Distl, O. 2005. Estimation of genetic parameters for the prevalence of osseous fragments in limb joints of Hanoverian Warmblood horses. *Journal of Animal Breeding and Genetics* 122, 271-280.
- van Grevenhof, E. M., Schurink, A., Ducro, B. J., van Weeren, P. R., van Tartwijk, J. M. F. M., Bijma, P. and van Arendonk, J. A. M. 2009. Genetic parameters of various manifestations of osteochondrosis and their correlations between and within joints in Dutch warmblood horses. *Journal of animal science* 87, 1906-1912.
- van Weeren, P. R. 2006. Etiology, diagnosis, and treatment of OC (D). *Clinical Techniques in Equine Practice* 5, 248-258.
- Wittwer, C., Dierks, C., Hamann, H. and Distl, O. 2008. Associations between candidate gene markers at a quantitative trait locus on equine chromosome 4 responsible for osteochondrosis dissecans in fetlock joints of South German Coldblood horses. *Journal of Heredity* 99, 125-129.
- Wittwer, C., Hamann, H. and Distl, O. 2009. The candidate gene XIRP2 at a quantitative gene locus on equine chromosome 18 associated with osteochondrosis in fetlock and hock joints of South German Coldblood horses. *Journal of Heredity* 100, 481-486.
- Wittwer, C., Löhring, K., Drögemüller, C., Hamann, H., Rosenberger, E. and Distl, O. 2007. Mapping quantitative trait loci for osteochondrosis in fetlock and hock joints and palmar/plantar osseous fragments in fetlock joints of South German Coldblood horses. *Animal Genetics* 38, 350-357.

