

Les maladies génétiques chez le cheval

O. AMINOU¹, M. MACHMOUM¹, B. BADAOU², M. PIRO¹

(Reçu le 31/12/2022 Accepté le 02/02/2023)

Résumé

Le cheval est un patrimoine culturel et la préservation sur le plan génétique a connu un progrès considérable depuis les années 90. L'émergence de certaines maladies héréditaires fatales chez les chevaux, causées par l'apparition de mutations génétiques a rendu le recours au dépistage par des tests moléculaires une étape décisive pour établir une gestion rationnelle de l'élevage. Grâce à la révolution de la biologie moléculaire et au développement récent du séquençage complet du génome du cheval et des techniques de génotypage, plusieurs gènes qui déterminent les phénomènes biologiques ont été mis en évidence et plusieurs mutations génétiques causant des perturbations phénotypiques ont été identifiées. Ainsi nous décrirons dans cette revue les maladies génétiques du cheval pour lesquelles différents types de mutations ont été reconnus et identifiés et qui ont un intérêt pour nos races nationales, notamment l'immunodéficience sévère combinée du cheval Arabe (SCID), l'atrophie cérébelleuse (CA), le syndrome du poulain lavande (LFS), la malformation occipito-atlanto-axiale (OAAM), le syndrome du poulain fragile (WFFS), la myopathie par surcharge polysaccharidique (PSSM) et l'épidermolyse bulleuse jonctionnelle (JEB). L'intérêt a été mis sur l'étiologie, les signes cliniques, le diagnostic et la prévalence de chaque maladie génétique.

Mots clés: Génotypage, Séquençage, NGS, SNP, Maladies génétiques, Chevaux

Genetic diseases in horses

Abstract

The horse has a history intimately linked to that of many societies, it is a cultural heritage and the genetic preservation of this species has undertaken an enormous progress since the 90s. The emergence of certain fatal hereditary diseases in horses, caused by the appearance of genetic mutations, has made the use of screening by molecular tests a decisive step in establishing rational management of breeding. Considering the revolution in molecular biology, the new development of the complete sequencing of the horse genome and the development of genotyping, several genes that determine biological phenomena have been highlighted and several genetic mutations causing phenotypic disturbances have been identified. Thus, this review focuses on genetic diseases of the horse for which different types of mutations have been recognized and identified, including severe combined immunodeficiency of the Arabian horse (SCID), Cerebellar Abiotrophy (CA), Lavender Foal Syndrome (LFS), Occipito-Atlanto-Axial Malformation (OAAM), Warmblood Fragile Foal Syndrome (WFFS), Polysaccharide storage myopathy (PSSM), and Junctional Epidermal Bullosa (JEB). The emphasis was put on the etiology, clinical signs, diagnosis and prevalence of each genetic disease.

Keyword: Genotyping, Sequencing, NGS, SNP, Genetic diseases, Horses

INTRODUCTION

La filière équine est une filière d'excellence à travers le monde. En effet, le cheval présente la particularité d'être parmi les rares espèces animales qui se prêtent à des usages très variés, bien que les courses hippiques, les sports équestres et l'équitation de loisir sont les plus privilégiés (Arthuis, 2018), certaines activités traditionnelles notamment la Tbourida continue de jouir d'un grand intérêt dans le Maghreb et tout particulièrement au Maroc (Talley, 2020).

Depuis les années quatre-vingt-dix, la préservation de cette espèce a connu un essor considérable sur le plan génétique en l'occurrence avec la révolution de la biologie moléculaire autant dans le domaine fondamental que dans ses applications. Ainsi, un accès direct est devenu possible aux gènes qui déterminent les phénomènes biologiques mis en évidence par les perturbations phénotypiques résultant des mutations (Serre *et al.*, 2002). Dans ce sens, il est devenu possible d'établir un diagnostic moléculaire pour certaines maladies génétiques héréditaires chez différentes races de chevaux pour lesquelles les mutations génétiques ont été mises en évidence.

Dans la plupart des cas, les maladies génétiques sont transmises selon le mode autosomique ou gonosomique et sont soit dominantes ou récessives: Les maladies autosomales dominantes sont gouvernées par des locus à deux allèles (A,a), les individus homozygotes (A,A) et hétéro-

zygotes (A,a) expriment la maladie alors que les individus homozygotes (a,a) sont sains. Les maladies autosomales récessives sont aussi contrôlées par des locus à deux allèles (A, a) sauf que les individus homozygotes (A, A) et hétérozygotes (A,a) sont cliniquement sains, alors que les individus homozygotes (a,a) sont malades. Les individus hétérozygotes sont porteurs sains (Harry, 2001) et lors du croisement entre deux individus hétérozygotes, le quart des descendants développeront la maladie.

Différents types de mutations peuvent être à l'origine de l'apparition de maladies génétiques, à savoir une délétion, une substitution ou une insertion de pair de base ou même un polymorphisme au niveau d'un seul nucléotide (SNP). Chez le cheval, plusieurs maladies génétiques (au nombre de 22) ont été mises en évidence et leurs composantes moléculaires ont été identifiées. Certaines de ces maladies sont spécifiques à certaines races. Au Maroc, le syndrome d'immunodéficience sévère combinée (SCID) a déjà été mis en évidence par une approche clinique (Tligui *et al.*, 1996) et par diagnostic moléculaire chez des chevaux Arabe, Arabe-Barbe et Anglo-Arabe (Piro *et al.*, 2008). L'atrophie cérébelleuse (AC) (Edwards et Finno, 2020; Danvy *et al.*, 2020), le syndrome du poulain lavande (LFS) (Edwards et Finno, 2020) et la malformation occipitale atlanto-axiale (OAAM) (Bordbari *et al.*, 2017) sont décrites et identifiées génétiquement chez le cheval Arabe. Chez le Quarter Horse, des anomalies génétiques ont été

¹ Département de Médecine Chirurgie et Reproduction, Institut Agronomique et Vétérinaire Hassan II, Rabat, Maroc

² Département de biologie, Génomique, Biostatistiques et Bioinformatique, Faculté des Sciences, Université Mohammed V, Rabat, Maroc

identifiées pour plusieurs pathologies dont l'asthénie dermique héréditaire localisée équine (Borges *et al.*, 2005), la malformation occipito-atlanto-axiale (Bordbari *et al.*, 2017), l'hyperthermie maligne (Rosenberg *et al.*, 2015) et la myopathie par stockage polysaccharidique (Finno *et al.*, 2009). L'épidermolyse bulleuse jonctionnelle a été surtout décrite et identifiée chez les races Saddlebred, le Belgian horse, le cheval Breton, Comtois, Vlaams Paard, Beglish Koudbloed Flander et le draft horse (Baird *et al.*, 2003; Milenkovic *et al.*, 2003).

Afin de garantir une gestion rationnelle des programmes d'élevage chevaline au Maroc et prévenir l'apparition de certaines maladies génétiques, il est indispensable de pouvoir les reconnaître et les identifier. Ainsi, nous nous intéresserons dans ce qui suit à étudier les maladies susceptibles d'affecter les races chevalines nationales, à savoir le cheval Arabe, le pur-sang Anglais, le Barbe, l'Arabe-Barbe et l'Anglo-Arabe et les chevaux de selle. En conséquence, nous développerons principalement les maladies ayant été reconnues avoir un lien avec les races précitées à savoir: L'immunodéficience sévère combinée du cheval Arabe (SCID), l'atrophie cérébelleuse (CA), le syndrome du poulain lavande (LFS), la malformation occipito-atlanto-axiale (OAAM), le syndrome du poulain fragile (WFFS), la myopathie par surcharge polysaccharidique (PSSM) et l'épidermolyse bulleuse jonctionnelle (JEB).

L'immunodéficience sévère combinée (Severe combined immunodeficiency) (SCID)

Le SCID est une maladie fatale héréditaire autosomale récessive (Perryman *et al.*, 1980; Piro *et al.*, 2011; Bengi *et al.*, 2014) rencontrée spécifiquement chez les chevaux de race Arabe et les poulains issus de leurs croisements. La mutation génétique responsable de cette maladie est une délétion de cinq paires de bases (TCTCA) au niveau du gène codant pour la sous-unité catalytique de la protéine kinase de l'ADN (DNA-PKcs) localisé au niveau du bras court du chromosome 9 (ECA9p12), une enzyme impliquée directement dans la fabrication des régions variables des IgG (Shin *et al.*, 1997a; 1997b; Piro *et al.*, 2008 et 2011; Bengi *et al.*, 2014; AbouElEla *et al.*, 2018). Cette mutation provoque l'apparition d'un codon stop prématuré qui entraîne la suppression de 976 acides aminés et par conséquent la protéine DNA-PKcs devient non fonctionnelle (Shin *et al.*, 1997; Bugno-Poniewierska *et al.*, 2019). Cette mutation est responsable de l'absence totale d'une réponse immunitaire spécifique en raison de la non production d'anticorps et l'absence de maturation des lymphocytes B et T. Par conséquent, les poulains deviennent sensibles aux agents infectieux opportunistes comme *Rhodococcus equi*, les rotaviroses et les adénoviroses (Bengi *et al.*, 2014) les exposant à une mort précoce au plus tard vers l'âge de 5 mois (Finno *et al.*, 2009; Bengi *et al.*, 2014; AbouEl Ela *et al.*, 2018).

Le premier cas de SCID du cheval au Maroc a été diagnostiqué en 1996 (Tligui *et al.*, 1996). Les signes cliniques chez les poulains apparaissent généralement depuis la naissance jusqu'à 5 à 6 mois d'âge, une fois que les anticorps maternels acquis sont en dessous du niveau de protection (Perryman, 2000).

Le diagnostic du SCID peut être déduit à partir des données épidémiologiques, cliniques et par l'analyse du taux

d'immunoglobulines dans le sang. L'idéal est de réaliser un test PCR pour identifier la mutation génétique à l'état homozygote chez les individus malades. Pour une gestion rationnelle des programmes d'élevages, il est important de faire un dépistage systématique chez les reproducteurs pour éviter de croiser deux individus hétérozygotes (Kul *et al.*, 2014). La PCR permet d'amplifier les fragments d'ADN afin de différencier les allèles normaux des allèles SCID en fonction de la différence de taille du fait de la délétion de 5 paires de base au niveau du fragment défectueux (Swinburne *et al.*, 1999). Aussi, il a été démontré qu'il est possible de suspecter la présence du gène muté à partir du génotypage par les microsatellites utilisés dans le cadre de l'identification et du contrôle de filiation des chevaux (Piro *et al.*, 2011). Il est important de noter que la fréquence du gène muté a été identifiée dans plusieurs pays dont le Maroc avec 7% (Piro *et al.*, 2008), au Royaume-Uni avec 2,8% (Swinburne *et al.*, 1999), aux États-Unis avec la valeur la plus élevée (25,7%) (Poppie et McGuire, 1977; AbouEl Ela *et al.*, 2018) et en Pologne avec 0,03 % (Bugno-Poniewierska *et al.*, 2019) alors que cette maladie n'a pas été diagnostiquée à ce jour en Slovénie, Turquie et en Egypte, (Kul *et al.*, 2014; Zavrtnik *et al.*, 2005; AbouEl Ela *et al.*, 2018).

L'atrophie cérébelleuse (cerebellar abiotrophy) (CA)

La CA est une maladie neurologique génétique particulièrement étudiée chez le cheval Arabe (Edwards et Finno, 2020; Danvy *et al.*, 2020) ainsi que les poulains issus des croisements avec cette race. Elle a été décrite chez le Bashkir Curly horse, le Trakehner et le Welsh pony (Brault et Penedo, 2011). C'est une maladie autosomale récessive (Danvy *et al.*, 2020) dont la mutation génétique responsable est un polymorphisme d'un SNP cartographié dans l'exon 4 du gène TOE1 (Target Of Early Growth Response 1) situé au niveau du chromosome 2 et correspondant à la présence d'une Guanine à la place d'une Adénine. Ce gène est impliqué dans la production d'une protéine nucléaire de régulation de la transcription. Du fait de la proximité de cet SNP du gène MUTYH, l'expression de ce dernier semble être perturbée, à savoir la production d'ADN glycosylase, une enzyme qui catalyse les réactions de réparation des lésions de l'ADN (Brault *et al.*, 2011; Danvy *et al.*, 2020; Edwards et Finno, 2020; Ayad *et al.*, 2021). Cet SNP est responsable d'une variation protéique entraînant l'incorporation d'une Arginine au lieu d'une Histidine (Brault *et al.*, 2011; Edwards et Finno, 2020).

Cette mutation cause une atrophie et une désorganisation du cervelet entraînant l'apparition de signes nerveux chez le poulain généralement entre l'âge de 6 semaines et 6 mois, notamment des tremblements intentionnels, une ataxie avec des chutes fréquentes, une spasticité, une dysmétrie et une réponse à la menace absente ou incohérente (Edwards et Finno, 2020).

Le diagnostic de l'AC repose sur un examen histopathologique post-mortem du cerveau d'un poulain atteint et plus précisément du cervelet. Cet examen montre une forte pénurie des cellules de Purkinje, un appauvrissement des neurones de la couche granulaire et une augmentation de la cellularité de la couche moléculaire. Macroscopiquement, la réduction de la taille du cervelet n'est pas évidente (Dungworth et Fowler, 1966).

Pour l'identification de la mutation, un test génétique pour la CA basé sur la mise en évidence du SNP par PCR ou par séquençage (Sanger ou NGS) est indispensable (Bugno-Poniewierska *et al.*, 2019; Edwards et Finno, 2020). La fréquence de portage de l'AC chez les chevaux Arabes rapportée dans des études antérieures a été de 5,3% aux États-Unis (Brault *et al.*, 2011), 4,7% en Pologne (Bugno-Poniewierska *et al.*, 2019), et 5,1 % en Afrique du sud durant la saison de monte 2009 (Tarr *et al.*, 2014).

Le syndrome du poulain Lavande (Lavender Foal Syndrom) (LFS)

Le LFS est un trouble héréditaire autosomale récessif spécifiquement rencontré chez les chevaux Arabes et plus spécialement chez la lignée égyptienne. La mutation génétique responsable est une délétion d'une paire de base dans l'exon 30 du gène MYO5A codant pour la production de la protéine Myosine Va entraînant l'incorporation d'un codon stop prématuré au cours du processus de la transcription de l'ADN nucléaire (Bierman *et al.*, 2010; Brooks *et al.*, 2010; Aleman *et al.*, 2018). Cette protéine est essentielle pour le transport des molécules au niveau des cellules et plus spécifiquement au niveau des neurones et des mélanocytes (Brooks *et al.*, 2010; Aleman *et al.*, 2018). Le LFS a été la première maladie équine dont la mutation génétique moléculaire a été cartographiée à l'aide d'une étude d'association pangénomique basée sur le polymorphisme d'un seul nucléotidique (SNP) dans le cadre d'une étude d'association: à l'échelle du génome utilisant la biopuce Equine SNP50 (Brooks *et al.*, 2010).

Les poulains homozygotes naissent avec une couleur de robe diluée et un profond dysfonctionnement neurologique

(Fanelli, 2005; Page *et al.*, 2006; Aleman *et al.*, 2018) avec des épisodes tétaniques ou d'hyperesthésie, une rigidité des muscles extenseurs associée à des mouvements de pédalage souvent en position d'opisthotonos dès la naissance (Figure 1). Ceci est généralement associé à une augmentation de la fréquence cardiaque et respiratoire et des mouvements rapides et incontrôlés des yeux (Pascoe et Knottenbelt, 1999; Fanelli, 2005).

L'examen post-mortem et les résultats histopathologiques des poulains atteints révèlent une anomalie du plexus choroïde (Bowling, 1996), une vacuolisation des neurones (Madigan, 1997) et une agglutination anormale de la mélanine remarquée sur une biopsie de la peau (Scott et Miller, 2003; Fanelli, 2005). Un test génétique pour le LFS peut être utilisé pour un diagnostic de certitude mais aussi pour identifier des chevaux Arabe reproducteurs porteur du gène muté (Edwards et Finno, 2020). Le test PCR réalisé afin d'identifier la mutation génétique permet d'amplifier un fragment d'ADN muté présentant une délétion d'une seule paire de base (une cytosine) par rapport à l'allèle sauvage (Tarr *et al.*, 2014). Le gène muté peut être détecté par la technique de séquençage classique de Sanger ou par NGS (Bugno-Poniewierska *et al.*, 2019). Les fréquences de portage préliminaires ont été estimées à 10,3% chez les chevaux Arabes de lignée égyptienne et à 1,8% chez les autres lignées de la même race (Brooks *et al.*, 2010). En Croatie, cette affection a été identifiée chez 9,4% de la population testée (Efendic *et al.*, 2018). En Afrique du Sud, la prévalence des porteurs de la LFS est passée de 13,3% en 2004 à 11,7% en 2009 (Tarr *et al.*, 2014).



Figure 1: Un poulain atteint du syndrome du poulain de Lavande présentant opisthotonos, un des principaux signes neurologiques de la maladie (Brooks *et al.*, 2010)

La malformation occipito-atlanto axiale (occipito-atlanto-axial malformation) (OAAM)

L'OAAM a été définie comme une maladie autosomale récessive chez le cheval Arabe. Le séquençage du génome entier du cheval en utilisant TruSeq DNA PCR-Free d'Illumina a permis d'identifier la mutation génétique responsable de cette maladie et qui correspond à une délétion de 2,7 kb sur le chromosome 18 entre deux Homeobox gene, séquences qui permettent de contrôler l'expression des gènes. Cette importante délétion est située entre les Homeobox D3 et D4 impliqués dans la formation de l'occiput, l'atlas et l'axis (Bordbari *et al.*, 2017; Aleman *et al.*, 2018).

Cette mutation est responsable d'un défaut de développement avec subluxation atlanto-axiale et une fusion de l'atlas et de l'axis (Mayhew *et al.*, 1978; Bordbari *et al.*, 2017). Ainsi, le poulain atteint par l'OAAM présente une posture anormale et des degrés variables d'ataxie (Bordbari *et al.*, 2017). Il développe des anomalies neurologiques progressifs quelques semaines ou mois plus tard après la naissance, avec des signes d'ataxie symétrique, d'hypométrie, de tétraparésie avec une faiblesse, une incoordination, une parésie voire une paralysie des 4 membres dues à la compression progressive de la moelle épinière (Bordbari *et al.*, 2017; Aleman *et al.*, 2018). Aussi, le poulain présente une posture à base large avec une encolure en extension et une raideur du cou et un manque de mouvement au niveau de l'articulation atlanto-occipitale avec une perte de flexibilité et de l'extension (Watson et Mayhew, 1983).

Le diagnostic de l'OAAM repose sur un examen clinique et radiographique (Figure 2) montrant une fusion atlanto-occipitale et une duplication de l'atlas ou de l'axis. Toutefois, la réalisation d'un test moléculaire reste l'idéal afin d'identifier la mutation génétique chez les poulains atteints. Il est également possible d'identifier la présence du gène responsable à l'état hétérozygote par le séquençage classique de Sanger ou par NGS. La fréquence de portage de la délétion a été estimée à 1,2% en utilisant la base de données d'ADN d'une petite population de chevaux Arabe au laboratoire de génétique vétérinaire de l'Université de Davis en Californie (UCD) (Bordbari *et al.*, 2017).

Le syndrome du poulain fragile (Warmblood fragile foal syndrom) (WFFS)

Le WFFS est une maladie génétique cutanée à transmission autosomale récessive (Aurich *et al.*, 2019; Sabbagh et Legrand, 2020). Elle est observée spécifiquement chez les chevaux à sang chaud comme les chevaux de CSO ou les pur-sang anglais (Warmblood) (Bellone *et al.*, 2020; Rowe *et al.*, 2021). Ce syndrome est aussi rencontré chez l'homme et connu sous le nom de Syndrome d'Ehlers-Danslos VI (Proske *et al.*, 2006). La mutation génétique responsable de cette maladie est un polymorphisme d'un seul nucléotide en position nucléotidique 2032 du gène PLOD 1 (pro collagène-lysine, 2-oxoglutarate 5-dioxygénase1) localisé sur le chromosome 2 (Zhang *et al.*, 2020), et codante pour l'enzyme Lysyl hydroxylase responsable de la conversion par hydroxylation de la lysine en hydroxylysine qui rentre dans la biosynthèse du collagène (Winand, 2012; Flanagan *et al.*, 2021; Ablondi *et al.*, 2022). Cette mutation correspond à une substitution de la guanine par une arginine à la position de l'acide aminé 678 (Winand, 2012; Flanagan *et al.*, 2021) et affecte le tissu conjonctif des poulains nés avec le WFFS (Monthoux *et al.*, 2015; Moraes Dias *et al.*, 2019; Flanagan *et al.*, 2021; Ablondi *et al.*, 2022) entraînant ainsi une peau hyper-extensible, anormalement fine, fragile et qui se déchire facilement (Zhang *et al.*, 2020). Ceci est surtout due à un défaut du collagène dans l'épiderme causant une baisse de souplesse et d'élasticité de la peau, des lacérations de la peau et des muqueuses et une hyper extension des articulations (Sabbagh et Legrand, 2020; Ablondi *et al.*, 2022).

Lors de l'examen nécropsique macroscopique, le poulain présente de multiples lacérations cutanées étendues. L'examen histologique révèle un derme anormalement fin, des quantités nettement réduites de faisceaux de collagène dermique, avec une orientation lâche et des espaces anormalement grands entre les fibres dermiques profondes (Monthoux *et al.*, 2015).

Le test génétique du WFFS revêt une grande importance afin d'identifier les porteurs hétérozygotes phénotypiquement normaux et de prévenir la naissance de poulains homozygotes non viables par la mise en évidence du SNP (Moraes Dias *et al.*, 2019; Martin *et al.*, 2021; Rowe *et al.*

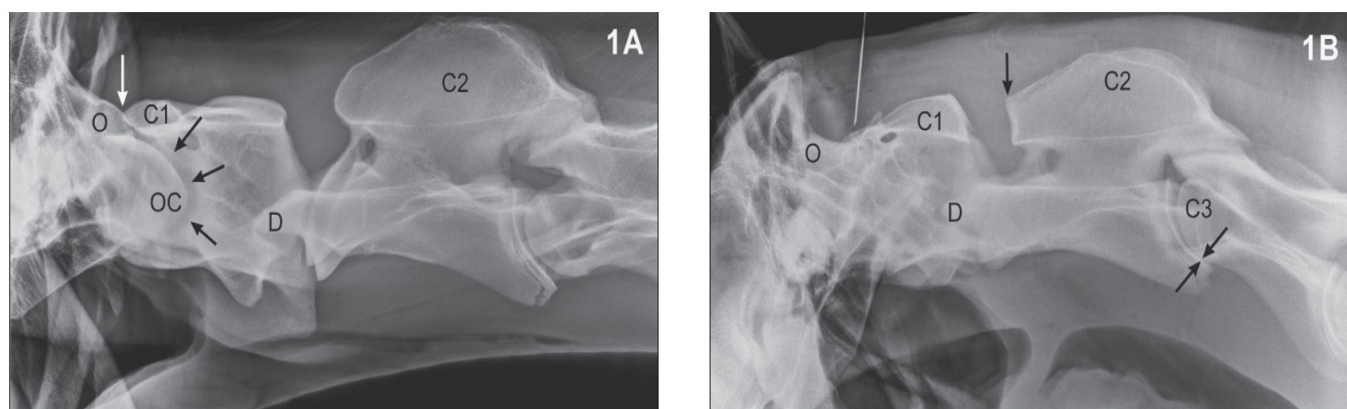


Figure 2: Cliché radiographique de contrôle des condyles occipitaux et de l'atlas : pas d'articulation atlanto-occipitale évidente, condyles occipitaux non identifiables, aspect crânial émoussé de l'apophyse épineuse de l'axis (simple flèche noire), et déviation dorsale de la troisième vertèbre cervicale (C3) avec effondrement ventral du disque intervertébral (double flèche noire) (Aleman *et al.*, 2014)

al., 2021). Ablondi (2022) a mis en évidence que 7,4% des chevaux sport Suédois sont porteurs de la mutation; chez les chevaux Warmblood Brésilien, Moraes Dias (2019) a rapporté une fréquence allélique de 5,5 %; chez les chevaux de sport et les pur-sang irlandais, la fréquence décrite était faible et elle était respectivement de 1,98% et 2,75% (Rowe *et al.*, 2021). Cette fréquence était de 17,3% chez les chevaux Hanovrien (Reiter *et al.*, 2020) et de 2,73% chez le Pur-sang anglais (Bellone *et al.*, 2020). A ce jour, la mutation responsable de la WFFS n'a pas été mise en évidence chez les chevaux Arabes ni chez le Quarter Horse.

La myopathie par surcharge polysaccharidique (Polysaccharide storage myopathy) (PSSM)

La PSSM est un trouble de stockage du glycogène qui est décrite chez certaines races chevalines notamment le Quarter Horse, l'American Paint Horse, l'Appaloosa, les chevaux à sang chaud (Warmblood) et les chevaux lourds de trait et les races apparentées (Valberg et Mickelson, 2007; Finno *et al.*, 2009; McCue *et al.*, 2009; Baird *et al.*, 2010; Valberg *et al.*, 2021). Il s'agit d'une anomalie génétique autosomale dominante causée par une substitution de 10 paires de bases dans le gène du glycogène synthase (GYS1) régulant la synthèse du glycogène (Valberg et Mickelson, 2007).

Il existe deux type de PSSM: le PSSM type 1 qui est associée à la mutation au niveau du gène GYS1 et le PSSM type 2 qui concerne les chevaux présentant un stockage excessif de glycogène dans les muscles sans mutation GYS1 (McCue *et al.*, 2009). La PSSM2 est courante chez les chevaux à sang chaud (Warmblood) et le cheval Arabe.

Les poulains atteints de PSSM manifestent une intolérance redoutable à l'exercice, une atrophie et des douleurs musculaires et des anomalies de démarche et une rhabdomyolyse (McCue *et al.*, 2010; Lewis *et al.*, 2017). Une biopsie musculaire a montré la présence d'agrégats anormaux de polysaccharide dans les fibres musculaires (Valberg *et al.*, 1992 et 2021).

Le diagnostic clinique de la PSSM peut être déduit de l'analyse de l'activité sérique de la créatine kinase (CK) et de l'aspartate aminotransférase (AST) (Lewis *et al.*, 2017). La réalisation d'un test génétique pour la PSSM permet de déterminer le statut du cheval porteur du gène responsable (Baird *et al.*, 2010). La technique de pyroséquençage a permis de déterminer la fréquence allélique du GYS1 (Druml *et al.*, 2016). En Europe et en Amérique du nord, la mutation GYS1 a été détecté chez plusieurs races de chevaux dont l'Appaloosa avec une fréquence allélique de 3% et le Quarter Horse 3,4%, cette mutation n'a pas été trouvée à ce jour chez les pur-sang et le Hanovrien (McCue *et al.*, 2010).

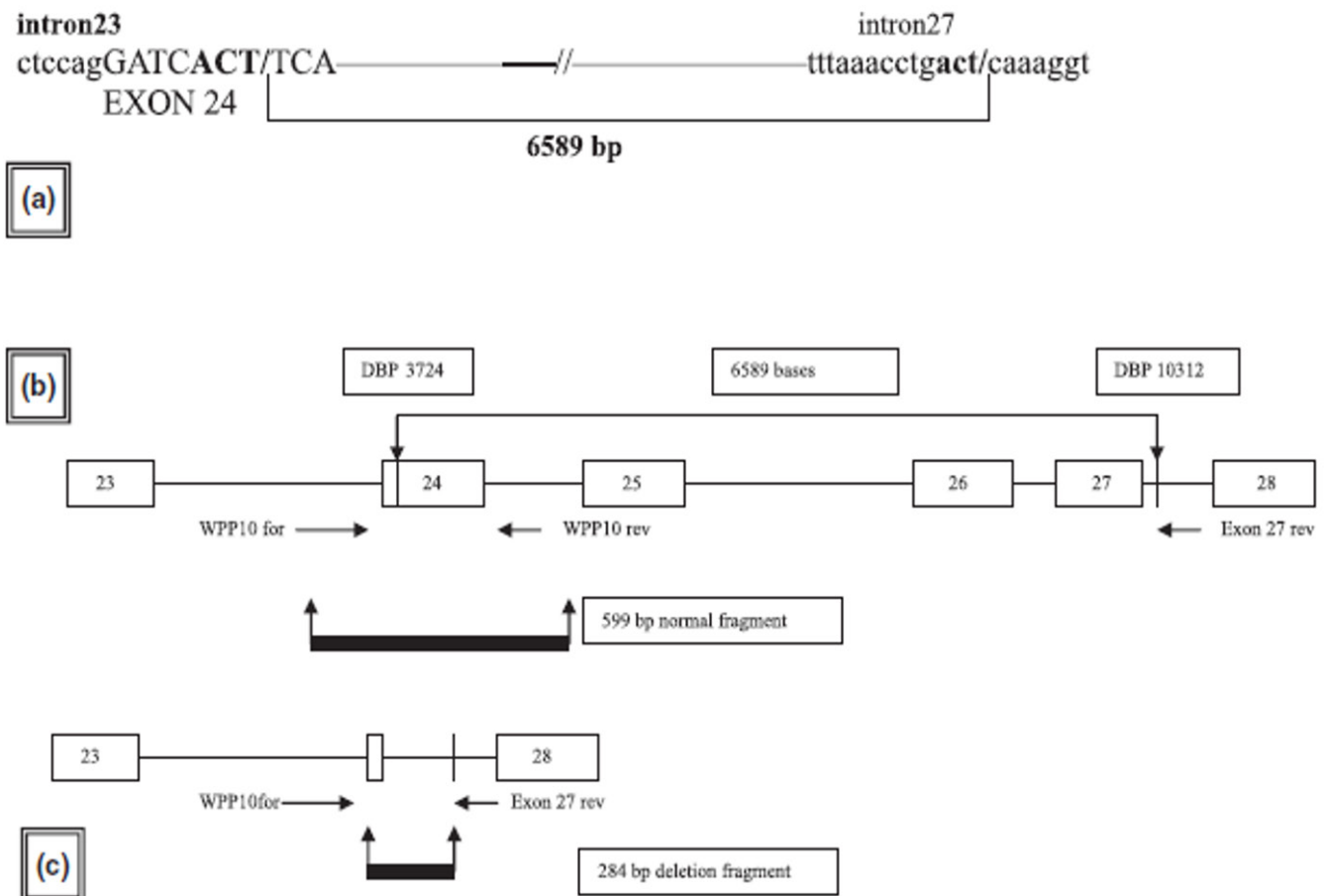


Figure 3: Diagramme montrant la délétion de LAMA3. (a) Séquence du point de rupture délimité par /. La séquence de l'exon est en lettres majuscules, celle de l'intron est en lettres minuscules. (b, c) Exons et points de rupture de la délétion (DBP) avec les positions relatives des amorces utilisées pour détecter la mutation. Chez un cheval sain (b), l'exon 24 amplifié donne un fragment de 599 pb. Chez un cheval porteur de la délétion g.3724_10312del6589 dans LAMA3 (c), un fragment de 284 pb est amplifié (Graves *et al.*, 2008)

L'épidermolyse bulleuse jonctionnelle (junctional epidermolysis bullosa)(JEB)

La JEB est une maladie autosomale récessive qui a été décrites chez les chevaux de trait notamment les races Belges, Italiennes, Bretonnes, Comtois et d'autres races de chevaux de selles américains (Saddlebred) (Lieto *et al.*, 2002; Milenkovic *et al.*, 2002). Deux mutations ont été associées à cette maladie impliquant deux gènes différents codant pour le complexe protéique Laminine 332 (Spirito *et al.*, 2002; Graves *et al.*, 2008; Cappelli *et al.*, 2015). La laminine est une protéine hétérotrimérique de la membrane basale constituée de trois sous-unités glycoprotéiques: les chaînes $\alpha 3$, $\beta 3$ et $\gamma 2$, qui sont codées respectivement par les gènes LAMA3, LAMB3 et LAMC2 (Finno *et al.*, 2009), et toute mutation dans l'un de ces gènes entraîne la maladie (Spirito *et al.*, 2002). Actuellement, deux mutations ont été mise en évidence, à savoir une insertion d'une cytosine au niveau de l'exon 10 du gène LAMC2 situé au niveau du chromosome 5 responsable de la formation d'un codon stop prématuré, conduisant à une forme tronquée de la chaîne 332 de la laminine (Spirito *et al.*, 2002; Milenkovic *et al.*, 2003), et une délétion de 6589 pb couvrant de l'exon 24 du gène LAMA3 situé sur le chromosome 8 (Figure 3) (Milenkovic *et al.*, 2003; Graves *et al.* 2008; cappelli *et al.*, 2015). Cette maladie appartient au groupe des maladies vésiculo-bulleuses de l'épiderme qui sont caractérisées par la formation d'une fissure dans n'importe quelle couche de l'épiderme ou sous celle-ci, à la jonction dermo-épidermique. L'absence de la laminine 5 cause des ulcérations irrégulières au niveau de la peau et la bouche sur les points

de pression, des érosions étendues peuvent être présentes aux jonctions muco-cutanées de la bouche, du rectum, de la vulve, et le long des bandes coronaires. La séparation des bandes coronaires de la paroi du sabot et la desquamation des sabots (Figure 4) entraîne une chute des sabots chez les poulains à la naissance ou juste après (Kohn *et al.*, 1998). La mort du poulain intervient généralement suite à une septicémie ou par euthanasie face à la gravité des symptômes notamment l'impossibilité de se mettre debout et de la tété.

Les signes cliniques typiques ainsi qu'une biopsie cutanée montrant une séparation de l'épiderme du derme par des fissures sous-épidermiques relativement exemptes de cellules et de débris inflammatoires sont des indices majeurs de la suspicion de la JEB. Néanmoins, le diagnostic de confirmation nécessite un test génétique par PCR qui permet d'amplifier le fragment d'ADN contenant le site de délétion à l'aide de l'amorce directe de l'exon 24 (Graves *et al.*, 2008). En Amérique du nord, le pourcentage des chevaux de race Belge porteurs de LAMC2 identifiés était de 17,1% entre 2002 et 2003 (Baird *et al.*, 2003). En Europe, plusieurs races de chevaux ont été identifiés porteurs de la mutation LAMC2 à l'état hétérozygote notamment les chevaux de trait Breton, Comtois, Vlaams Paard et Belgische Koudbloed Flander. En France, 15,9% chevaux Bretons et 7,8% chevaux Comtois ont été détectés comme porteurs de la mutation. Aux Pays-Bas, la prévalence des porteurs de la JEB était de 27,3% chez les chevaux Vlaams Paard et de 18,7 % en Belgique chez les chevaux Belgische Koudbloed Flander. Cette mutation n'a pas été identifiée chez les chevaux race American Saddlebred aux États-Unis et en Afrique du Sud (Baird *et al.*, 2010).



Figure 4: Poulain de trait italien, mâle, âgé de 4 jours présente des lésions focales étendues, érosives à ulcéreuses présentes sur les quatre pattes et particulièrement sévères sur la patte avant gauche. Les lésions sont recouvertes de croûtes associées à une desquamation du sabot et à des saignements (Cappelli *et al.*, 2015)

CONCLUSION

L'émergence de certaines maladies héréditaires fatales chez les chevaux, causées par la présence de mutations génétiques a rendu le recours au dépistage par des tests moléculaires une étape cruciale pour asseoir une gestion rationnelle de l'élevage. En effet, ces tests permettraient d'identifier les reproducteurs porteurs des mutations hétérozygotes offrant ainsi un moyen de prévention des croisements susceptibles de donner naissance aux poulains homozygotes cliniquement affectés. En termes d'élevage équin, la lutte contre les maladies héréditaires fait partie des bonnes pratiques, elle consiste à garantir de manière durable les capacités des races équines et à adopter une stratégie d'élevage à long terme, seulement, certains reproducteurs doivent être gardés au sein de l'élevage vu qu'ils possèdent d'autres excellents traits phénotypiques qu'il faut maintenir notamment la couleur de la robe sans omettre certaines performances d'une grande importance zootechnique. Grâce au séquençage complet du génome du cheval et au développement de technique de génotypage par séquençage des SNPs, la découverte de mutations génétiques équines va continuer à s'élargir et à servir des intérêts zootechniques et sanitaires. Au Maroc, un grand intérêt pour ces maladies génétiques et à leur dépistage est d'actualité et permettra de participer à une gestion raisonnée des différents croisements dans le but de consolider les efforts entrepris dans l'amélioration génétique des races de chevaux à Studbook officiel.

RÉFÉRENCES

- Ablondi M., Johnsson M., Eriksson S., Sabbioni A., Viklund A.G., Mikko S. (2022). Performance of Swedish Warmblood fragile foal syndrome carriers and breeding prospects. *Genetics Selection Evolution*, 54: 1-16.
- AbouEl Ela N.A., El-Nesr K.A., Ahmed H.A., Brooks S.A. (2018). Molecular detection of Severe Combined Immunodeficiency (SCID) disorder in Arabian horses in Egypt. *Journal of Equine Veterinary Science*, 68: 55-58.
- Aleman M., Dimock A. N., Wisner E. R., Prutton J. W., Madigan J. E. (2014). Atlanto-axial approach for cervical myelography in a Thoroughbred horse with complete fusion of the atlanto-occipital bones. *Can. Vet. J.*, 55: 1069–1073.
- Aleman M., Finno C.J., Weich K., Penedo M.C.T. (2018). Investigation of Known Genetic Mutations of Arabian Horses in Egyptian Arabian Foals with Juvenile Idiopathic Epilepsy. *J. Vet. Intern. Med.*, 32: 465–468.
- Arthuis J. (2018). Filière équine: vision et propositions pour un nouveau soufflé «Le pari de reconquérir le grand public». Rapport République française.
- Aurich C., Muller-Herbst S., Reineking W., Müller B., Wohlsein P., Gunreben B. (2019). Characterization of abortion, stillbirth and non-viable foals homozygous for the Warmblood fragile foal syndrome. *Anim. Reprod. Sci.*, 211: 106-202.
- Ayad, A., Almarzook, S., Besseboua, O., Aissanou, S., Piórkowska, K., Musiał, A.D., Ropka-Molik, K. (2021). Investigation of cerebellar abiotrophy (CA), lavender foal syndrome (LFS), and severe combined immunodeficiency (SCID) variants in a cohort of three MENA region horse breeds. *Genes*, 12: 1893.
- Baird J.D., Millon L.V., Dileanis S., Cecilia M., Penedo T., Charlesworth A., Spirito F., Meneguzzi G. (2003). Junctional Epidermolysis Bullosa in Belgian Draft Horses. *Proc. Am. Assoc. Equine Practn.*, 49: 122-126.
- Baird J.D., Valberg S.J., Anderson S.M., McCue M.E., Mickelson J.R. (2010). Presence of the glycogen synthase 1 (GYS1) mutation causing Polysaccharide Storage Myopathy in continental European draught horse breeds. *Vet. Rec.*, 167: 781-784.
- Bellone R.R., Ocampo N.R., Hughes S.S., Le V., Arthur R., Finno C.J., Penedo M.C.T. (2020). Warmblood fragile foal syndrome type 1 mutation (PLOC1 c.2032G>A) is not associated with catastrophic breakdown and has a low allele frequency in the Thoroughbred breed. *Equine Vet. J.*, 52: 411–414.
- Bengi Ç. K., Özgecan K. A., Okan E., Murat D. (2014). Investigation of severe combined immunodeficiency (SCID) disease of Arabian horses raised at the state stud farms in Turkey. *Ankara Üniv. Vet. Fak. Derg.*, 61: 59-63.
- Bierman A., Guthrie A.J., Harper C.K. (2010). Lavender foal syndrome in Arabian horses is caused by a single-base deletion in the MYO5A gene. *Anim Genet.*, 41: 199–201.
- Bordbari M.H., Penedo M.C.T., Aleman M., Valberg S.J., Mickelson J., Finno C.J. (2017). Deletion of 2.7 kb near HOXD3 in an Arabian horse with occipitoatlantoaxial malformation. *Anim. Genet.*, 48: 287–294.
- Borges A.S., Conceição L.G., Alves A.L.G., Fabris V.E., Pessoa M.A. (2005). Case report. Hereditary equine regional dermal asthenia in three related Quarter horses in Brazil. *Veterinary Dermatology*, 16: 125–130.
- Bowling A.T. (1996). Medical genetics. In: *Horse Genetics*. Wallingford: CAB International, 105–106.
- Brault L.S., Penedo M.C.T. (2011). The frequency of the equine cerebellar abiotrophy mutation in non-Arabian horse breeds. *Equine Vet. Journal*, 43: 727-731.
- Brault L.S., Cooper C.A., Famula T.R., (2011). Mapping of equine cerebellar abiotrophy to ECA2 and identification of a potential causative mutation affecting expression of MUTYH. *Genomics*, 97:121–9.
- Brooks S.A., Gabreski N., Miller D. (2010). Whole-genome SNP association in the horse: Identification of a deletion in myosin Va responsible for Lavender Foal Syndrome. *PLoS Genet.*, 6: e1000909.
- Bugno-Poniewierska M., Stefaniuk-Szmukier M., Piestrzyńska-Kajtoch A., Fornal A., Piórkowska K., Ropka-Molik K. (2019). Genetic screening for cerebellar abiotrophy, severe combined immunodeficiency and lavender foal syndrome in Arabian horses in Poland. *The Veterinary Journal*, 248: 71-73.
- Cappelli K., Brachelente C., Passamonti F., Flati A., Silvestrelli M., Capomaccio S. (2015). First report of junctional epidermolysis bullosa (JEB) in the Italian draft horse. *BMC Veterinary Research*, 11: 1-4.
- Danvy S., Sabbagh M., Legrand L. (2020). Atrophie cérébelleuse. Equipédia Ifce.
- Druml T., Grilz-Seger G., Neuditschko M. and Brem G. (2016). Association between population structure and allele frequencies of the glycogen synthase 1 mutation in the Austrian Noriker draft horse. *Short communication Animal Genetics*, 48:108-112.
- Dungworth D.L., Fowler M.E. (1966). Cerebellar hypoplasia and degeneration in a foal. *The Cornell veterinarian*, 6:17-24.
- Edwards L., Finno C. J. (2020). Genetics of Equine Neurologic Disease. *Vet. Clin. Equine.*, 36: 255–272.
- Efendić, M., Maćešić, N., Samardžija, M., Vojta, A., Korabi, N., Capak, H., Babić, N.P. (2018). Determination of sublethal mutation causing lavender foal syndrome in Arabian horses from Croatia. *Journal of Equine Veterinary Science*, 61: 72-75.
- Fanelli H.H. (2005). Coat colour dilution lethal ('lavender foal syndrome'): A tetany syndrome of Arabian foals. *Equine Vet. Educ.*, 17: 260–263.
- Finno C.J., Spier S.J., Valberg S.J. (2009). Equine diseases caused by known genetic mutations. *The Veterinary Journal*, 179: 336–347.
- Flanagan S., Rowe A., Duggan V., Markle E., O'Brien M., Barry G. (2021). Development of a real-time PCR assay to detect the single nucleotide polymorphism causing Warmblood Fragile Foal Syndrome. *PLoS One*, 16: e0259316.
- Graves K.T., Henney P.J., Ennis R.B. (2008). Partial deletion of the LAMA3 gene is responsible for hereditary junctional epidermolysis bullosa in the American Saddlebred Horse. *Animal Genetics*, 40: 35–41.
- Harry M. (2001). Génétique moléculaire et évolutive: chapitre transmission des caractères et hérédité chez les eucaryotes. Edition Maloine. Collection sciences fondamentales. p.118-121
- Kohn C.W., Johnson G.C., Garry F., Scott D., Martin S. (1998). Ultrastructure of junctional epidermolysis bullosa in Belgian foals. *Journal of Comparative Pathology*, 99: 329–36.

- Kul B, Ağaoğlu Ö, Ertugrul O, Durmaz M. (2014). Investigation of severe combined immunodeficiency (SCID) disease of Arabian horses raised at the state stud farms in Turkey. *Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 61: 59-63.
- Lewis S.S., Nicholson A.M., Williams Z.J., Valberg S.J. (2017). Clinical characteristics and muscle glycogen concentrations in warmblood horses with polysaccharide storage myopathy. *American Journal of Veterinary Research*, 78: 1305-1312.
- Lieto L., Swerczek T.W., Cothran E.G. (2002). Equine epitheliogenesis imperfecta in two American Saddlebred Foals is a lamina lucida defect. *Veterinary Pathology*, 39: 576-80.
- Madigan J.E. (1997). Congenital anomalies and genetic disorders. In: Manual of Equine Neonatal Medicine. 3rd ed. Woodland, CA, Live Oak Publishing, 210-211.
- Martin K., Brooks S., Vierra M., Lafayette W.T., McClure S., Carpenter M. (2021). Fragile Foal Syndrome (PLOD1=c.2032G>A) occurs across diverse horse populations. *Anim. Genet.*, 52: 137-138.
- Mayhew I.G., Watson A.G., Heissan J.A. (1978). Congenital occipitoatlantoaxial malformations in the horse. *Equine Vet. J.*, 10: 103-113.
- McCue M.E., Anderson S.M., Valberg S.J., Piercy R.J., Barakzai S.Z., Binns M.M., Distl O., Penedo M.C.T., Wagner M.L., Mickelson J.R. (2010). Estimated prevalence of the Type 1 Polysaccharide Storage Myopathy mutation in selected North American and European breeds. *Animal Genetics*, 41: 145-149.
- McCue M.E., Valberg S.J., Jackson M. (2009). Polysaccharide storage myopathy phenotype in quarter horse-related breeds is modified by the presence of an RYR1 mutation. *Neuromuscul. Disord.*, 19: 37-43.
- Milenkovic D., Chaffaux S., Taourit S., Guérin G. (2003). A mutation in the LAMC2 gene causes the Herlitz junctional epidermolysis bullosa (H-JEB) in two French draft horse breeds. *Genet. Sel. Evol.*, 35: 249-256.
- Milenkovic D., Oustry-Vaiman A., Lear T.L., Billault A., Mariat D., Piumi F., Scibler L., Cribiu E., Guerin G. (2002). Cytogenetic localization of 136 genes in the horse: comparative mapping with the human genome. *Mammalian Genome*, 13: 524-34.
- Monthoux C., de Brot S., Jackson M., Bleul U., Walter J. (2015). Skin malformations in a neonatal foal tested homozygous positive for Warmblood fragile foal syndrome. *BMC Vet. Res.*, 11: 12-9.
- Moraes D.N., de Andrade D.G.A., Teixeira-Neto A.R., Moreira T. C., de Oliveira-Filho J.P., Winand N.J. (2019). Warmblood fragile foal syndrome causative single nucleotide polymorphism frequency in Warmblood horses in Brazil. *Vet. J.*, 248: 101-102.
- Page P., Parker R., Harper C., Guthrie A., Nesper J. (2006). Clinical, clinicopathologic, postmortem examination findings and familial history of 3 Arabians with lavender foal syndrome. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 20: 1491-1494.
- Pascoe R.R., Knottenbelt D.C. (1999). Congenital/Developmental diseases. In: Pascoe RR, Knottenbelt DC, editors. Manual of equine dermatology. London: W.B. Saunders, 148-149.
- Perryman L.E. (2000). Primary immunodeficiencies of horses. *Veterinary Clinics of North America. Equine Practice*, 16: 105-116.
- Perryman L.E., Torbeck R.L. (1980). Combined immunodeficiency of Arabian horses: Confirmation of autosomal recessive mode of inheritance. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, 176: 1250-1251.
- Piro M., Benjouad A., Karom A., Nabich A., Benbihi N., El Allali K., Machmoum M., Ouragh L. (2011). Genetic Structure of Severe Combined Immunodeficiency Carrier Horses in Morocco Inferred by Microsatellite Data. *Journal of Equine Veterinary Science*, 31: 618-624.
- Piro M., Benjouad A., Tligui N.S., El Allali K., El Kohen M., Nabich A., Ouragh L. (2008). Frequency of the severe combined immunodeficiency disease gene among horses in Morocco. *Equine Veterinary Journal*, 40: 590-591.
- Poppie, M.J., McGuire, T.C. (1977). Combined immunodeficiency in foals of Arabian breeding: evaluation of mode of inheritance and estimation of prevalence of affected foals and carrier mares and stallions. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 170: 31-33.
- Proske S., Hartschuh W., Enk A., Hausser I. (2006). Ehlers-Danlos syndrome – 20 years' experience with diagnosis and classification at the university skin clinic of Heidelberg. *J. Deutschen Dermatol. Gesellschaft*, 4: 308-318.
- Rosenberg H., Pollock N., Scheimann A., Bulger T., Stowell K. (2015). Malignant hyperthermia: a review. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 10: 93.
- Rowe A., Flanagan S., Barry G., Katz L.M., Lane E.A., Duggan V. (2021). Warmblood fragile foal syndrome causative single nucleotide polymorphism frequency in horses in Ireland. *Ir. Vet. J.*, 74: 27.
- Sabbagh M., Legrand L. (2020). WFFS: Syndrome du poulain fragile. *Equipédia Ifce*.
- Scott D.W., Miller W.H. (2003). Pigmentary abnormalities. In: Equine Dermatology. St. Louis, MO: Saunders, 587-599.
- Serre J.L., Boileau C., Boutros N., Casetta A., Cointe D., David V., Diolez A., Girodon E., Keros L., LeGuern E., Moisan J.P., Mornet E., Pascal O., Pingaud V., Pissard S., Simon-Bouy B., Stoppa-Lyonnet D. (2002). Les diagnostics génétiques: chap. Introduction. Édition Dunod. Biotech Info. p3.
- Shin E.K., Perryman L.E., Meek, K. (1997a). A kinase-negative mutation of DNA-PK (CS) in equine SCID results in defective coding and signal joint formation. *Journal of Immunology*, 158: 3565-3569.
- Shin E.K., Perryman L.E., Meek, K. (1997b). Evaluation of a test for identification of Arabian horses heterozygous for the severe combined immunodeficiency trait. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 211: 1268-1270.
- Spirito F., Charlesworth A., Linder K., Ortonne J-P., Baird J., Meneguzzi G. (2002). Animal models for skin blistering conditions: absence of laminin 5 causes hereditary junctional mechanobullous disease in the Belgian horse. *J. Investig. Dermatol.*, 119: 684-91.
- Swinburne J., Lockhart L., Scott M., Binns M.M. (1999). Estimation of the prevalence of severe combined immunodeficiency disease in UK Arab horses as determined by a DNA-based test. *Vet. Rec.*, 145: 22-23.
- Talley G. (2020). Human-Horse relationships in Morocco: What Equids can tell us about society. *Hespéris-Tamuda LV*, 4: 319-337.
- Tarr, C.J., Thompson, P.N., Guthrie, A.J., Harper, C.K. (2014). The carrier prevalence of severe combined immunodeficiency, lavender foal syndrome and cerebellar atrophy in Arabian horses in South Africa. *Equine Veterinary Journal*, 46: 512-514.
- Tligui N., ElHamidi M., Kichou F., Bouljihad, M. (1996). Immunodéficience combinée chez le poulain Arabe. *Actes Inst. Agron. Veto.*, 16: 21-26.
- Valberg S.J., Cardinet G.H., Carlson G.P., DiMauro S. (1992). Polysaccharide storage myopathy associated with recurrent exertional rhabdomyolysis in horses. *Neuromuscular disorders*, 2: 351-359.
- Valberg S.J., Finno C.J., Henry M.L., Schott M., Velez-Irizarry D., Peng S., McKenzie E.C., Petersen J.L. (2021). Commercial genetic testing for type 2 polysaccharide storage myopathy and myofibrillar myopathy does not correspond to a histopathological diagnosis. *Equine Veterinary Journal*, 53: 690-700.
- Valberg S.J., Mickelson J.R. (2007). The interplay of genetics, exercise and nutrition in polysaccharide storage myopathy. In: Proceedings of the 25th Annual American College of Veterinary Internal Medicine Conference, Seattle, WA, 163-165.
- Watson A.G., Mayhew I.G. (1983). Familial congenital occipitoatlantoaxial malformation (OAAM) in the arabian horse. *Spine*, 11: 334-339.
- Winand N. J. (2012). Identification of the causative mutation for inherited connective tissue disorders in equines. United States US Patent Application Publication.
- Zavrtanik J., Mesarič M., Majdič G. (2005). Genetic monitoring for severe combined immunodeficiency carriers in horses in Slovenia. *Slov. Vet. Res.*, 42: 37-41.
- Zhang X., Hirschfeld M., Schafberg R., Swalve H., Brenig B. (2020). Skin exhibits of dark Ronald XX are homozygous wild type at the Warmblood fragile foal syndrome causative missense variant position in lysyl hydroxylase gene *PLOSL1*. *Anim. Genet.*, 51: 838-840.