
La sélection génétique peut-elle permettre de diminuer l'incidence de l'ostéochondrose chez le cheval ?

Auteur : Bruneau, Paul

Promoteur(s) : Farnir, Frederic

Faculté : Faculté de Médecine Vétérinaire

Diplôme : Master en médecine vétérinaire

Année académique : 2021-2022

URI/URL : <http://hdl.handle.net/2268.2/15121>

Avertissement à l'attention des usagers :

Tous les documents placés en accès ouvert sur le site le site MatheO sont protégés par le droit d'auteur. Conformément aux principes énoncés par la "Budapest Open Access Initiative"(BOAI, 2002), l'utilisateur du site peut lire, télécharger, copier, transmettre, imprimer, chercher ou faire un lien vers le texte intégral de ces documents, les disséquer pour les indexer, s'en servir de données pour un logiciel, ou s'en servir à toute autre fin légale (ou prévue par la réglementation relative au droit d'auteur). Toute utilisation du document à des fins commerciales est strictement interdite.

Par ailleurs, l'utilisateur s'engage à respecter les droits moraux de l'auteur, principalement le droit à l'intégrité de l'oeuvre et le droit de paternité et ce dans toute utilisation que l'utilisateur entreprend. Ainsi, à titre d'exemple, lorsqu'il reproduira un document par extrait ou dans son intégralité, l'utilisateur citera de manière complète les sources telles que mentionnées ci-dessus. Toute utilisation non explicitement autorisée ci-avant (telle que par exemple, la modification du document ou son résumé) nécessite l'autorisation préalable et expresse des auteurs ou de leurs ayants droit.

**LA SELECTION GENETIQUE PEUT-ELLE PERMETTRE DE
DIMINUER L'INCIDENCE DE L'OSTEOCHONDROSE CHEZ LE
CHEVAL ?**

**CAN GENETIC SELECTION REDUCE THE INCIDENCE OF OSTEOCHONDROSIS IN
HORSES ?**

Paul Bruneau

Travail de fin d'études
en vue de l'obtention du grade de
Médecin Vétérinaire

Année Académique 2021-2022

Le contenu de ce travail n'engage que son auteur

Remerciements

1^{ère} partie : La maladie tel qu'on la connaît en 2022

- Ethiopathogénie
- Diagnostic
- Traitement

2^{ème} partie : l'aspect génétique d'une pathologie multifactorielle

- Plusieurs décennies de recherche
- Des avancées majeures ces dernières années
- Héritabilité
- SNP
- GWAS
- Séquençage d'ADN
- La modélisation biostatistique
- Analyse protéomique

3^{ème} partie : Gestion d'élevage pour faire évoluer l'incidence de la maladie

- Maladie multifactorielle donc multiples pistes sur lesquels agir
- Nutrition alimentation
- Progrès génétique et choix des étalons/jument
- Protocole de mise au travail
- Suivi pré et post natale

Discussion

Conclusion

Résumé :

L'ostéochondrose est une pathologie orthopédique de développement qui affecte les jeunes chevaux, elle est due à une perturbation focale de l'ossification endochondrale du cartilage en croissance et fait partie des pathologies locomotrices majeurs étudiées chez les chevaux. Elle est responsable de baisse de performance et a un coût économique important dans un monde équin toujours plus exigeant. Depuis 50 ans, nos connaissances sur la maladie ne cessent d'évoluer. Cette pathologie est mieux décrites, mieux diagnostiquée et le plan thérapeutique est mieux établi. En revanche, le caractère multifactoriel de l'ostéochondrose rend la lutte contre cette pathologie encore difficile. Parmi l'ensemble des facteurs qui influence la prévalence de l'OC, le facteur héréditaire et l'impact de la génétique ont été l'objet de nombreuses recherches.

Les progrès scientifiques en terme de séquençage du génome équin et de son analyse approfondie ainsi que la protéomique a permis de faire un grand bond dans l'objectif de mieux comprendre le caractère génétique de la maladie et d'être capable de mieux l'expliquer. Tout ceci a pour but de réduire l'incidence de cette maladie dans le futur. Mais la lutte contre cette pathologie ne peut se faire sans une implication des éleveurs et propriétaires qui recherchent eux toujours plus de performance chez les chevaux de sports.

L'objectif de mon travail consiste à se concentrer sur le facteur génétique de l'éthiopathogénie de cette pathologie multifactorielle, de présenter l'évolution des connaissances actuelles de génomique équine et de donner des pistes pour mieux sélectionner afin de réduire l'incidence de la pathologie dans le futur.

Introduction

Les boiteries résultant d'anomalie de développement du cheval en croissance sont une des préoccupations majeures de l'industrie du cheval et notamment du cheval de sport. A la fois en termes de santé animal mais également d'un point de vue économique, pour les éleveurs comme pour les propriétaires.

L'ostéochondrose fait partie de ces pathologies locomotrices majeures qui affectent le cartilage en croissance de nombreux mammifères et notamment des jeunes chevaux. C'est une cause importante de souffrance car la progression de la maladie peut affecter l'articulation et notamment entraîner la formation de fragments ostéochondraux. Cette maladie de développement orthopédique est due à un échec d'ossification du cartilage de croissance du complexe épiphysaire de certaines articulations prédisposées (le boulet, le jarret et le Grasset principalement). La raison principale de ce trouble est

lié à un défaut d'apport sanguin du canal cartilagineux entraînant nécrose ischémique des chondrocytes, cela entraînant un échec de l'ossification endochondrale. Un arrêt prématuré de cette transformation entraîne la formation de zones de rétentions de cartilage à l'interface cartilage/os. Cette lésion primaire qui n'entraîne pas nécessairement de signe clinique peut soit guérir partiellement ou totalement ou alors évoluer sous forme d'ostéochondrite disséquante (OCD) correspondant à la libération partielle ou totale d'un fragment de cartilage épiphysaire dans l'articulation. Cette lésion peut se manifester cliniquement par une distension articulaire, une boiterie et de la douleur associée.

En sélectionnant des chevaux à croissance rapide, plus gros et plus rapide, les éleveurs ont par inadvertance favorisé l'augmentation de la prévalence de la maladie.

Si cette lésion devient chronique, l'ostéochondrose peut être associée au développement d'ostéoarthrose qui peut être extrêmement invalidante.

Son étiologie multifactorielle la rend difficile à maîtriser. Depuis que la maladie est étudiée, son incidence n'a pas diminué, elle est par contre mieux diagnostiquée et mieux traitée.

Malgré les espoirs antérieurs que «le(s) gène(s) OC» seraient trouvés, il existe maintenant un consensus sur le fait que la base génétique de l'OC est polygénique et très complexe. *Fifty years of osteochondrosis*

Dans les races de poneys, qui n'ont jamais été sélectionnées pour des traits similaires à ceux des chevaux de course et des chevaux de sport, l'OC était et est toujours pratiquement absent [19]. Ces faits suggèrent fortement que l'OC a été introduit par inadvertance en sélectionnant d'autres traits souhaités

Partie 1 : Ethiopathogénie, diagnostic, traitement de l'ostéochondrose.

1) Ethiopathogénie

Nous allons pour commencer décrire le processus d'ossification normal puis la variante pathologique pour ensuite déterminer ses causes et les processus par lesquels ces causes agissent.

L'ossification endochondrale

L'extrémité des os est recouverte de cartilage articulaire qui crée une surface sans friction permettant le mouvement normal des articulations. Pendant la période post-natale, de nombreux changements se produisent, le cartilage épiphysaire doit se transformer en os tandis que le cartilage

articulaire reste du cartilage pendant toute la vie du cheval. C'est le processus d'ossification endochondrale.

C'est un processus complexe qui se produit au niveau des plaques de croissances de la physe. Cela fait intervenir une importante coordination de signalisations cellulaires, de différenciation cellulaire et des modifications de la matrice.

On retrouve plusieurs zones de cellules cartilagineuses, les chondrocytes, à plusieurs stades de différenciation au niveau de la plaque de croissance et du cartilage articulaire – épiphysaire.

Les chondrocytes au repos produisent une protéine liée à l'hormone parathyroïdienne (PTH-rp) se diffusant dans les chondrocytes voisins et ils vont aider à retarder la différenciation via un rétrocontrôle négatif sur une autre protéine Indian hedgehog (IHH). Les chondrocytes les plus proches de la zone proliférative en question sont recrutés, prolifèrent et produisent IHH. IHH régule la différenciation du cartilage et stimule les chondrocytes au repos à produire l'hormone PTH-RP.

De nombreuses voies de signalisations interviennent dans la régulation de la maturation du cartilage. Puis les chondrocytes entrent dans une phase hypertrophique qui va diriger la minéralisation de la matrice, secrète du collagène spécialisé et produisent un facteur de croissance endothelial vasculaire recrutant les vaisseaux sanguins dans la région. Ainsi le cartilage est éliminé par les chondroclastes provenant de l'invasion de vaisseaux sanguins et de l'os nouveau est déposé par les ostéoblastes. Cet os est pas la suite remodelé en os spongieux secondaire de l'os trabéculaire dans la région épiphysaire ou métaphysaire (plaque de croissance).

L'apport sanguin du cartilage est permis par des canaux cartilagineux permettant le passage de vaisseaux sanguins dans les couches plus profondes au cours des 6 premiers mois.

Ces canaux se remplissent au fur et à mesure que l'ossification progresse vers la surface articulaire, c'est le processus de chondrification.

Processus Pathologique

Il est admis que l'ostéochondre est une pathologie multifactorielle, faisant intervenir des facteurs nutritionnels, environnementaux, biomécaniques et génétiques. Une des causes principale est la défaillance des canaux cartilagineux suivie d'un cisaillement bio mécanique de la jonction ostéochondrale et d'altérations moléculaires de l'ossification endochondral.

Défaillance des canaux cartilagineux

Lors de l'ossification normale les vaisseaux ont des anastomoses entre les canaux cartilagineux, parallèle ou perpendiculaire. L'échec de ces anastomoses peut créer des foyers de chondronécrose. Une étude a notamment montré l'effet de l'arrêt de la vascularisation de la crête trochléaire latérale du fémur chez des poulains qui a entraîné la formation de zone de chondronécrose et des lésions d'OC. (1*)

Les forces biomécaniques jouent également un rôle dans le développement de l'OC. Les 3 sites fréquents qui sont le Grasset, le jarret et le boulet sont soumis à de fortes contraintes. Cela peut être un cisaillement primaire des trabécules osseuses chez un poulain sain soumis à de trop grosses contraintes. Ou un cisaillement secondaire à la suite d'une chondronécrose suite à une défaillance des canaux cartilagineux ou un affaiblissement de la matrice cartilagineuse (modification du collagène, en glycosaminoglycane, ou augmentation des métalloprotéinases (MMP)). Le cas d'un poulain non sain avec des contraintes normales.

Altérations moléculaires de la matrice cartilagineuse

Cela concerne notamment la synthèse du collagène de type II qui est altéré dans le cartilage des chevaux OC et elle peut être un facteur initiateur de l'affaiblissement de la matrice cartilagineuse à proximité des canaux cartilagineux et de la jonction ostéocondrale.

Des articles (2*) ont aussi montré un dérèglement dans les voies de signalisation et notamment la signalisation Wnt qui est altérée dans les chondrocytes OC qui entourent les canaux cartilagineux. L'expression accrue de IHH et de PTH-rp peut aussi avoir un effet direct sur la différenciation chondrocytaire et l'ossification endochondrale dans le cartilage OC précoce. Le dysfonctionnement mitochondrial et le stress sur le REE ont également été liés à la pathogénèse.

Facteurs génétiques

Cette pathologie multifactorielle est également influencée par des facteurs génétiques, sujet de ce travail. L'héritabilité varie en fonction des sites articulaires affectés de faibles à élevées (0,02 à 0,45). Ces dernières années, de nombreuses études ont tenté d'élucider les loci génétiques susceptibles d'être liés au développement de cette pathologie de développement. Des régions de génomes (QTL = locus de trait quantitatif) ont été sélectionnées, analysées et on a découvert via des études de sélections génomiques en utilisant des microsatellites ou des SNP des QTL liés à l'OC. Les résultats sont cependant mitigés et ne sont pas toujours significatifs suivant les études. Nous verrons par la suite les progrès en matière de génétique qui permettent de localiser les zones d'intérêt dans le génome de chevaux.

Évolution de la pathologie

L'évolution de la maladie varie selon les cas, en effet, certaines lésions d'OC sont susceptibles de guérir lors de la croissance du jeune cheval jusqu'à ne plus être repérable, d'autres au contraire se transforment en lésions plus avancées et notamment en lésion d'ostéochondrose disséquante entraînant une maladie clinique, souvent responsable de boiterie légère à sévère ou de chute de performance. Il y a un équilibre entre la guérison et le développement d'un OCD qui dépend d'un certain nombre de facteurs au cours de la première année de vie notamment le niveau d'exercice, la nutrition, le taux de croissance entre autres. Cette guérison n'est possible que si il y a une ossification endochondrale du cartilage correct et un bon développement du cartilage articulaire pour éviter toute friction.

Cependant la capacité qu'on les poulains à guérir leur cartilage lors de leur première année de vie décline rapidement à partir de 12 mois. Ce qui correspond comme expliqué plus tôt à la réduction des canaux cartilagineux et par conséquent de l'apport sanguin. Ainsi, après 1 an, il est peu probable qu'une lésion d'OC guérissent davantage. La séparation le long de la jonction ostéochondrale entraîne la formation de tissu fibreux et le développement de lambeaux ou de souris articulaire (fragment osseux)

Facteurs intrinsèques

Cela implique des interactions moléculaires complexes de la différenciation cellulaire, du remodelage de la matrice, du métabolisme énergétique et de l'ossification endochondrale. L'expression accrue de MMP et la production de marqueurs de formation du collagène indiquent un remodelage osseux de la matrice.

L'expression accrue de facteurs de croissance tel que IGF1 reflète probablement une réponse de guérison à la matrice endommagée alors qu'une expression accrue de PTH-rp et IHH dans la couche profonde du cartilage articulaire révèlent de modulation de la différenciation cellulaire. L'importance aussi de l'apport sanguin dans les zones touchées est à mettre en avant.

Effet de l'exercice

L'exercice joue un rôle considérable dans la formation d'un cartilage et d'une fonction articulaire normale. L'excès d'exercice peut entraîner la progression d'une lésion précoce d'OC et entraîner des fissures au niveau de la jonction ostéochondrale et on risque par la suite une lésion d'OCD.

Cependant, il a été prouvé qu'un manque d'exercice ou un exercice irrégulier avait un effet négatif sur le développement de la pathologie chez les poulains. L'étude a montré que les poulains grandissant au box étaient plus sujet à développer des lésions d'OC que ceux au paddock à l'extérieur.

Il est à noter que après 1 an, c'est la trauma lié à un exercice excessif qui est le plus susceptible d'entraîner des lésions tardive d'OC, il est donc préférable de diagnostiqué tôt les signes précoces de lésions d'OC afin de réduire le niveau d'exercice pour laisser le temps au poulain de guérir la lésion précoce.

2) Diagnostic

Les signes cliniques associées à l'OC peuvent varier de minimes à graves, la majorité étant légère à modéré. La plupart des lésions se développent avant l'âge de 7 mois mais ne peuvent être diagnostiqué que plus tard dans la vie lorsque le cheval commence à s'entraîner et que l'articulation est soumise à des contraintes biomécaniques. Les signes cliniques comprennent un épanchement des articulations touchées et une boiterie qui est généralement légère. La majorité des lésions sont définitivement diagnostiqué par radiographie.

Il y a 3 grandes catégories cliniques décrit'es par McIlwraith (2013)

1. Des signes cliniques et des signes radiographiques sont présents
2. Des signes cliniques sans signes radiographiques mais présence de signes arthroscopiques.
3. Des signes radiographiques sans signes cliniques.

Comme on l'a dit précédemment, certaines lésions radiographiques guérissent ou se stabilisent avant 12 mois.

L'ostéochondrose est généralement asymptomatique (avec des lésions identifiées uniquement par radiographie) ou clinique. Le CO clinique est confirmé radiologiquement chez les chevaux avec des signes tels que boiterie, épanchement articulaire et douleur à la flexion de l'articulation atteinte

Contrairement à l'approche américaine, le dépistage radiographique avant achat, indépendamment de l'absence de signes cliniques, est plus largement pratiqué en Europe.³⁶ La plupart des rapports sur l'incidence du CO décrivent donc des populations en Europe.

La prévalence estimée de l'ostéochondrose est de 33 à 44%, le dépistage radiographique des yearlings étant utilisé pour identifier les lésions. La radiographie présente deux limites majeures : une faible sensibilité dans la détection des lésions cartilagineuses et d'autre part, l'exposition du cheval et du personnel aux rayonnements ionisants. L'échographie permet l'imagerie du cartilage articulaire et des marges osseuses sous-chondrales et s'est avérée plus sensible pour identifier les lésions d'ostéochondrose. Cependant, la technique échographique d'examen des articulations dépend de

l'opérateur, ce qui entraîne des examens très variables, affectant ainsi sa fiabilité et sa reproductibilité en tant que test de dépistage.

Le diagnostic est principalement radiographique avec un ensemble standardisé de radiographies de dépistage permettant de mettre en évidence toute anomalie susceptible d'affecter le futur potentiel sportif et reproducteur du cheval. Les lésions d'OC peuvent considérablement impacter le prix de vente de l'animal.

Il faut rappeler que d'innombrables chevaux sont exposés aux RX ionisants ainsi que les équipes vétérinaires aux rayonnements diffusés.

L'examen échographique est également possible. La majorité des vétérinaires équins dispose d'équipement d'échographie, avec des échographies mobiles qui sont disponibles à prix raisonnable. À l'échographie, le cartilage est une bande lisse hypoéchogène et anéchoïque (dont les parois absorbent partiellement les ondes) superficielle à une surface hyperéchogène curviligne lisse provoquant une ombre acoustique distale, cohérente avec l'interface cartilage-os sous chondral. Il est à noter que comparé à une image RX, la technique échographique est beaucoup plus opérateur-dépendante et l'interprétation des images acquises peut être difficile lorsqu'elles sont évaluées par un autre examinateur que l'échographiste. Le but étant d'avoir des images standardisées sur lesquels se référencer.

Ultrasound screening protocol for osteochondrosis at selected predilection sites in thoroughbred yearlings

Seamus Hoey 1, Jeremiah O'Sullivan 2, Jennifer Byrne 3, Sinead Devine 3, William Toomey 2, Hester McAllister 3, Cliona Skelly 3

Les sites de lésions d'OC

L'articulation fémoro-patellaire est un site courant d'ostéochondrose avec la plupart des lésions survenant sur la LTR (Fig. 3). Des lésions peuvent également se produire sur la crête trochléenne médiale, trochléaire

La prévalence des chevaux présentant au moins une lésion d'OC est de 20-26,5% suivant les études. Des lésions d'OC dans les articulations du Grasset ont été identifiées chez 6 à 10,2% des chevaux, le site le plus fréquent étant la crête trochléaire latérale du fémur distale (environ 6%).

Des lésions au niveau du jarret ont aussi été observées chez 6,5-10,5% des chevaux. 4% d'entre eux présentent une lésion de la crête intermédiaire distale du tibia. L'ostéochondrose du boulet est représentée chez 11,8-23,5% des chevaux, le site le plus fréquent étant en dorso-proximal de P1.

3) Traitement

Les options thérapeutiques pour des lésions précoces d'OC sont tout d'abord une diminution du niveau d'exercice, un plan nutritionnel adapté et un traitement médical de la synovite par des injections articulaires d'acide hyaluronique. Un rattachement des lambeaux cartilagineux à l'os sous chondral à l'aide de broches de polydioxanone (PDS) est également possible chez certains poulains jeunes sous arthroscopie.

Le traitement à l'aide de cellules souches mésenchymateuses ou de plasma enrichi en plaquettes peut également être approprié en fonction du type de lésion.

Le retrait de fragments osseux sous arthroscopie est généralement recommandé sous arthroscopie lorsque les poulains ont atteint l'âge d'un an et que la maturation du cartilage et des os est complète.

Une étude (*Influence of osteochondrosis on the longevity and racing performance of standardbred trotters and pacers*)

Sophie Boorman BVetMed1 |

Erik H. Hofmeister DVM, DACVVA, DECVAA, MA, MS1 |

Michael W. Ross DVM, DACVS2 | Sarah Ralston VMD, PhD, DACVN2 |

Garrett Bell2 | Sarah Mackie DVM2)

Cette étude récente a voulu établir l'impact des lésions d'OC dans les performances sportives des trotteurs suite à un traitement chirurgical. Les chevaux atteints d'OC avaient un début de carrière retardé, moins de classements, de gains et une longévité sportive réduite. Cependant, leurs statistiques de carrière à court terme et leurs gains à court termes ne différaient pas des chevaux non affectés. On peut donc imaginer que l'OC n'a pas d'impact dans la capacité des chevaux à atteindre un niveau de performance mais plutôt dans sa capacité à le maintenir sur le long terme.

Une gestion conservatrice

Elle consiste en général à un confinement au box ou en petit enclos et une gestion nutritionnelle appropriée. Des AINS, médicament intra-articulaire avec corticostéroïdes et/ou de l'acide hyalluronique peuvent être administrés mais les résultats des études ne montrent pas une grande efficacité. Les chevaux affectés doivent être surveillés pour un épanchement articulaire accru, des changements dans la démarche ou une éventuelle boiterie. On peut également faire un suivi radiographique pour évaluer les changements temporels de la lésion. Un grand nombre des lésions de poulains de moins de 5 mois guériront spontanément. La cicatrisation spontanée des lésions d'OC est presque toujours supérieure à la cicatrisation après débridement chirurgical. Il est par conséquent recommandé de laisser le temps à la résolution spontanée de faire effet.

La prise en charge chirurgicale

C'est une solution courante de prise en charge des lésions d'ostéochondrose, celle-ci conduit généralement à la résolution des signes cliniques, y compris l'épanchement articulaire et la boiterie. Elle diminue également le potentiel de lésions articulaires futures causées par des lambeaux de cartilages lâchés ou des fragments libres. De plus, dans l'objectif d'une guérison, l'intervention chirurgicale améliore ou supprime les signes radiographiques.

Dans le passé, un grand nombre de lésions d'ostéochondrose étaient abordées et débridées par arthrotomie. Désormais, les progrès en matière de chirurgie mini-invasive permettent de traiter par arthroscopie.

L'arthroscopie permet de visualiser la composante articulaire du kyste ou du lambeau et facilite le débridement du cartilage articulaire anormal. A la suite du débridement, l'articulation doit être soigneusement rincée afin d'éliminer les débris. Pour combler un kyste, différentes techniques permettent d'améliorer la surface articulaire, tel que la greffe d'os spongieux, l'arthroplastie en mosaïque, l'implantation de chondrocytes allogéniques ainsi que le placement de vis transcondyliennes mais ces techniques ne seront pas décrites précisément ici.

Certains fragments ne sont pas accessibles par les accès habituels d'arthroscopie et il est parfois nécessaire de réaliser un traitement transosseux.

L'injection intralésionnelle de corticostéroïdes a également été utilisée avec succès sous contrôle arthroscopique ou échographique. D'après une étude, 67% des chevaux ayant reçu une injection guidée de corticostéroïdes pour des kystes du condylien fémoral médial ont guéri. (Wallis TW, Goodrich LR,

McIlwraith CW, et al. Arthroscopic injection of corticosteroids into the fibrous tissue of subchondral cystic lesions of the medial femoral condyle in horses: a retrospective study of 52 cases (2001-2006). Equine Vet J 2008;40(5):461-7)

Bien qu'un certain nombre de lésions répondent bien à un traitement conservateur chez les jeunes chevaux de sports, la grande majorité des lésions d'ostéochondrose demande une prise en charge chirurgicale. Le traitement de débridement sous arthroscopie est le plus utilisé et est associé à de bons résultats.

Par ailleurs, les avancées scientifiques récentes dans ce domaine ont conduit au développement de nouveaux traitements à base de cellules souches mésenchymateuses, de plasma riche en plaquettes et de diverses autres entités biologiques adaptables selon le type de lésion

2019 - Osteochondritis dissecans (OCD) in Horses – Molecular Background of its Pathogenesis and Perspectives for Progenitor Stem Cell Therapy, Lynda Bourebaba,¹ Michael Röcken,² and Krzysztof Maryczcorresponding author^{1,2}

Conséquence de l'OC sur les performances sportives

Bien différencier OC de OCD (sûrement pas besoin de faire un point la dessus si expliquer dans l'éthiopathogénie)

Partie 2 : L'aspect génétique d'une pathologie multifactorielle

Quelles questions se poser ? Comment y répondre ?

L'héritabilité varie d'une étude à l'autre ? Montrer différentes études ?

Corrélation entre la présence d'OC d'une articulation et sa présence a un autre site ? Corrélation générique qui existe entre deux articulations ? (E. M. van Grevenhof, 2009)

On sait désormais que l'ostéochondrose est une pathologie complexe et multifactorielle. Elle est à la fois la conséquence d'un grand nombre de facteurs environnementaux mais aussi de facteurs génétique. On va donc s'intéresser dans cette partie aux dernières avancées en matière de génétique qui nous ont permis de séquencer le génome équin, de cibler des gènes dans le but de tenter d'expliquer la part prise par la génétique et l'hérédité dans cette pathologie.

Faire une partie sur l'hérédité de la maladie

On a pu voir précédemment que l'OC se développe chez les chevaux en croissance en raison d'une perturbation de l'ossification du cartilage endochondrale au niveau de certains sites de prédilections. Des estimations d'héritabilité ont été réalisés et offrent des perspectives pour la sélection de chevaux dans l'industrie équine. D'après les études, l'héritabilité de l'ostéochondrose se situe entre 0,1 et 0,4, /source/ cela indique le degré d'influence qu'à la génétique dans la pathologie, la génétique a donc 10 à 40% d'influence dans cette pathologie.

L'héritabilité varie suivant les études et la race de chevaux étudiée, les chevaux Warmblood ont révélé des niveaux d'héritabilité plus élevés pour certaines des lésions d'OCD examinées. /source/ Il est important de faire la distinction entre l'héritabilité et l'hérédité qui mesure elle la transmission de caractéristiques génétiques inscrites dans l'ADN au fil des générations.

Méthodes de calcul de l'héritabilité

/source/ + objectif de l'étude / Le pedigree comprenait 5249 animaux sur 5 générations avec 677 mâles accouplés à 2726 mères. Le logiciel ASREMLb avec des analyses de corrélations utilisant Stata 12.0 ont permis d'estimer l'héritabilité. Les lésions d'OC ont été traités comme des traits continus ou binaire (0/1) et analysés à l'aide de modèles mixtes linéaires ou linéaires généralisés.

- Les effets non génétiques comprenaient le sexe (M ou F) et l'année au cours de laquelle le yearling a été présenté à l'examen
- Les effets génétiques aléatoires explorés dans le modèle comprenaient ceux attribuables à l'animal et au père.
- Les autres effets aléatoires non génétiques ajustés étaient ceux des effets environnementaux permanents attribuables à la jument et à l'élevage.

$$y = Xb + Zu + Zpe + Wv_{farm} + e$$

$$y = X\beta + Zv_{sire} + Zpe + Wv_{farm} + e$$

$$h^2 = \sigma^2_{additive} / (\sigma^2_{additive} + \sigma^2_{pe} + \sigma^2_{farm} + \sigma^2_{residual})$$

$$h^2 = 4\sigma^2_{sire} / (\sigma^2_{sire} + \sigma^2_{pe} + \sigma^2_{farm} + \sigma^2_{residual})$$

De nouveaux développements ont permis de génotyper et de séquencer le génome équin, notamment le séquençage de nouvelle génération (NGS) à l'aide du développement de la puce SNP50 (Illumina), puis de sa petite sœur en 2018, la SNP70 (Illumina) qui permet de recenser plus de 65000 SNP du génome équin. Cela augmente la probabilité de cerner des gènes d'intérêt (performances comme anomalies).

/moment de définir l'SNP/ ??

Des analyses du génome entier à l'aide de microsatellites ont permis d'identifier 14 locus de traits quantitatifs (QTL) dont 8 QTL plus importants qui ont été affinés à l'aide de cartes de marqueurs denses.

Un QTL locus de trait quantitatif est une région plus ou moins grande d'ADN qui est étroitement associée à un caractère quantitatif, c'est-à-dire à une région chromosomique où sont localisés un ou plusieurs gènes à l'origine du caractère en question.

L'hérédité de caractères quantitatifs se rapporte à une caractéristique phénotypique qui varie et qui peut être attribuée à l'interaction entre deux ou plusieurs gènes et leur environnement. (Appelé aussi hérédité polygénique).

Des études d'association à l'échelle du génome (GWAS) avec des SNP (single nucleotide polymorphism) ont permis de révéler d'autres QTL.

Des études ont montré la différence d'héritabilité entre les 3 articulations les plus touchées par l'ostéochondrose, les estimations chez le cheval Warmblood étaient de :

- (0,06 à 0,32) pour le boulet
- (0,19 à 0,37) pour le jarret
- (0,02 à 0,09) pour le grasset

Les estimations d'héritabilité chez le trotteur variaient de

- (0,21 à 0,45)

Les raisons de ces grandes différences peuvent être expliquées par le type de méthode appliquée pour l'estimation mais également par la race du cheval étudiée, des différences de détermination génétique de l'OC et parfois suivant les études le faible nombre d'animaux inclus dans l'estimation.

Ces dernières années, des avancées majeures ont été réalisées dans la cartographie et le séquençage du génome équin, cela a abouti en 2018 à l'assemblage du génome du cheval EquCab3.0 et parallèlement, un grand nombre de marqueurs microsatellites et de SNP hautement polymorphe ont été montrés.

Des QTL significatifs à l'échelle du génome ont notamment été trouvés sur les chromosomes (ECA) 2, 4, 5 et 16.

Chez des chevaux d'autres races, on a trouvé 8 QTL significatifs sur les chromosomes ECA 15, 16, 17, 23, 27, 28, 31) pour l'OC du boulet et du jarret.

Chez des Hanovriens, ils avaient des emplacements correspondants sur l'autosome d'*Equus caballus* (ECA) 4,5, 16 et 18 et 21

- les chevaux de sang froid allemand : ECA 5,15, 16, 17, 23, 27, 28 et 31
- Chez des trotteurs : les ECA 3, 10, 13, 14, 15, 21, 27 et 28
- Chez des pur sangs : les ECA 3, 5, 10, 16, 18 et 21

Malgré le haut nombre de SNP et de variants différents identifiés comme étant associés à l'OC, leurs rôles dans le développement de la maladie restent incertains.

et sur le chromosome ECA 4, tous les chevaux homozygotes pour ce SNP étaient affectés par l'OCD du boulet.

Les risques d'affection des chevaux homozygotes pour les génotypes mutés étaient de 93 à 94 % pour le boulet OC, de 89 à 92 % pour le boulet OCD et de 96 % pour le jarret OC.

En conclusion, plusieurs QTL différents avec des effets modérés sur l'expression des traits sont impliqués dans le développement de l'OCD. De plus, les QTL semblent être différents d'une race étudiée à une autre.

Il est important de souligner aussi que seul très peu de QTL ont été trouvés en commun entre les articulations du boulet et du jarret, ceci suggérant une régulation génétique différente en fonction des articulations.

Aujourd'hui, le séquençage de nouvelle génération (NGS) de l'ADN comme de l'ARN entier du cheval devrait offrir de nouvelles perspectives pour détecter des variantes génétiques à la fois structurelle et fonctionnelle.

En exploitant ces nouveaux acquis en matière d'OCD, l'amélioration de la santé musculo-squelettique des équidés par une sélection ciblée devient une option réaliste.

La prévalence du CO pour chaque site de prédilection était faible, variant de 0 à 23 % (Van Grevenhof et al., 2009) cette étude a aussi montré que la présence de lésion d'ostéochondrose au niveau de l'articulation fémoro-patellaire et tarso-crural était liée à des corrélations génétiques fortes. Alors que des lésions du boulet (métacarpo/métatarso-phalangiennes) étaient très peu corrélées génétiquement avec des lésions d'autres articulations.

La protéinémie

Les altérations protéomiques ont pu être mesurées chez le cheval grâce aux progrès de séquençage génétique et notamment au niveau des chondrocytes ostéochondrocytes équin, seul type de cellule résidente qui module la différenciation et la maturation du cartilage articulaire. Des résultats ont montré l'abondance d'altérations de protéines impliquées dans les voies fonctionnelles et métaboliques et dans le remodelage de la matrice extracellulaire.

L'étape clé du processus d'ossification endochondrale consiste en la conversion de la MEC cartilagineuse en MEC osseuse. Celle-ci semble fortement compromise dans l'ostéochondrose.

Des protéines liées à la dégradation de la MEC et à l'organisation de la MEC ont pu être identifiées. (37)

Une désorganisation des fibres de collagènes et une dégradation des GAG (glycosaminoglycane) a également été montrée suite à une modification de la structure des protéines.

Cela peut notamment être dû aux taux élevés de MMP13 relevés chez les chevaux avec des lésions d'OC ainsi qu'à un faible taux de collagène I dans les chondrocytes.

Certains gènes de risque clé sont aussi associés au développement de l'ostéochondrose, on note :

- IGF1 : insulin growth factor-I
- RUNX2 : run related transcription factor 2
- TLK2 : Tausled like kinase 2
- MMP-13 et -3 : metalloprotéinase matricielle -13 et -3
- PDGF-A : platelet derived growth factor -A
- IHH : Indian Hedgehog homolog
- PTH-RP : parathyroid hormone related protein

On peut mesurer les biomarqueurs reflétant la dégradation du cartilage pour étudier les lésions articulaires causées par des maladies telles que l'OC. Dans les cas d'ostéochondrose on va rechercher notamment la Coll 2-1 et Coll 2-1 NO2 ainsi que la myéloperoxydase et comparer les concentrations en biomarqueurs dans le liquide synovial entre des individus présentant de l'OCD et des individus sains.

Coll2-1 est un marqueur de la dégradation du collagène de type II, utilisé à la fois en médecine humaine et équine.

Coll2-1NO2 se retrouve dans les sérums de patients humains atteints d'arthrose du genou et chez les chevaux atteints d'ostéoarthropathie digitale dégénérative juvénile.

La myéloperoxydase (MPO) est une enzyme spécifique des neutrophiles libérée par ces cellules après stimulation lors de processus inflammatoires. Elle est notamment mesurée en médecine humaine comme marqueur de l'activation des neutrophiles et une activité accrue est observée dans des cas d'arthrite.

Cette étude a été réalisée sur l'articulation tarse-crurale (jarret) en comparaison avec des articulations non touchées. L'étude a montré des concentrations en Coll 2-1 significativement plus élevées chez les chevaux atteints d'OCD. Ainsi peut-on imaginer que Coll2-1 est un possible marqueur précoce de dégradation de cartilage lié à l'OCD contrairement aux marqueurs Coll 2-1 NO2 et à la myéloperoxydase.

La signalisation Wnt/catenin

Des études ont montrés l'influence de la signalisation Wnt dans les chondrocytes chez les poulains atteints d'ostéochondrose précoce en utilisant des méthodes d'immuno-histochimie et suite des des comparaisons quantitatives de test PCR en temps réel

L'hypothèse étant qu'une expression accrue des composants de la voie de signalisation Wnt dans les chondrocytes de la jonction ostéochondrale et du canal cartilagineux serait trouvée chez les poulains atteints par rapport aux témoins.

L'étude y a une augmentation significative de l'expression du gène codant pour la B-caténine dans les chondrocytes des poulains OC. En revanche les résultats concernant l'ensemble des voies Wnt n'était pas significativement en accord avec une conclusion définitive de l'impact génétique de cette voie dans le développement de l'ostéochondrose.

La protéine sclerostine, marqueur de l'OC ?

L'un des régulateurs de la voie de signalisation Wnt est la glycoprotéine de sclérostine. L'étude ici à étudier les concentrations sanguines en sclérostine en fonction de l'évolution de la maladie, de l'environnement ainsi que l'âge mais également de chercher à l'utiliser comme biomarqueur possible de l'OC. Une relation a pu être trouvé entre l'âge et les concentrations en sclérostine dans le sang grâce à une régression linéaire. En revanche, malgré le lien étroit entre la glycoprotéine sclérostine et le développement de la pathologie OC par la voie Wnt, aucun résultats significatifs n'a permis de prouver que cette glycoprotéine peut être utilisé comme biomarqueur de la maladie. D'autres recherches sur les fonctions de la sclérostine sont nécessaires car elle pourrait jouer un rôle important dans l'homéostasie osseuse dans l'espèce équine.

Is Sclerostin Glycoprotein a Suitable Biomarker for Equine Osteochondrosis?

L'influence de l'obésité maternel sur la prévalence d'OC (facteur environnementaux, partie 1) ?

Les effets de l'obésité maternelle sur le métabolisme et sur l'inflammation de bas grade, ainsi que sur les lésions d'ostéochondrose ont été étudiés. Il a été montré que les juments obèses étaient plus résistantes à l'insuline que les juments normales. Bien que cela n'intervienne pas sur la croissance de la progéniture, les concentrations plasmatiques de SAA étaient augmentées chez les poulains issues d'une mère obèse et ceux-ci étaient significativement plus touchés par l'ostéochondrose à 12 mois. Dans cette étude, dans le but de réduire les interactions génétiques et environnemental au maximum, un seul et même étalon est les père de tous les poulains analysé. En revanche, on ne maîtrise pas ici le génotype maternel.

Maternal obesity increases insulin resistance, low-grade inflammation and osteochondrosis lesions in foals and yearlings until 18 months of age

L'impact de l'alimentation et l'habitat dans le développement de l'OC (a mettre sûrement dans f env partie 1)

L'effet d'un logement et de l'alimentation du poulain durant les premiers mois de vie ont été décrit comme des facteurs de risque pour le développement de l'OC. Une étude a étudié l'évolution des lésions d'ostéochondrose disséquante chez 204 jeunes poulains de 6 à 18 mois en comparant avec le type d'alimentation reçu et les conditions de logement. Cette étude a montré que les poulains nourris avec des concentrés présentent une probabilité plus élevée de développer des lésions d'OCD tandis que les poulains qui ne reçoivent pas de concentrés ont une probabilité plus élevée de guérir des lésions d'OCD. Cette étude soutient le fait que les facteurs environnementaux peuvent influencer l'évolution de la maladie. Il faut quand même être prudent et critique quand à l'utilisation du mot concentré, la malnutrition, comme chez l'homme, augmente les risques de maladie, même à l'âge adulte et chez le progéniture. Cet article n'incite donc pas les éleveurs à bannir les concentrés de l'alimentation de leurs poulains.

- *Impact of feeding and housing on the development of osteochondrosis in foals-A longitudinal study*
- *Association of breeding conditions with prevalence of osteochondrosis in foals*
- *Osteochondrosis in foals*

Charlotte Sandersen, Laurent Vander Heyden, Johane Detilleux, Jean-Philippe Lejeune, Didier Serteyn

Partie 3 : Gestion d'élevage pour faire évoluer l'incidence de la maladie

Afin d'étudier les stratégies d'élevage adéquates pour réduire la prévalence de l'OCD, une étude a réalisé une simulation réaliste de programme d'élevage de chevaux Warmblood allemands. Des schémas d'élevage ont été simulés avec différentes étapes de sélection, une structure d'âge réaliste et des chevaux OCD positif avec des fragments osseuses dans les articulations ont été considérés. Une sélection par seuil, par index ou par index génomique a été utilisée dans différents scénarios. Les caractéristiques de performance étaient également évaluées.

L'étude a montré notamment que une simulation sans sélection contre l'OCD avait révélé une diminution de la prévalence d'OCD du jarret contrairement à l'OCD du boulet, cela étant sûrement expliqué par une hérédité supérieure pour l'OCD du boulet corrélée avec des caractéristiques de performance.

Il a été montré qu'il y avait une corrélation entre la sélection de l'OCD du jarret et celle du boulet, en effet, la sélection d'une fréquence plus faible d'OCD du jarret peut augmenter la survenue d'OCD dans les autres articulations tel que le boulet notamment.

En revanche, certains traits qui diminueraient avec la fréquence des TOC dans l'articulation du boulet, comme l'arthropathie déformante de l'articulation du jarret, seraient influencés favorablement.

Les résultats entraînant une réduction considérable de la fréquence d'OCD ont été observés dans les scénarios avec sélection par seuil strict. Cependant, ces scénarios ont également entraîné la perte la plus élevée de caractéristique de performance sportive. Il est donc important de corréler les traits de santé individuels avec les traits de performance.

L'utilisation du génotypage pourrait être bénéfique pour réduire l'intervalle de génération et réduire certains coûts de phénotypage.

En cas de raccourcissement de l'intervalle de génération, la réduction de la prévalence de l'OCD pourrait être plus importante par unité de temps.

Concernant le progrès de l'élevage dans les caractères de performance, des différences ont été montrées selon les scénarios, mais aucune des stratégies de sélection contre l'OCD n'a entraîné une baisse majeure du progrès génétique concernant les performances du cheval de selle.

La sélection du seuil s'est avérée être une stratégie simple pour l'utilisation pratique, valable et compétitive.

Stratégie qui pourrait éventuellement avoir une meilleure acceptation des éleveurs, en particulier les propriétaires d'étalons car il n'y a pas de discrimination directe des étalons individuels sur un seul trait.

De plus, la sélection basée sur des indices et sur un grand nombre de parents et pas uniquement sur le phénotype de l'étalon en lui-même est moins sujette à la fraude liée à une chirurgie clandestine.

Une estimation de la valeur d'élevage basée sur le pedigree pour l'OCD des juments est également envisageable.

Schéma de sélection

Certains pays européens effectuent un dépistage radiographique des candidats potentiels en tant que reproducteur et cela inclut un examen des lésions ostéo-chondrales dans un certain nombre d'articulations des membres. Ceux-ci sont devenus une caractéristique courante lors des ventes de chevaux de sport et des tests de performance des étalons mais sont sous-exploités pour les juments reproductrices, amenant la moitié des allèles du poulain nouveau-né.

Une piste serait aussi d'exploiter les données radiographiques des hôpitaux équins.

Afin d'évaluer la breeding Value (BV) il faudrait un enregistrement structuré et cohérent d'information des deux sexes pour obtenir des résultats significatifs. Si c'était le cas, la BV pourrait être prédite pour les jeunes chevaux à l'inspection au stud book ou à l'homologation des étalons.

Une étude prenant en compte les fragments osseux du boulet et du jarret, l'arthropathie déformante du jarret ainsi que les pathologies des os. Les BV ont été prédites pour ces quatre résultats radiographiques à l'aide d'un modèle animal multivarié, des indices de sélection ont été développés pour les traits radiographiques. En sélectionnant uniquement les étalons avec des indices totaux supérieurs à la moyenne, la prévalence de chaque constatation radiographiques a été réduite jusqu'à 10% dans la génération suivante. La réponse maximale atteignable a été une diminution de 31 à 52% dans la génération suivante de la prévalence de la constatation radiographique.

La combinaison des informations sur le génotype des SNP à l'échelle du génome avec des données généalogiques et phénotypiques permet d'obtenir des valeurs génétiques estimées (GEBV). Celles-ci ajoutent des informations importantes aux BV traditionnels car elles augmentent la fiabilité des prédictions génétiques et permettent de mieux sélectionner les jeunes futurs étalons.

Les GEBV basés sur des ensembles de SNP à l'échelle du génome offrent la possibilité d'améliorer la précision de sélection chez les jeunes chevaux et de raccourcir l'intervalle de génération dans l'élevage de chevaux contre l'OC.

Il devrait être possible d'utiliser des stratégies d'élevage sélectif pour réduire l'incidence de la maladie, des études ont notamment montré, sur des chevaux de Maremmano, ayant une héritabilité estimée à 0,14 un potentiel de réduction de l'ostéochondrose disséquante de 17% à 2% en sélectionnant mâles et femelles sur cinq générations.

Corrélation OC/performance sportive

1* [Olstad K, Hendrickson EHS, Carlson CS, et al. Transection of vessels in epiphyseal cartilage canals leads to osteochondrosis and osteochondritis dissecans in the femoro-patellar joint of foals; a potential model of juvenile osteochondritis dissecans. Osteoarthritis Cartilage 2013;21:730–8.](#)

2* Wnt/ β -catenin signaling of cartilage canal and osteochondral junction chondrocytes and full thickness cartilage in early equine osteochondrosis

Marc A. Kinsley, Stacy A. Semevolos, Katja F. Dueterdieck-Zellmer

Discussion

Aujourd'hui c'est la performance sportive des chevaux qui intéresse les éleveurs, ainsi on peut douter du fait que les éleveurs soient prêt à sélectionner leurs chevaux sur base de résultats génétiques d'ostéochondrose des étalons reproducteurs plutôt que sur les performances intrinsèques de ceux-ci. Faire baisser l'incidence passe par des méthodes de dépistages massives et une sélection minutieuse. On peut penser que ce ne sera pas la principal critères que les éleveurs sélectionneront pour produire des crack. Et que les détenteurs d'étalons de renom, qui ont une valeur pécuniaire non négligeable pour leurs semences ne seront pas prêt ou même en désaccord avec des analyses génétiques et radiographiques poussées pouvant compromettre la valeur de leur cheval.

On s'intéresse ici à la corrélation entre les maladies orthopédiques développementales et les performances futures des chevaux Warmblood.

L'étude a montré des nombres significativement inférieur de performances chez les chevaux avec des fragments d'OCD situés en face dorsale de la crête sagittale des os métacarpo/métatarsophalangien. Aucune différence chez les chevaux atteints au niveau de l'articulation du jarret. Les chevaux atteints d'OC de la crête trochléaire latérale du fémur avaient à la fois des scores de performances et un nombre de performance significativement inférieurs par rapport aux témoins. L'étude a ainsi montré que l'emplacement et le site spécifique de l'OC dans l'articulation ont une influence sur les performances des chevaux de sports. Notamment des fragments OC dans l'articulation fémoro-patellaire et l'articulation métacarpo/métatarsophalangienne.

Nous vivons aujourd'hui à une époque où le droit de l'être humain de s'occuper à volonté des animaux est fortement remis en cause. Dans le monde vétérinaire, cela est très clair dans l'opposition croissante du public contre certaines races de chiens où une sélection excessive pour certains traits recherchés a conduit à des animaux dans lesquels les frontières physiologiques ont été franchies. Nous ne sommes pas si loin dans l'industrie équine, mais cette industrie est également de plus en plus surveillée et certains des pilotes de l'industrie ne résisteront pas à l'épreuve de l'opinion publique. Bien qu'il soit naturel pour les praticiens équins de prendre le parti de l'industrie qui les emploie, à plus long terme, il peut être plus gratifiant d'opter pour une attitude plus indépendante,

équilibrée et ouverte d'esprit qui reconnaît les changements de la société et ne se contente pas a priori de suivre où va l'industrie. En fin de compte, une telle attitude profitera même au cheval, au praticien équin et à l'industrie équestre.

- *Do developmental orthopaedic disorders influence future jumping performances in Warmblood stallions?*

D R Verwilghen 1 , S Janssens, V Busoni, F Pille, C Johnston, D Serteyn

- *Impact of feeding and housing on the development of osteochondrosis in foals-A longitudinal study*

Luis Mendoza 1 , Jean-Philippe Lejeune 2 , Isabelle Caudron 3 , Johann Detilleux 4 , Charlotte Sandersen 4 , Brigitte Delière 3 , Didier Serteyn 2