



HAL
open science

Génétique de l'ostéochondrose chez le cheval et le porc : revue bibliographique

Mathilde Parfait

► **To cite this version:**

Mathilde Parfait. Génétique de l'ostéochondrose chez le cheval et le porc : revue bibliographique. Médecine vétérinaire et santé animale. 2023. dumas-04396798

HAL Id: dumas-04396798

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04396798v1>

Submitted on 16 Jan 2024

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - NoDerivatives 4.0
International License

Année 2023

GÉNÉTIQUE DE L'OSTÉOCHONDROSE CHEZ LE CHEVAL ET LE PORC : REVUE BIBLIOGRAPHIQUE

THÈSE

pour obtenir le diplôme d'État de

DOCTEUR VÉTÉRINAIRE

présentée et soutenue publiquement devant

la Faculté de Médecine de Créteil (UPEC)

le 12 Octobre 2023

par

Mathilde, Sylvie, Dominique PARFAIT

sous la direction de

Céline ROBERT

JURY

Président du jury :	M. Fabrice AUDIGIÉ	Professeur à l'EnvA
Directrice de thèse :	Mme Céline ROBERT	Professeur à l'EnvA
Examinatrice :	Mme Lelia BERTONI	Maître de Conférences à l'EnvA

Liste des enseignants intervenant dans l'encadrement des thèses de Doctorat vétérinaire

Version juillet 2023



Liste des Professeurs et Maîtres de conférences titulaires de l'HDR

M	Adjou	Karim	Professeur	DPASP
M	Audiglé	Fabrice	Professeur	DEPEC
M	Bellier	Sylvain	Professeur	DSBP
M	Blaga	Radu	Professeur	DSBP
M	Blot	Stéphane	Professeur	DEPEC
M	Boulouis	Henri-Jean	Professeur émérite	DSBP
Mme	Chahory	Sabine	Professeur	DEPEC
M	Chateau	Henry	Professeur	DSBP
Mme	Chetboul	Valerie	Professeur	DEPEC
Mme	Crevier-Denoix	Nathalie	Professeur	DSBP
M	Degueurce	Christophe	Professeur	DSBP
M	Denoix	Jean-Marie	Professeur	DEPEC
M	Desquilbet	Loïc	Professeur	DSBP
Mme	Dufour	Barbara	Professeur émérite	DPASP
M	Ekolt	Marc	Professeur	DSBP
M	Fayolle	Pascal	Professeur émérite	DEPEC
M	Federighi	Michel	Professeur	DPASP
M	Fontbonne	Alain	Professeur	DEPEC
Mme	Gilbert	Caroline	Professeur	DSBP
M	Grandjean	Dominique	Professeur	DEPEC
Mme	Grimard-Ballif	Bénédicte	Professeur	DPASP
Mme	Haddad-Hoang Xuan	Nadia	Professeur	DPASP
M	Jouvion	Gregory	Professeur	DSBP
M	Kohlhauer	Matthias	Professeur	DSBP
Mme	Le Poder	Sophie	Professeur	DSBP
Mme	Le Roux	Delphine	Maître de conférences HDR	DSBP
M	Manassero	Mathieu	Professeur	DEPEC
Mme	Maurey-Guénec	Christelle	Professeur	DEPEC
M	Millemann	Yves	Professeur	DPASP
Mme	Pilot-Storck	Fanny	Professeur	DSBP
M	Ponter	Andrew	Professeur	DPASP
Mme	Risco-Castillo	Véronica	Maître de conférences HDR	DSBP
Mme	Rivière	Julie	Maître de conférences HDR	DPASP
Mme	Robert	Céline	Professeur	DSBP
M	Tiret	Laurent	Professeur	DSBP
M	Tissier	Renaud	Professeur	DSBP
M	Verwaerde	Patrick	Professeur	DEPEC
Mme	Viateau	Véronique	Professeur	DEPEC

Liste des Maîtres de conférences et Ingénieurs de recherche DMV

M	Arné	Pascal	Maître de conférences	DPASP
Mme	Barassin	Isabelle	Maître de conférences	DPASP
Mme	Barbarino	Alix	Ingénieur de recherche (DMV)	DEPEC
Mme	Benckekroun	Ghita	Maître de conférences	DEPEC
Mme	Bertoni	Lelia	Maître de conférences	DEPEC
M	Bolnot	Francois	Maître de conférences	DPASP
Mme	Canonne-Guibert	Morgane	Maître de conférences	DEPEC
Mme	Chevallier	Lucie	Maître de conférences	DSBP
Mme	Cochet-Falvre	Noëlle	Maître de conférences	DEPEC
Mme	Cordonnier-Lefort	Nathalie	Maître de conférences	DSBP
Mme	Coudry	Virginie	Ingénieur de recherche (DMV)	DEPEC
Mme	Crepeaux	Guillemette	Maître de conférences	DSBP
M	Crozet	Guillaume	Maître de conférences	DPASP
Mme	De Paula Reis	Alline	Maître de conférences	DPASP
M	Delsart	Maxime	Maître de conférences	DPASP
Mme	Denis	Marine	Ingénieur de recherche (DMV)	DPASP
M	Deshuillers	Pierre	Maître de conférences	DSBP
M	Gauthier	Michel	Maître de conférences associé	DPASP
Mme	Guérin	Virginie	Maître de conférences	DSBP
Mme	Guétin-Poirier	Valentine	Maître de conférences	DPASP
Mme	Jacquet	Sandrine	Ingénieur de recherche (DMV)	DEPEC
M	Kurtz	Maxime	Ingénieur de recherche (DMV)	DEPEC
Mme	Lagrée	Anne-Claire	Maître de conférences	DSBP
Mme	Le Dudal	Marine	Ingénieur de recherche (DMV)	DSBP
Mme	Legrand	Chantal	Maître de conférences associé	DSBP
M	Mammeri	Mohamed	Maître de conférences	DSBP
Mme	Manguin	Estelle	Maître de conférences	DEPEC
Mme	Marignac	Genevieve	Maître de conférences	DSBP
Mme	Marolto	Stéphanie	Ingénieur de recherche (DMV)	DEPEC
Mme	Maurice	Emeline	Ingénieur de recherche (DMV)	DEPEC
Mme	Mespouilles-Rivière	Céline	Ingénieur de recherche (DMV)	DEPEC
Mme	Mtmet	Narjès	Maître de conférences	DPASP
M	Mortier	Jérémy	Maître de conférences associé	DEPEC
M	Nudelmann	Nicolas	Maître de conférences	DEPEC
M	Pignon	Charly	Ingénieur de recherche (DMV)	DEPEC
M	Polack	Bruno	Maître de conférences	DSBP
Mme	Quére	Emilie	Ingénieur de recherche (DMV)	DEPEC
Mme	Ravary-Plumioën	Bérangère	Ingénieur de recherche (DMV)	DPASP
M	Reyes-Gomez	Edouard	Maître de conférences	DSBP
Mme	Rose	Hélène	Maître de conférences associé	DSBP
M	Tanquerel	Ludovic	Maître de conférences	DEPEC

Remerciements

Au Président du Jury de cette thèse, Monsieur Fabrice Audigié, Professeur à l'EnvA,

Pour avoir accepté de présider ce travail.

Mes hommages respectueux.

À Madame Céline Robert, Professeur à l'EnvA,

Pour m'avoir proposé cette thèse mais aussi pour sa patience, son temps passé et ses corrections avisées.

Ma plus sincère gratitude.

À Madame Lelia Bertoni, Maître de conférences à l'EnvA,

Pour avoir accepté d'être l'examinatrice de cette thèse.

Mes remerciements respectueux.

Table des matières

Liste des figures.....	5
Liste des tableaux	7
Liste des abréviations.....	11
Introduction	19
Première partie : Généralités sur l'ostéochondrose.....	21
1. Terminologie	21
A. <i>Évolution de la nomenclature</i>	21
B. <i>Terminologie des différents stades</i>	21
C. <i>Particularités terminologiques en fonction des espèces</i>	22
2. Présentation clinique de l'ostéochondrose chez le cheval et le porc.....	22
A. <i>Ostéochondrose chez le cheval</i>	22
a. Signes cliniques et diagnostic	22
b. Articulations atteintes	25
c. Lésions d'ostéochondrose.....	26
B. <i>Ostéochondrose chez le porc</i>	27
a. Signes cliniques	27
b. Articulations atteintes	28
3. Prévalence de l'ostéochondrose chez le cheval et le porc	29
A. <i>Prévalence en filière équine</i>	29
a. Prévalence générale	29
b. Prévalence par articulation	32
B. <i>Prévalence en filière porcine</i>	37
a. Prévalence générale	37
b. Prévalence par articulation.....	37
4. Impact de l'ostéochondrose sur les filières équine et porcine	39
A. <i>Impact sur les performances sportives chez le cheval</i>	39
B. <i>Impact sur la productivité en filière porcine</i>	40
5. Physiopathologie.....	42
A. <i>Développement normal du cartilage</i>	42
B. <i>Aspect macroscopique et histologique des lésions</i>	45
C. <i>Théories sur la physiopathologie de l'ostéochondrose</i>	48
a. Défaillance des canaux cartilagineux	49
b. Altérations du métabolisme des chondrocytes : fragilisation de la matrice extra-cellulaire et perturbations dans les voies de signalisations cellulaires.....	53
c. Traumatismes et contraintes biomécaniques	55
D. <i>Une maladie multifactorielle</i>	55
a. Vitesse de croissance	55
b. Nutrition	56
c. Logement et exercice	58
d. Maladies intercurrentes	59
E. <i>Évolution</i>	59
Deuxième partie : Données actuelles sur la génétique de l'ostéochondrose	63
1. Pertinence de la recherche en génétique de l'ostéochondrose chez le cheval et le porc	63
A. <i>Des espèces sujettes à l'ostéochondrose</i>	63
B. <i>Recrutement des animaux pour la réalisation d'études génétiques</i>	63
C. <i>Des espèces au génome séquencé</i>	63
2. Étude de l'héritabilité de l'ostéochondrose chez le cheval et le porc.....	65
A. <i>Héritabilité et corrélation génétique chez le cheval</i>	65

a.	Notes sur les différents modèles de calculs de l'héritabilité	65
b.	Héritabilités par race.....	65
c.	Héritabilités par articulation	66
d.	Corrélation génétique	69
B.	<i>Héritabilité et corrélation génétique chez le porc</i>	71
a.	Héritabilité générale	71
b.	Héritabilité par articulation.....	72
c.	Corrélation génétique	73
C.	<i>Conséquences pour la sélection et la recherche</i>	76
3.	Analyses de liaison et d'association	77
A.	<i>Principe des analyses de liaison et d'association</i>	77
B.	<i>Outils pour les études de liaison et d'association</i>	78
a.	QTL.....	78
b.	Les différents marqueurs génétiques	78
C.	<i>Résultats chez le cheval</i>	78
a.	Présentation des études.....	78
b.	Résultats sur ECA2	79
c.	Résultats sur ECA4	81
d.	Résultats sur ECA5	82
e.	Résultats sur ECA16	85
f.	Résultats sur ECA18	86
g.	Résultats sur les autres chromosomes	87
D.	<i>Résultats chez le porc</i>	90
E.	<i>Comparaisons entre le cheval, le porc et l'homme</i>	92
4.	Genome Wide Association Studies.....	94
A.	<i>Principe</i>	94
B.	<i>Synthèse des résultats des GWAS chez le cheval</i>	94
a.	Présentation des études.....	94
b.	Résultats sur ECA2	95
c.	Résultats sur ECA3	96
d.	Résultats sur ECA4	98
e.	Résultats sur ECA5	99
f.	Résultats sur ECA10	100
g.	Résultats sur ECA12 et 14	100
h.	Résultats sur ECA16	101
i.	Résultats sur ECA18	103
j.	Résultats sur ECA20	103
k.	Résultats sur ECA27 et 28	104
l.	Résultats sur les autres chromosomes	105
C.	<i>Synthèse des résultats des GWAS chez le porc</i>	111
a.	Présentation des études.....	111
b.	Résultats.....	111
D.	<i>Étude du polymorphisme de quelques gènes candidats</i>	115
5.	Étude de l'expression différentielle du transcriptome entre des animaux atteints d'ostéochondrose et des animaux sains	116
A.	<i>Méthodes d'analyses des différentes études et leurs limites</i>	116
B.	<i>Étude différentielle au sein du cartilage</i>	117
a.	La voie Indian Hedgehog	117
b.	La voie Wnt.....	119
c.	Facteurs de croissance	121
d.	Marqueurs de l'apoptose	121
e.	ARNm impliqués dans l'hypertrophie des chondrocytes	122
f.	Autres ARNm.....	122
6.	Étude différentielle du protéome entre des animaux atteints d'ostéochondrose et des animaux sains.....	124
A.	<i>Méthodes d'analyses des différentes études et leurs limites</i>	124

B. Études globales des protéomes du cartilage et de l'os sous-chondral.....	125
a. Protéome du cartilage	125
b. Protéome de l'os sous-chondral	130
C. Retour sur les principales protéines impliquées	132
a. Chondrogenèse, prolifération et différenciation cellulaire	133
b. Stabilité de la matrice extracellulaire	133
c. Protéines de l'os sous-chondral	136
d. La voie Indian Hedgehog	137
e. La voie Wnt.....	138
f. Apoptose	138
g. Protéines des organites.....	139
h. Production d'énergie	140
i. Autres	140
7. Biomarqueurs actuels et potentiels pour la détection de l'ostéochondrose	143
A. Étude des miARN	143
B. Étude des leucocytes	143
C. Étude du liquide synovial.....	145
D. Étude du sérum et du plasma.....	146
Conclusion.....	149
Liste des références bibliographiques.....	151
Annexe 1 : Synthèse des différents gènes candidats à l'ostéochondrose chez le cheval et le porc mis en avant par des analyses d'association et de liaison	163
Annexe 2 : Synthèse des différents gènes candidats à l'ostéochondrose identifiés par comparaison des génomes humain, équin et porcin	165
Annexe 3 : Synthèse des différents gènes candidats à l'ostéochondrose identifiés à la suite de GWAS.....	167
Annexe 4 : Synthèse des modifications significatives du transcriptome identifiées dans le cartilage d'animaux atteints d'ostéochondrose par rapport à du cartilage d'animaux sains	173
Annexe 5 : Synthèse des modifications significatives du protéome identifiées dans le cartilage d'animaux atteints d'ostéochondrose par rapport à du cartilage d'animaux sains	177
Annexe 6 : Synthèses des miARNs présentant une expression différente significative dans le cartilage entre des chevaux sains et des chevaux atteints d'ostéochondrose selon Desjardin et al. (2014c)	185
Annexe 7 : Synthèses des miARNs présentant une expression différente significative dans l'os sous-chondral entre des chevaux sains et des chevaux atteints d'ostéochondrose selon Desjardin et al. (2014c).....	187
Annexe 8 : Synthèses des ARNm présentant une expression différente significative dans les leucocytes des chevaux atteints d'ostéochondrose par rapport aux chevaux sains	189
Annexe 9 : Synthèses des protéines présentant une expression différente significative dans le liquide synovial chevaux atteints d'ostéochondrose par rapport aux chevaux sains	193
Annexe 10 : Synthèses des protéines présentant une expression différente significative dans le sérum ou le plasma d'animaux atteints d'ostéochondrose par rapport à des animaux sains.....	195

Liste des figures

Figure 1 : Radiographie de face d'un grasset de cheval présentant un kyste sous-chondral dans la partie médiale du condyle fémoral, présentée par Wright et Minshall (2005)	24
Figure 2 : Radiographie caudo-latérale d'un grasset de cheval présentant des lésions d'ostéochondrose disséquante au niveau de la lèvre latérale de la trochlée fémorale, présentée par van Weeren (2006).....	25
Figure 3 : Localisation des principales articulations susceptibles de présenter des lésions d'ostéochondrose chez le cheval (Dessin initial de Barone, 1986)	26
Figure 4 : Localisation des principales articulations susceptibles de présenter des lésions d'ostéochondrose chez le porc (Dessin initial de Barone, 1986)	29
Figure 5 : Schéma de l'extrémité d'un os long selon (Jeffcott, 1991).....	42
Figure 6 : Schéma du processus d'ossification endochondrale d'un os long de mammifère selon van Weeren (2006).....	43
Figure 7 : Schéma d'une coupe transversale de complexe articulo-épiphysaire selon Ytrehus et al. (2007)	44
Figure 8 : Grasset d'un poulain de 5 mois présentant un fragment au niveau de la lèvre latérale de la trochlée fémorale (osteocondrosis dissecans), une lésion de la patella en regard et un épaissement de la membrane synoviale (Laverty et Girard, 2013)	46
Figure 9 : Coupes du condyle fémoral médial d'un cheval présentant une rétention de cartilage nécrotique dans l'os sous-chondral (osteocondrosis manifesta), réalisées par Olstad <i>et al.</i> (2011)	46
Figure 10 : Coupe histologique de la partie médiale d'un condyle fémoral de porc contenant une lésion d'osteocondrosis latens (Ytrehus <i>et al.</i> , 2007).....	47
Figure 11 : Coupe histologique de la partie médiale d'un condyle fémoral de porc contenant une lésion d'osteocondrosis manifesta (Ytrehus <i>et al.</i> , 2007).....	47
Figure 12 : Coupe histologique de la partie distale d'un ulna de porc contenant une lésion d'ostéochondrose du cartilage de croissance métaphysaire (Ytrehus <i>et al.</i> , 2007).....	48
Figure 13 : Schéma représentant la pathogénie de l'ostéochondrose du complexe articulo-épiphysaire selon Ytrehus <i>et al.</i> (2007).....	50
Figure 14 : Schéma représentant la différence entre la formation d'un kyste et la formation d'un pseudo-kyste réalisé par Olstad <i>et al.</i> (2015) – AECC = cartilage du complexe articulo-épiphysaire, B os, vl vaisseau lymphatique, MGP plaque de croissance métaphysaire	51
Figure 15 : Schéma représentant deux hypothèses de mises en place de lésions ostéochondrales du cartilage de croissance métaphysaire selon Ytrehus <i>et al.</i> (2007) - e épiphyse, p plaque de croissance métaphysaire, m métaphyse	52

Figure 16 : Schéma récapitulatif des différentes hypothèses sur l'étiologie de l'ostéochondrose (inspiré de schémas de Jeffcott, 1991 et Ytrehus <i>et al.</i> , 2007)	61
Figure 17 : Ensemble des gènes candidats à l'ostéochondrose identifiés par les études du génome, organisés en fonction de leurs rôles hypothétiques dans le développement de la maladie	114
Figure 18 : Schématisation de la voie Indian Hedgehog décrite par Semevolos <i>et al.</i> (2002) et Riddick <i>et al.</i> (2012)	118
Figure 19 : Schématisation de la voie Wnt décrite par Yasuhara <i>et al.</i> (2010)	120
Figure 20 : Schématisation des voies extrinsèques et intrinsèques de l'apoptose décrite par Semevolos <i>et al.</i> (2018)	122
Figure 21 : Synthèse des différentes voies identifiées par l'étude du transcriptome et du protéome et leur rôle putatif dans la pathogénie de l'ostéochondrose	142

Liste des tableaux

Tableau 1 : Classification des lésions d'AOAJ (Denoix <i>et al.</i> , 2013b)	27
Tableau 2 : Prévalences générales calculées dans différentes études au cours de ces quinze dernières années chez le cheval.....	31
Tableau 3 : Prévalences de l'ostéochondrose du boulet calculées dans différentes études au cours de ces quinze dernières années chez le cheval.....	33
Tableau 4 : Prévalences de l'ostéochondrose du carpe calculées dans différentes études au cours de ces quinze dernières années chez le cheval.....	34
Tableau 5 : Prévalences de l'ostéochondrose du jarret calculées dans différentes études au cours de ces quinze dernières années chez le cheval.....	35
Tableau 6 : Prévalences de l'ostéochondrose du grasset calculées dans différentes études au cours de ces quinze dernières années chez le cheval.....	36
Tableau 7 : Prévalences de l'ostéochondrose par os affecté chez trois races de porc déterminées par Luther <i>et al.</i> (2007).....	38
Tableau 8 : Prévalences de l'ostéochondrose par sites lésionnels calculées par Jørgensen <i>et al.</i> (1995) sur 278 Landrace Danois.....	38
Tableau 9 : Prévalences de l'ostéochondrose par sites lésionnels calculées par Aasmundstad <i>et al.</i> (2013) sur 1449 Landrace	39
Tableau 10 : Héritabilités calculées pour l'ostéochondrose dans différentes études au cours de ces quinze dernières années chez le cheval	66
Tableau 11 : Héritabilités calculées pour le boulet dans différentes études au cours de ces quinze dernières années chez le cheval (données issues en partie de Naccache <i>et al.</i> , 2018)	67
Tableau 12 : Héritabilités calculées pour le jarret dans différentes études au cours de ces quinze dernières années chez le cheval (données issues en partie de Naccache <i>et al.</i> , 2018)	68
Tableau 13 : Héritabilités calculées pour le grasset dans différentes études au cours de ces dix dernières années chez le cheval (données issues en partie de Naccache <i>et al.</i> , 2018)	68
Tableau 14 : Corrélations génétiques sans transformation entre différentes lésions d'ostéochondrose et leurs Standard Error calculées par Hilla et Distl (2013).....	70
Tableau 15 : Corrélations génétiques sans transformation entre la présence de lésions d'ostéochondrose sur les membres antérieurs et sur les membres postérieurs et leurs Standard Error calculées par Hilla et Distl (2013).....	70
Tableau 16 : Corrélations génétiques sans transformation entre la présence de lésions POF et DOF antérieures ou postérieures et la présence de lésions d'OC ou d'OCD sur les membres antérieurs et postérieurs et leurs Standard Error calculées par Hilla et Distl (2013).....	71

Tableau 17 : Héritabilités par articulation calculées par Aasmundstad <i>et al.</i> (2013) et Storskrubb <i>et al.</i> (2010) chez le porc.....	73
Tableau 18 : Corrélations génétiques (et leur Standard Errors) entre la somme des scores d'ostéochondrose et les sites lésionnels chez le Landrace selon Aasmundstad <i>et al.</i> (2013).....	74
Tableau 19 : Corrélations génétiques (et leurs standard error) entre le pourcentage de viande sur la carcasse et les score d'ostéochondrose sur les humérus et les fémurs chez des Yorkshire Finlandais et des Landrace Finlandais calculés par Storskrubb <i>et al.</i> (2010).....	75
Tableau 20 : Corrélations génétiques (et leurs standard error) entre la vitesse de croissance et la somme des scores lésionnels d'ostéochondrose chez le Landrace d'après l'étude d'Aasmundstad <i>et al.</i> (2013).....	76
Tableau 21 : Positions des QTLs de ECA2 significatifs à l'échelle du chromosome et à l'échelle du génome pour selon l'étude de Dierks <i>et al.</i> (2007).....	80
Tableau 22 : Positions des QTLs de ECA4 significatifs à l'échelle du chromosome et à l'échelle du génome selon les études de Dierks <i>et al.</i> (2007) et Wittwer <i>et al.</i> (2007b).....	81
Tableau 23 : Positions des QTLs de ECA5 significatifs à l'échelle du chromosome et à l'échelle du génome selon les études de Dierks <i>et al.</i> (2007) et de Wittwer <i>et al.</i> (2007b).....	82
Tableau 24 : Gènes exprimés dans le cartilage équin et localisés dans le QTL situé entre 76,69 et 92,77 Mb sur ECA 5 d'après Lampe <i>et al.</i> (2009a).....	84
Tableau 25 : Positions des QTLs de ECA16 significatifs à l'échelle du chromosome et à l'échelle du génome selon les études de Dierks <i>et al.</i> (2007) et de Wittwer <i>et al.</i> (2007b).....	85
Tableau 26 : Positions des QTLs de ECA18 significatifs à l'échelle du chromosome et à l'échelle du génome selon l'étude de Wittwer <i>et al.</i> (2007b).....	86
Tableau 27 : Positions des QTLs de ECA1, 3, 8,12, 13 et 15 significatifs à l'échelle du chromosome et à l'échelle du génome selon les études de Dierks <i>et al.</i> (2007) et de Wittwer <i>et al.</i> (2007b).....	88
Tableau 28 : Positions des QTLs de ECA17, 19, 22, 23, 25, 26, 27, 28 et 31 significatifs à l'échelle du chromosome et à l'échelle du génome selon les études de Dierks <i>et al.</i> (2007) et de Wittwer <i>et al.</i> (2007b).....	89
Tableau 29 : Liste des QTLs avec leurs positions, leurs échelles de significativité et les traits concernés mis en évidences par Christensen <i>et al.</i> (2010)	91
Tableau 30 : Liste des QTLs, de leurs positions, des marqueurs et des traits étudiés associés identifiés par Laenoi <i>et al.</i> (2011).....	92
Tableau 31 : Présentation des différentes études ayant eu recours à une GWAS chez le cheval .	95
Tableau 32 : QTLs identifiés sur le chromosome ECA2, leurs positions, leur seuil de significativité et les traits concernés selon Komm (2010), Lampe (2010), Teyssède <i>et al.</i> (2011) et Lewczuk <i>et al.</i> (2018).....	96

Tableau 33 : QTLs identifiés sur le chromosome ECA3, leurs positions, leur seuil de significativité et les traits concernés selon Komm (2010), Lampe (2010), Lykkjen <i>et al.</i> (2010), Teyssèdre <i>et al.</i> (2011), Corbin <i>et al.</i> (2011) et Drabbe <i>et al.</i> (2022)	97
Tableau 34 : QTLs identifiés sur le chromosome ECA4, leurs positions, leur seuil de significativité et les traits concernés selon Komm (2010), Lampe (2010), Teyssèdre <i>et al.</i> (2011) et Corbin <i>et al.</i> (2011).....	98
Tableau 35 : QTLs identifiés sur le chromosome ECA5, leurs positions, leur seuil de significativité et les traits concernés selon Komm (2010) et Lykkjen <i>et al.</i> (2010).....	99
Tableau 36 : QTLs identifiés sur le chromosome ECA14, leurs positions, leur seuil de significativité et les traits concernés selon Lampe (2010), Teyssèdre <i>et al.</i> , 2011 et McCoy <i>et al.</i> (2016)	101
Tableau 37 : QTLs identifiés sur le chromosome ECA16, leurs positions, leur seuil de significativité et les traits concernés selon Komm (2010), Lampe (2010) et Teyssèdre <i>et al.</i> (2011)	102
Tableau 38 : QTLs identifiés sur le chromosome ECA18, leurs positions, leur seuil de significativité et les traits concernés selon Lykkjen <i>et al.</i> (2010), Lampe (2010), Lewczuk <i>et al.</i> (2018) et Drabbe <i>et al.</i> (2022).....	103
Tableau 39 : QTLs identifiés sur les chromosomes ECA27 et ECA28, leurs positions, leur seuil de significativité et les traits concernés selon Lykkjen <i>et al.</i> (2010) et Teyssèdre <i>et al.</i> , 2011	104
Tableau 40 : QTLs identifiés sur ECA3, leurs positions, leur seuil de significativité et les traits concernés selon Lykkjen <i>et al.</i> (2010), Lampe (2010) Teyssèdre <i>et al.</i> (2011) et Lewczuk <i>et al.</i> (2018).....	105
Tableau 41 : QTLs identifiés sur ECA6, 7, 8 et 11, leurs positions, leur seuil de significativité et les traits concernés selon Lampe (2010), Komm (2010), Teyssèdre <i>et al.</i> (2011) et Lewczuk <i>et al.</i> (2018).....	106
Tableau 42 : QTLs identifiés sur ECA13, leurs positions, leur seuil de significativité et les traits concernés selon Lampe (2010) et Teyssèdre <i>et al.</i> (2011).....	107
Tableau 43 : QTLs identifiés sur ECA3, leurs positions, leur seuil de significativité et les traits concernés selon Komm (2010), Teyssèdre <i>et al.</i> (2011) et Lewczuk <i>et al.</i> (2018)	108
Tableau 44 : QTLs identifiés sur ECA22, 24, 25 et 26, leurs positions, leur seuil de significativité et les traits concernés selon Lampe (2010), Komm (2010) et Teyssèdre <i>et al.</i> (2011)	109
Tableau 45 : QTLs identifiés sur ECA29, 30 et X, leurs positions, leur seuil de significativité et les traits concernés selon Lampe (2010), Komm (2010) et Lewczuk <i>et al.</i> (2018).....	110
Tableau 46 : Présentation des différentes études ayant eu recours à un GWAS chez le porc	111
Tableau 47 : QTLs identifiés sur les chromosomes SSC3, 5, 6, 8, 10 et 13, leurs positions et les traits concernés selon Rangkasenee <i>et al.</i> (2013a), van Son <i>et al.</i> (2018) et Grindflek <i>et al.</i> (2014)	112
Tableau 48 : QTLs identifiés sur les chromosomes SSC14 et SSC18, leurs positions, leur seuil de significativité et les traits concernés selon Rangkasenee <i>et al.</i> (2013a).....	112

Tableau 49 : Protéines exprimées différenciellement entre le cartilage sain et le cartilage atteint d'ostéochondrose (Chiaradia <i>et al.</i> , 2019)	126
Tableau 50 : Protéines exprimées différenciellement entre le cartilage sain et le cartilage atteint d'ostéochondrose (Chiaradia <i>et al.</i> , 2020)	127
Tableau 51 : Protéines dont l'expression était diminuée entre le cartilage sain et le cartilage atteint d'ostéochondrose dans l'étude de Desjardin <i>et al.</i> (2014a)	128
Tableau 52 : Protéines dont l'expression était augmentée entre le cartilage sain et le cartilage atteint d'ostéochondrose dans l'étude de Desjardin <i>et al.</i> (2014a)	129
Tableau 53 : Protéines dont l'expression était modifiée entre le cartilage sain et le cartilage atteint d'ostéochondrose dans l'étude de Desjardin <i>et al.</i> (2014b) en fonction des traités étudiés	130
Tableau 54 : Protéines dont l'expression était modifiée entre l'os sous chondral sain et l'os sous-chondral atteint d'ostéochondrose dans l'étude de Desjardin <i>et al.</i> (2014a).....	131
Tableau 55 : Protéines dont l'expression était diminuée entre l'os sous-chondral sain et le cartilage sous chondral atteint d'ostéochondrose dans l'étude de Desjardin <i>et al.</i> (2014b).....	132

Liste des abréviations

ACT: A-Actin

ACTA1: Actin, Alpha 1, skeletal muscle

ACTG1: Actin Cytoplasmic 1

ACVR1: Activin A Receptor, type I

ACVR1C: Activin A Receptor, type IC

ADN : Acide Désoxyribonucléique

ADNc : Acide Désoxyribonucléique complémentaire

AF: Afamin

AK4: Adenylate Kinase 4

ApoB: Apolipoprotein B

ApoB3G: Apolipoprotein B mRNA editing enzyme catalytic polypeptide-like 3G

ANXA1: Annexin A1

ANXA2: Annexin A2

AOAH: Acyloxyacyl Hydrolase

AOAJ : Affections Ostéoarticulaires Juvéniles

ARCN1: Archain 1

ARGHAP26: Rho GTPase Activating Protein

ARN : Acide Ribonucléique

ATP5C1: ATP synthase, H⁺ transporting, mitochondrial F1 complex, gamma polypeptide 1

ATP5B: ATP synthase subunit beta

ATP6V0D2: vacuolar H⁺ ATPase subunit V₀ d₂

Axin 1: Axin inhibition protein 1

AZGP1: Alpha-2-Glycoprotein 1, Zinc-Binding

BAG-1: Bcl-2 associated athanogene-1

Bcl-2: Bcell lymphoma 2

BMP: Bone Morphogenetic Proteins

BRAF: v-raf murine sarcoma viral oncogene homolog B1

B4GALT6: β -1,4-Galactosyltransferase 6

CA1: Carbonic Anhydrase 1

CADPS: Calcium Dependent Secretion Activator

CALCR: Calcitonin Receptor

CART1: Cartilage Homoprotein 1

CB: Complement factor B

CCNG1: Cyclin G1

CCT3: Chaperonin Containing TCP1, subunit 3

CHI3L2: Chitinase 3-like 2

CKB: Creatine Kinase Brain

CLCA4: Chloride channel, Calcium Activated, family member 4

CLU: Clusterin

CMYA3: Cardiomyopathy Associated 3

COL1A2: Collagen, type I, Alpha 2

COL2A1: Collagen, type II, Alpha 1

COL3A1: Collagen, type III, Alpha 1

COL5A2: Collagen, type V, Alpha 2

COL6A1: Collagen, type VI, Alpha 1

COL7A1: Collagen, type VII, Alpha 1

COL8A2: Collagen, type VIII, Alpha 2

COL9A2: Collagen, type IX, Alpha 2

COL10A1: Collagen, type XI, Alpha 1

COL11A1: Collagen, type XI, Alpha 1

COL11A2: Collagen, type XI, Alpha 2

COL24A1: Collagen Type XXIV Alpha 1 Chain

COL28A1: Collagen type XXVIII, Alpha 1

CP: Ceruloplasmin

CPVL: Carboxypeptidase Vitellogenic Like

CRABP2: Cellular Retinoic Acid-Binding Protein
CSPG5: Chondroitin Sulphate Proteoglycan 5
CTGF: Connective Tissue Growth Factor
CTSK: Cathepsin K
CUL5: Cullin-5
CYB5A: Cytochrome b5 type A
CYP1B1: Cytochrome P450 1B1
C1QTNF5: C1q and Tumor Necrosis Factor related protein 5
C4A: Complement component C4A)
DCN: Decorin
Dkk1: Dickkopf-1
DOD: Developmental Orthopaedic Diseases
DOF : Dorsal Osteochondral Fragment
DSC1 : Desmocollin 1
ECA: Equus Caballus Autosoma
ECHS1: Enoyl-CoA Hydratase
EDN1: Preproendothelin 1
EEF1D: Eukaryotic translation Elongation Factor 1 delta
ENO1: Enolase 1
ERp44: Endoplasmic reticulum resident protein 44
EST: Expressed Sequence Tags
ETFA: Electron Transfer Flavoprotein, Alpha polypeptide
EVC: EvC Ciliary Complex Subunit 1
EVC2: EvC Ciliary Complex Subunit 2
EXTL1: Exostoses-Like 1
FBXO25: F-box protein 25
FCN3: Ficolin 3
FG: Fibrinogen chain
FGF: Fibroblast Growth Factor

FGFR3: Fibroblast growth factor receptor 3

FKBP10: FK506 binding protein

FOLR1: Folate Receptor alpha

FOLR2: Folate Receptor beta

FRZB: Frizzled Related Protein

GABRA6: Gamma-Aminobutyric Acid type A Receptor

GALNT13: UDP-N-acetyl-alpha-D-galactosamine: polypeptide N-acetyl-galactosaminyl-transferase 13

GHR: Growth Hormone Receptor

GSK3B: Glycogen Synthase Kinase 3 β

GWA: Genome Wide Association

HADHB: Trifunctional enzyme subunit beta

HALPN1: Hyaluronan and Proteoglycan Link protein 1

HECW1: HECT, C2 and WW domain containing E3 ubiquitin protein ligase 1

HEBP2: Heme Binding Protein 2

HEXA: Beta-hexosaminidase subunit alpha

HEXB: Beta-hexosaminidase subunit beta

HMOX1: Heme Oxygenase 1

HP: Haptoglobin

HTRA1: Serine protease HTRA1

HYAL1: Hyaluronidase 1

HYAL2: Hyaluronidase 2

HYAL3: Hyaluronidase 3

IBSP: Integrin-Binding Sialoprotein

IFIH1: Interferon-Induced Helicase C domain-containing protein 1

IGF1: Insulin-like Growth Factor-1

IGSF10: Immunoglobulin Superfamily member 10

IHH: Indian Hedgehog

IRM : Imagerie par Résonance Magnétique

ITGAV : Integrin α V

JAKMIP1: Janus Kinase and Microtubule Interacting Protein 1

JOCC: Juvenile Osteo-articular Conditions

JUP: Junction plakoglobin

KRT8: Keratin 8

LAMB1: Laminin 1

LCORL: Ligand dependent nuclear receptor Corepressor-Like gene

LEF: Lymphoid Enhancer Factor

LEPRE1: Leucine Proline-Enriched proteoglycan 1

LGALS3: Lectin Galactoside-binding Soluble 3

L-LDH: L-lactate dehydrogenase

LOC100073151: Protein-coding gene similar to serum/glucocorticoid regulated kinase

LRP4: Low density lipoprotein Receptor-related Protein 4

LRP5/6: Low Density lipoprotein Receptor-related Protein 5/6

LUM: Lumican

MATN: Matrilin 1

MAT2B: Methionine Adenosyltransferase

MCTP1: Multiple C2 and Transmembrane domain

MECR: Mitochondrial trans-2-Enoyl-CoA Reductase

MGAT4A: Mannosyl-Glycol-protein Acetylglucosaminyltransferase

MHCI: MHC class I, α Chain

MHCIIa: similar to MHC class I, α Chain

MMP: Matrix Metalloproteinase

NCDN: Neurochondrine

NMRAL1: NmrA-like family domain containing 1

NR4A2: Nuclear Receptor subfamily 4, group A, member 2

OAT: Ornithine aminotransferase

OAS3: 2050-Oligo Adenylate Synthetase 3

OC : Ostéochondrose

OCD : *Osteochondrosis dissecans*

PCOLCE2 : Procollagen C-Endopeptidase enhancer 2

PDGF: Platelet Derived Growth Factor

PLOD2: Procollagen-Lysine, 2-Oxoglutarate 5-Dioxygenase 2

POF: Palmar or Plantar Osteochondral Fragment

PSMB3: Proteasome subunit beta type 3

Ptc: Patched

PTH-rP: Parathyroid Hormone related Peptide

PTHR1: Parathyroid Hormone Receptor 1

PTH2R: Parathyroid hormone 2 Receptor

PTPRE: Protein Tyrosine Phosphatase Receptor E

PRDX5: Peroxiredoxin 5

PRKCG: Protein Kinase C, Gamma

PYGL: Phosphorylase, Glycogen, Liver

P1T1 ou POU1F1: Pituitary Specific Transcription Factor 1

QTL : Quantitative Trait Locus

qPCR: quantitative Polymerase Chain Reaction

RAR γ : Retinoic Acid Receptor γ

RBP1: Retinol Binding Protein 1

RPS27L: Ribosomal Protein S27-Like

RTN3: Reticulon 3

RT-PCR: Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction

SA: Serum Albumin

SC-PEP: retinoid inducible serine carboxypeptidase

SECTM1: Secreted and Transmembrane protein 1 precursor

Sfrp: Secreted frizzled related proteins

SGK1: Serum/Glucocorticoid Regulated Kinase 1

SHFM1: Split Hand/Foot Malformation type I

SLDC35D1: Solute carrier family 35

Smo: Smoothened

SNIP1: Smad Nuclear Interacting Protein 1

SNP: Single Nucleotide Polymorphism

SOD2: Superoxide dismutase

SPARC: Secreted Protein, Acidic, Cysteine-Rich

SPP1: osteopontin

SPRY4: Sprouty homolog 4

SRI: Sorcin

SSC: Sus Scrofa Chromosome

STR: Short Tandem Repeat

SUCLG1: Succinyl-CoA ligase subunit alpha

S100A13: S100 calcium binding protein A13

S100A4: S100 calcium binding protein A4

TAC1: Tachykinin precursor 1

TBC1: TBC1 domain family, member 22A

TBC1D9: TBC1 domain family, member 9

TBX3: T-box transcription factors 3

TBX5: T-box transcription factors 5

TCF: T Cell Factor

TIE1: Tyrosine kinase with Immunoglobulin-like and EGF-like domains 1

TGFβ1: Transforming Growth Factor beta 1

THSD7A: Thrombospondin, type I, Domain containing 7A

TMEM43: Transmembrane protein 43

TMSB4: Thymosin β4

TPI1: Triosephosphate isomerase

TXNDC3: Thioredoxin Domain Containing 3

VCP: Valosin-containing protein

VDAC2: Voltage-dependent anion-selective channel protein 2

VDBP: Vitamin D Binding Protein

VEGFB: Vascular Endothelial Growth Factor B

VIM: Vimentin

WASH1: WAS protein family homologue 1

Wif1: Wnt inhibitor factor-1

WWTR1: WW domain containing Transcription Regulator 1

XBP1s: spliced X-box binding protein 1 isoform

XIRP2: Xin Actin Binding Repeat Containing 2

YWHAQ: 14-3-3 protein theta

Introduction

L'ostéochondrose est définie comme un défaut d'ossification endochondrale du cartilage de croissance. Cette maladie, étudiée depuis une cinquantaine d'année maintenant, est rencontrée chez l'homme mais aussi chez certains animaux comme le cheval, le porc ou le chien. Sa forme animale se rapproche de l'humaine sous de nombreux aspects, présentation clinique, sites lésionnels de prédilection, aspect à l'imagerie ou encore aspect histologique. En cela, l'étude de cette maladie chez l'animal offre des perspectives de recherches qui seraient difficilement réalisables chez l'homme, afin de mieux appréhender l'étiologie, la pathogénie, le traitement et la prévention de cette maladie (McCoy *et al.*, 2013 ; van Weeren, 2018).

Chez le porc et le cheval en particulier, l'ostéochondrose est une maladie qui, en raison de sa forte prévalence, a des conséquences non négligeables sur le bien-être, la santé et par conséquent la productivité ou la capacité sportive des animaux. Elle a également un impact économique qu'il est nécessaire de prendre en considération, notamment en recherchant des moyens de prévenir son apparition comme la mise en place de programmes de sélection des reproducteurs. Cependant, l'étiopathogénie de l'ostéochondrose est complexe, alliant à la fois des facteurs extérieurs comme la gestion de l'alimentation, du logement ou de l'exercice et une prédisposition génétique. Il convient donc de prendre en compte l'ensemble de ces facteurs pour tenter de diminuer son incidence (van Weeren, 2018).

Malgré l'origine polygénique de l'ostéochondrose, la recherche en génétique semble être une source d'informations précieuses pour la compréhension et la gestion de cette maladie. La recherche de gènes impliqués vise à explorer les différents mécanismes à l'œuvre derrière l'étiologie et la pathogénie de l'ostéochondrose. De même, l'étude du transcriptome et du protéome apporte de nouvelles options non invasives, que ce soit pour le diagnostic ou le suivi de l'évolution des lésions. Elle pourrait également fournir des critères permettant une sélection plus avisée et raisonnée des reproducteurs.

L'objectif de cette thèse est de réaliser un état des lieux des connaissances actuelles sur la génétique de l'ostéochondrose chez le porc et le cheval et d'explorer l'apport de ces connaissances pour la compréhension de la maladie.

Cette thèse s'articulera en deux parties : nous nous appliquerons dans un premier temps à décrire la présentation clinique de l'ostéochondrose chez le porc et le cheval ainsi que les hypothèses sur sa pathogénie, puis nous tâcherons de synthétiser les recherches menées sur l'héritabilité, le génome, le transcriptome et le protéome de ces espèces ainsi que sur les potentiels futurs biomarqueurs de la maladie.

Première partie : Généralités sur l'ostéochondrose

1. Terminologie

A. Évolution de la nomenclature

D'après Bates *et al.* (2014) et Olstad *et al.* (2015), le premier à avoir décrit des lésions d'ostéochondrose fut König en 1887 chez l'homme. Il désignait alors sous le terme « ostéochondrite disséquante » (en anglais « osteochondritis dissecans ») la présence de fragments libres dans les articulations de jeunes individus, sans l'intervention d'un quelconque traumatisme ou d'arthrite préalable. Cette dénomination, qui fait référence à un phénomène inflammatoire, fut finalement délaissée en faveur du terme « ostéochondrose disséquante » (en anglais « osteochondrosis dissecans »), ce remplacement étant justifié par le fait que l'inflammation ne fait pas partie des lésions primaires de cette maladie (Olstad *et al.*, 2015). Il a par la suite été conclu que l'ostéochondrose disséquante était en réalité l'aboutissement d'un processus pathologique dénommé « ostéochondrose » (en anglais « osteochondrosis ») que l'on retrouve chez différentes espèces comme l'homme, le cheval, le porc, la dinde ou encore le chien (Ytrehus *et al.*, 2007 ; Castle, 2012 ; Olstad *et al.*, 2015) qui ont en commun une cinétique de croissance rapide (Jeffcott et Henson, 1998).

A noter que, d'après Olstad *et al.* (2015), le terme « ostéochondrite disséquante » est toujours utilisé dans certaines circonstances. Par exemple chez le cheval, il est utilisé pour décrire une ostéochondrose disséquante associée à une synovite. On peut aussi le retrouver chez l'homme, pour décrire des conditions pouvant affecter aussi bien l'adulte que le jeune (mais seule la forme juvénile est comparable à celle des formes animales de l'ostéochondrose).

B. Terminologie des différents stades

Selon plusieurs auteurs (Jeffcott, 1991 ; Jeffcott, 1996 ; Wright et Minshall, 2005 ; van Weeren, 2006 ; Ytrehus *et al.*, 2007 ; Olstad *et al.*, 2015), l'ostéochondrose se définit par une perturbation focale du processus d'ossification endochondrale, c'est-à-dire du processus par lequel le cartilage de croissance est au fur et à mesure remplacé par de l'os. Cette maladie évolue selon plusieurs stades avec une nomenclature spécifique associée à chacun d'eux.

Le terme « ostéochondrose latente ou *osteochondrosis latens* » désigne le stade le plus précoce de l'ostéochondrose. Selon Ytrehus *et al.* (2004) et Olstad *et al.* (2015), une aire de nécrose chondrocytaire située à une profondeur intermédiaire du cartilage de croissance peut alors être observée. C'est un stade qui n'est pas détectable par des examens de routine et qui peut aussi être retrouvé sous le nom de dyschondroplasie (Jeffcott, 1996 ; Denoix *et al.*, 2013).

« L'ostéochondrose manifeste ou *osteochondrosis manifesta* » est une forme intermédiaire caractérisée par l'avancée du front d'ossification jusqu'à l'aire de nécrose précédemment décrite,

créant un défaut d'ossification (Ytrehus *et al.*, 2004b; Olstad *et al.*, 2015). Elle peut être détectée par radiographie (Denoix *et al.*, 2013).

Enfin, le terme « ostéochondrose disséquante ou *osteochondrosis dissecans* » désigne le stade le plus avancé de la maladie, qui se définit par la présence d'un ou de plusieurs fragments ostéochondraux libres dans l'articulation ou d'un volet cartilagineux (Ytrehus *et al.*, 2004b ; Olstad *et al.*, 2015 ; Semevolos, 2017). La présence de ces fragments et de lésions articulaires peut par la suite mener à un développement précoce d'ostéoarthrite (Bates *et al.*, 2014).

C. Particularités terminologiques en fonction des espèces

Chez le cheval, l'ostéochondrose fait partie d'une grande famille d'affections dénommée en anglais « Developmental Orthopaedic Diseases » (DOD) par McIlwraith en 1986 (Denoix *et al.*, 2013b). D'après Denoix *et al.* (1997, 2013b), ce terme regroupe des affections très diverses liées à la croissance du cheval, autant ostéo-articulaire (comme l'ostéochondrose) que musculo-squelettiques (déformations des membres par exemple) ou neurologiques. Un terme plus spécifique des anomalies du développement de l'épiphyse et de la métaphyse a été proposé : on parle d'Affections Ostéo-Articulaires Juvéniles ou AOAJ (Juvenile Osteoarticular Conditions ou JOCC en anglais) (Denoix *et al.* 2013b). Les AOAJ regroupent ainsi uniquement des anomalies du développement des articulations immatures et des plaques de croissance retrouvées chez le cheval. Selon ces mêmes auteurs, l'ostéochondrose est l'affection la plus fréquente parmi les AOAJ.

Chez le porc, on retrouve souvent l'expression « syndrome de faiblesses des membres » (ou « leg weakness syndrome » en anglais). Selon Pointillart et Gueguen (1978), ce terme fait référence à des troubles de la locomotion qui peuvent être dus à de multiples causes (musculaires, tendineuses, nerveuses, ligamentaires...). Même si plusieurs auteurs rapportent que la majorité des cas sévères de faiblesse des membres observés seraient dus à l'ostéochondrose (Pointillart et Gueguen, 1978 ; Nakano *et al.*, 1987 ; Jørgensen *et al.*, 1995 ; Aasmundstad *et al.*, 2013), il est important de retenir que le syndrome de faiblesses des membres et l'ostéochondrose ne sont pas complètement synonymes.

L'ostéochondrose est une maladie étudiée depuis plusieurs décennies ; ce terme correspond à différentes autres terminologies et peut se dissimuler sous des syndromes ou des appellations plus larges dont il est important de connaître les significations exactes. Dans la suite de cette thèse, nous ferons en sorte de bien différencier l'ostéochondrose au sens large des différents stades de cette maladie pouvant être rencontrés.

2. Présentation clinique de l'ostéochondrose chez le cheval et le porc

A. Ostéochondrose chez le cheval

a. Signes cliniques et diagnostic

Selon Jeffcott (1996), van Weeren (2006) et Castle (2012), la manifestation la plus fréquente de l'ostéochondrose chez le cheval est une distension synoviale d'une ou de plusieurs articulations,

généralement sur le jarret, le boulet ou le grasset. Ces gonflements sont retrouvés classiquement sur des chevaux âgés d'un an (entre 5 et 7 mois pour Wittwer *et al.*, 2007b), mais peuvent parfois être présents chez des poulains plus jeunes ou encore ne se développer que lors de l'utilisation sportive de l'animal (van Weeren, 2006). Selon cet auteur, l'âge d'apparition dépend de la race étudiée, avec une apparition en moyenne plus précoce chez les Trotteurs et les Pur-sang que chez les chevaux de selle, étant donné qu'ils commencent l'entraînement plus jeunes. Ces déformations molles peuvent ou non être associées à une boiterie, en fonction de la sévérité de l'affection mais ces lésions peuvent aussi être silencieuses (Jeffcott, 1996 ; van Weeren, 2006 ; Castle, 2012 ; Peat et Kawcak, 2015). Jeffcott (1996) précise que les boiteries sévères sont des manifestations rares de cette maladie chez le cheval. Selon Peat et Kawcak (2015), lors d'*osteocondrosis dissecans*, les boiteries sont plus souvent observées lors de lésions de l'épaule et du grasset alors que des distensions seules se retrouvent surtout sur les lésions du boulet et du jarret. Wright et Minshall (2005) signalent aussi que 50% des chevaux avec des lésions bilatérales présentent une clinique asymétrique avec des lésions asymptomatiques d'un côté. De même, ils précisent que des cas peu sévères peuvent ne pas entraîner de modifications de leurs performances. Jeffcott (1996) et Wright et Minshall (2005) décrivent également l'apparition de postures anormales, d'une activité réduite avec une augmentation du temps couché et une réticence à se lever. Selon eux, la locomotion peut aussi être altérée sans forcément être accompagnée d'une boiterie : une réduction de la phase de propulsion ou une raideur peuvent alors être observées.

Le diagnostic repose essentiellement sur l'imagerie, et notamment la radiographie (figures 1 et 2). D'après Peat et Kawcak (2015), la réalisation systématique des bilans radiographiques avant les ventes de yearlings permet le diagnostic de nombreuses lésions silencieuses. Sont en particulier recherchés un aplatissement des surfaces articulaires, des fragments osseux libres dans l'articulation ou encore des changements de densité de l'os sous-chondral (van Weeren, 2006 ; Peat et Kawcak, 2015). L'auteur insiste sur le fait que la radiographie est une technique très sensible sur des lésions avancées mais qui ne peut pas toujours détecter les stades les plus précoces de la maladie. En effet, Jeffcott (1996) rappelle que seul l'os sous-chondral peut être évalué à la radiographie. Une lésion uniquement cartilagineuse ne peut donc pas être détectée.

Dans deux études, Hoey *et al.* (2022a) et Hoey *et al.* (2022b) se sont intéressés à l'utilisation de l'échographie pour le diagnostic de l'ostéochondrose. En effet, Hoey *et al.* (2022a) rappellent que l'utilisation de la radiographie ne permet pas d'évaluer l'état du cartilage articulaire et qu'elle impose une exposition non négligeable aux radiations, que ce soit pour le cheval ou les manipulateurs, d'où un intérêt pour le développement de l'utilisation de l'échographie. Martel *et al.* (2018) considèrent que l'échographie permet une meilleure évaluation de la topographie des lésions, de leurs dimensions et de leur profondeur en particulier. Hoey *et al.* (2022b) ont ainsi évalué la qualité de l'évaluation échographique des lésions d'ostéochondrose en utilisant six études précédentes, qui comparaient l'examen échographique à l'examen arthroscopique, voire à l'autopsie. Les auteurs rapportent alors des sensibilités comprises entre 33 et 100 % et des spécificités comprises entre 56 et 100 %. Ils expliquent ces résultats très variés par des protocoles très différents, un nombre faible d'études remplissant leurs critères d'inclusion, et par le manque de répétabilité de l'examen échographique qui dépend à la fois des chevaux, de l'expérience des manipulateurs et de l'appareil utilisé. Les auteurs rappellent aussi que l'échographie est ici comparée à une méthode de diagnostic elle-même imparfaite : en effet, l'arthroscopie ne permet d'évaluer que la partie la plus superficielle du cartilage et peut donc amener à considérer des faux positifs à l'échographie sur des lésions existant réellement. Dans la suite de cette étude, Hoey *et*

al. (2022a) proposent un protocole échographique pour le dépistage de l'ostéochondrose au niveau des sites lésionnels les plus fréquents des carpes, des grassets, des jarrets et des boulets, leur objectif étant d'obtenir un protocole standardisé et réalisable par des praticiens en moins d'une heure. Les auteurs considèrent comme anormal la présence de dépressions au niveau des marges de l'os sous-chondral et des indentations semi-circulaires dans le cartilage (qui sont aussi rapportées par Martel *et al.*, 2018) ou l'interface avec l'os sous-chondral. Ils estiment que leur protocole est réalisable facilement par des praticiens d'expérience variée, à l'exception de l'imagerie du jarret qu'ils considèrent comme plus compliquée à obtenir. Les auteurs soulèvent cependant l'aspect peu répétable des images en fonction des chevaux et des manipulateurs, ce qui pourrait constituer un frein à sa standardisation.

Une évaluation plus précise des lésions peut être réalisée grâce à l'Imagerie par Résonance Magnétique ou IRM (van Weeren, 2006). Selon l'auteur, cet examen permet une meilleure évaluation du cartilage et donc une meilleure détection des lésions précoces, mais son usage est limité par des aspects techniques comme le manque de disponibilité et de praticité de l'examen.

Wright et Minshall (2005) et Peat et Kawcak (2015) rapportent que le prélèvement de synovie peut témoigner d'une inflammation et permettre d'exclure une arthrite septique mais ne permet pas à lui seul de poser un diagnostic. Il peut éventuellement présenter une xanthochromie en cas d'hémorragie suite au détachement d'un fragment. Toujours selon Wright et Minshall (2005), la scintigraphie n'apporte pas beaucoup plus d'informations, la plupart des lésions ostéochondrales étant silencieuses. Finalement, l'arthroscopie est l'examen qui semble permettre de récolter le plus d'informations sur la partie superficielle du cartilage.

Van Weeren (2006) souligne un des défis majeurs de cette maladie : si le diagnostic est assez simple à obtenir avec l'imagerie sur des lésions avancées, la significativité clinique et l'évolution des lésions sont difficiles à prédire et variables en fonction des chevaux. De plus, selon van Weeren (2018), les capacités de réparation des lésions posent aussi des problèmes pour l'identification des animaux atteints ou non par la maladie, et donc directement pour la sélection génétique.

Figure 1 : Radiographie de face d'un grasset de cheval présentant un kyste sous-chondral dans la partie médiale du condyle fémoral, présentée par Wright et Minshall (2005)



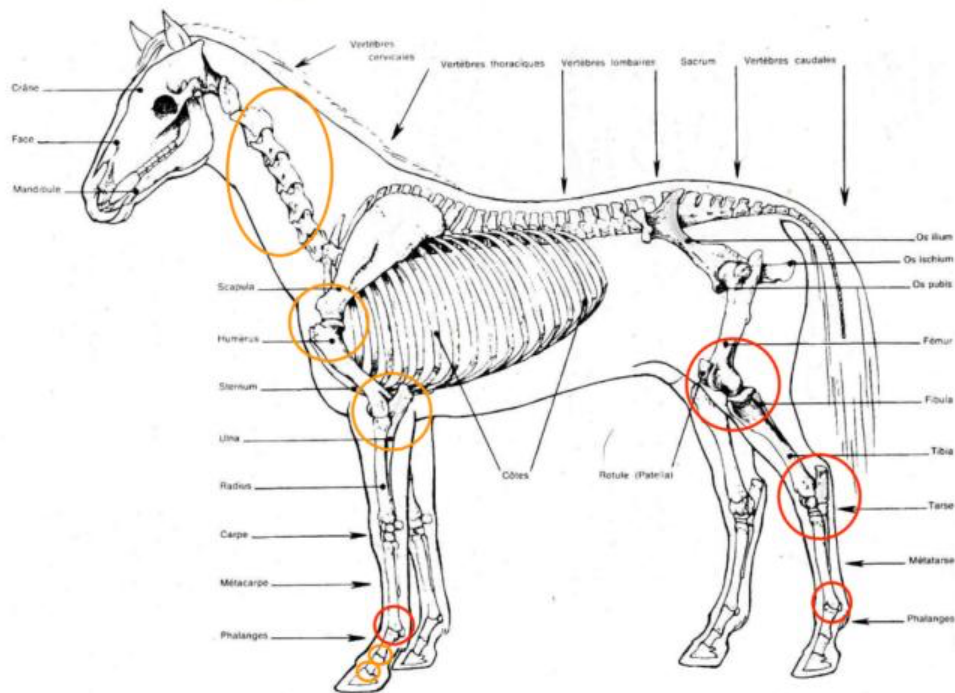
Figure 2 : Radiographie caudo-latérale d'un grasset de cheval présentant des lésions d'ostéochondrose disséquante au niveau de la lèvre latérale de la trochlée fémorale, présentée par van Weeren (2006)



b. Articulations atteintes

Wright et Minshall (2005) ont répertorié les différentes articulations pouvant être atteintes par l'ostéochondrose chez le cheval (présentées sur la figure 3, avec les plus fréquemment atteintes entourées en rouge et les autres en orange) ainsi que les sites de prédilection pour le développement de lésions. Selon eux, les atteintes du jarret sont les plus fréquentes : les lésions se situent alors surtout sur la partie dorsale du relief intermédiaire de la cochlée tibiale, sur la malléole médiale du tibia et sur la lèvre latérale de la trochlée talienne (aussi mentionnés par Wittwer, 2006 et Lykkjen *et al.*, 2011). Viennent ensuite les lésions du grasset, au niveau des deux lèvres de la trochlée fémorale, de la rotule et de la partie médiale du condyle fémoral. Pour l'articulation métacarpo-phalangienne, les auteurs citent comme emplacements lésionnels la partie dorsale du relief sagittal et les condyles du métacarpien III ainsi que la partie dorsale de la phalange proximale. Pour l'articulation métatarso-phalangienne, les sites lésionnels sont identiques, avec en plus la partie plantaire de la phalange proximale. Dans les articulations moins fréquemment atteintes, on retrouve toujours selon Wright et Minshall (2005) l'articulation interphalangienne distale, notamment au niveau du processus extensorius. L'ostéochondrose peut aussi atteindre l'épaule, au niveau de la cavité glénoïdale de la scapula et de la tête de l'humérus. Enfin, il est possible de retrouver, plus rarement, des lésions sur la partie distale de la phalange proximale et sur la partie médiale du radius. Castle (2012), Bergmann *et al.* (2020) et Metzger et Distl (2020) rapportent de plus l'existence de lésions sur les vertèbres cervicales, notamment de C2 à C6 et sur les premières vertèbres thoraciques. Les prévalences des lésions par articulations seront évoquées dans une partie suivante.

Figure 3 : Localisation des principales articulations susceptibles de présenter des lésions d'ostéochondrose chez le cheval (Dessin initial de Barone, 1986)



c. Lésions d'ostéochondrose

Denoix *et al.* (2013b) ont cherché à créer une classification exhaustive des lésions rencontrées dans les AOAJ chez le cheval en fonction des contraintes biomécaniques qui les provoquent, présentée dans le tableau 1. Cette classification permet aussi de définir ce qui est considéré comme une lésion d'ostéochondrose et ce qui ne l'est pas. D'après les auteurs, la fragmentation ostéochondrale de la surface articulaire ou péri-articulaire, la formation de kystes dans l'os sous-chondral et dans les cas les plus sévères le collapsus de la surface articulaire sont des lésions pouvant être rattachées à l'ostéochondrose. En revanche, la fragmentation par avulsion ligamentaire et la physite, n'étant pas dues directement à une perturbation de l'ossification endochondrale, ne sont pas considérées comme des lésions d'ostéochondrose.

Tableau 1 : Classification des lésions d'AOAJ (Denoix *et al.*, 2013b)

Lésion	Type de contrainte	Site	Nature	Exemple
Fragmentation ostéocondrale de la surface articulaire	Compression ou cisaillement	Zones pointues ou anguleuses (crêtes)	Fragmentation ostéocondrale ou lésion de l'os sous-chondral	Lèvre latérale de la trochlée fémorale
Fragmentation ostéocondrale péri-articulaire	Compression ou cisaillement	Marges péri-articulaires pointues	Fragmentation ostéocondrale ou lésion de l'os sous-chondral	Marge dorsale du relief intermédiaire de la cochlée tibiale
Lésions kystiques juvéniles de l'os sous-chondral	Compression ou cisaillement	Surfaces articulaires convexes localement très chargées	Lésion de l'os sous-chondral	Condyle fémoral médial, condyle métacarpien
Fragmentation ostéocondrale résultant d'une avulsion ligamentaire	Tension	Sites d'attaches des ligaments à l'épiphyse	Fragmentation ostéocondrale due à une fracture	Processus palmaire de la phalange proximale
Collapsus partiel ou total	Pression	Os cuboïdes (tarses, carpe)	Collapsus ostéocondral	Articulation interphalangienne proximale des postérieurs
Physite	Pression	Cartilage de croissance	Collapsus ostéocondral	/

B. Ostéocondrose chez le porc

a. Signes cliniques

L'ostéocondrose chez le porc se manifeste essentiellement par des boiteries, cette maladie faisant partie du syndrome de faiblesse des membres. Les premiers changements dans le cartilage apparaissent en général vers deux mois d'âge mais certains porcs en présentent dès deux semaines d'âge. Les signes de boiterie apparaissent en général plus tardivement, entre 4 et 18 mois d'âge (Ytrehus *et al.*, 2007). Pointillart et Gueguen (1978) rapportent que selon les auteurs, le poids atteint par les porcs au moment de l'apparition des premiers symptômes semble compris entre 30 et 50 kg ou 60 et 90kg. Outre la boiterie, il est possible d'observer des modifications d'aplombs tels que des arêtes, des flexions articulaires ou encore des positions panardes ou cagneuses, et les manifestations sont plus marquées sur les membres postérieurs. Toujours selon ces auteurs, la maladie peut aussi se manifester par une raideur, une difficulté à se

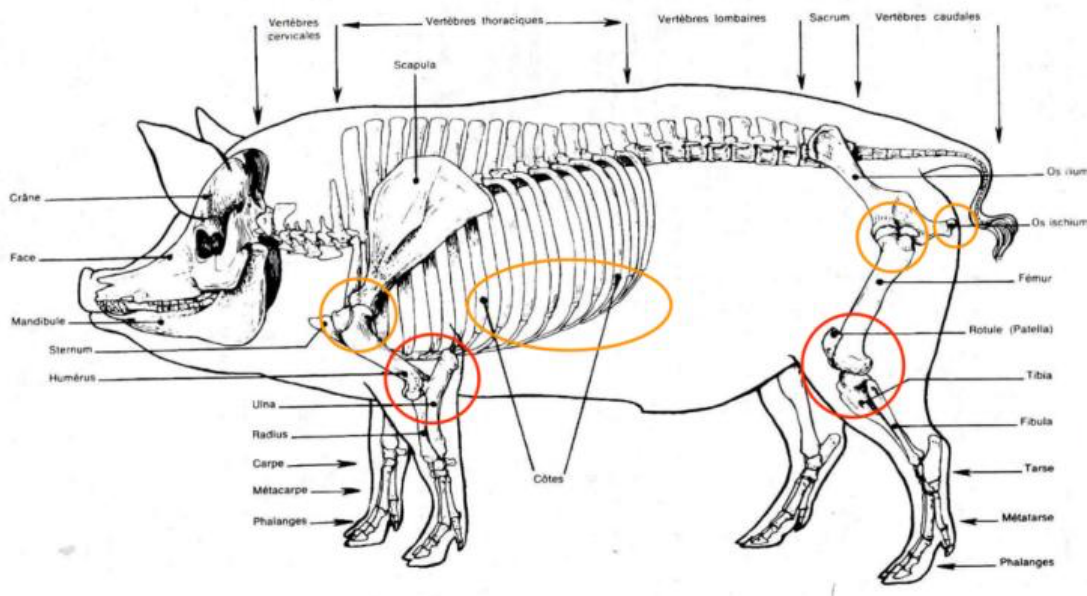
maintenir debout, des mouvements de balancier ou une position en chien assis. Il est important de souligner que ces symptômes peuvent être la traduction d'autres affections que l'ostéochondrose.

Parmi les différentes méthodes pour diagnostiquer l'ostéochondrose, on retrouve des méthodes non invasives comme un système de notation visuelle de la conformation et de la démarche des animaux, l'utilisation d'un matelas sous pression pour évaluer les appuis lors du déplacement ou encore la radiographie (voire même le scanner dans des études comme celles de Aasmundstad *et al.*, 2013). La radiographie semble la plus fiable pour ce qui est des lésions avancées (les deux autres méthodes manquant de sensibilité) après le gold standard qui reste l'histologie (Bertholle *et al.*, 2016). Aasmundstad *et al.* (2013) rapportent que dans ce dernier cas, les lésions sont évaluées sur le cartilage directement ou en effectuant des sections dans l'os sous-chondral (sont alors recherchées des irrégularités de l'interface avec le cartilage). Concernant l'efficacité du scanner, les mêmes auteurs ont comparé des images scanners avec un examen histologique de 19 fémurs de porcs pour en évaluer la sensibilité. Le scanner a permis de mettre en évidence 98 % des lésions médiales et 100 % des lésions latérales identifiées par l'histologie, ce qui en fait pour les auteurs un examen très fiable pour la détection des lésions d'ostéochondrose. En 2023, Armstrong *et al.* ont mené une étude pour déterminer l'efficacité de l'IRM pour la détection des stades *osteochondrosis latens* et *manifesta* sur des cadavres de porcs. Les auteurs ont identifié la totalité des lésions présentes dans leurs pièces anatomiques, validées par la suite par un examen histologique, démontrant l'intérêt de cette technique pour la détection des stades précoces. Armstrong *et al.* (2023) soulignent qu'il s'agit de la première méthode capable de diagnostiquer de l'*osteochondrosis latens* de manière non invasive. D'autres études seront nécessaires pour étudier la sensibilité et la spécificité de cette méthode *in vivo*.

b. Articulations atteintes

Chez le porc, les principales lésions d'ostéochondroses (entourées en rouge sur la figure 4) sont retrouvées au niveau du coude (relief sagittal du condyle huméral, incisure trochléaire de l'ulna, partie distale de l'ulna), du grasset (partie médiale du condyle fémoral) et moins fréquemment (entourées en orange sur la figure 4) au niveau de l'épaule, de la hanche, de la tubérosité ischiatique et des jonctions ostéochondrales costales (Ytrehus *et al.*, 2007). Les animaux présentent souvent des lésions sur plusieurs sites et particulièrement de manière bilatérale sur les mêmes articulations (Ytrehus *et al.*, 2007). Cantaloube (2016) rapporte que les lésions sont plus souvent retrouvées sur les parties médiales, du fait d'un report de poids plus important sur ce côté.

Figure 4 : Localisation des principales articulations susceptibles de présenter des lésions d'ostéochondrose chez le porc (Dessin initial de Barone, 1986)



L'ostéochondrose, aussi bien chez le porc que chez le cheval, se manifeste essentiellement par des troubles locomoteurs et des modifications de l'aspect des articulations. Elle peut toucher de multiples articulations, essentiellement des membres plutôt que de l'axe vertébral, et affecte préférentiellement certains sites, qui subissent des contraintes particulières. Plusieurs méthodes de diagnostic co-existent dans les deux espèces, dominées par les techniques d'imagerie, même si le gold standard reste l'examen histologique.

3. Prévalence de l'ostéochondrose chez le cheval et le porc

Dans toute cette partie, les prévalences étudiées sont celles de lésions d'ostéochondrose au sens large, regroupant donc les lésions d'*osteocondrosis latens*, *manifesta* et *dissecans*.

A. Prévalence en filière équine

a. Prévalence générale

Bourebaba *et al.* (2019) estiment qu'entre 20 000 et 25 000 poulains seraient affectés par l'ostéochondrose disséquante chaque année dans la partie Nord-Ouest de l'Europe. Devant ces nombres élevés qui ne concernent que le stade le plus avancé de la maladie, il semble utile de s'intéresser à sa prévalence chez le cheval afin d'en évaluer l'impact sur la filière équine. Cette prévalence peut varier fortement en fonction des différents critères qui sont considérés. Conformément aux études effectuées ces quinze dernières années qui sont rassemblées dans le tableau 2, il est possible de retrouver des prévalences générales (c'est-à-dire la présence d'ostéochondrose quelle que soit l'articulation affectée) allant de 13 % pour Jönsson *et al.* (2011) à 70 % pour Van Grevenhof *et al.* (2009). Il est important de noter que les auteurs de cette dernière étude estiment que leurs critères de diagnostic étaient plus sévères que dans les autres études et que leur prévalence était donc probablement plus élevée. Les trois études suivantes avec les

prévalences les plus élevées obtiennent un pourcentage respectif de 61,7, 50,7 % et 53,3% (Wittwer *et al.*, 2007 ; Lykkjen *et al.*, 2011 ; Ramos *et al.*, 2022) mais avec des effectifs beaucoup plus faibles. De plus, l'étude de Denoix *et al.* (2013a) qui montre des prévalences entre 39 et 48 % a été réalisée sur un effectif relativement faible et ne prend pas uniquement en compte les lésions d'ostéochondrose (lésions de physites et d'avulsion ligamentaire incluses) ce qui peut amener à une surestimation de la prévalence. Il semble donc raisonnable de considérer que la plupart des auteurs ayant effectué des études sur de larges effectifs retrouvent des prévalences situées entre 10 et 37 % toutes races confondues.

Un des éléments importants à prendre en considération est d'abord la race étudiée. La sélection des chevaux pour une allure ou une discipline précise a engendré des différences dans l'expression et la fréquence de cette maladie. Ainsi selon van Weeren (2018) dans des races non intensivement sélectionnées pour la course ou le sport, comme certaines races de poneys, la prévalence de l'ostéochondrose reste très basse. De même, dans une étude réalisée chez quatre-vingt chevaux sauvages (Valentino *et al.*, 1999), la prévalence générale observée était de 6,25%, un chiffre bien inférieur aux prévalences retrouvées aujourd'hui dans des races subissant une pression de sélection intense comme des Trotteurs ou des Pur-sang par exemple. Selon Bourebaba *et al.* (2019), cette affection peut aussi être retrouvée chez les Arabes et les Quarter Horse, qui semblent plus sujets aux lésions kystiques en partie médiale des articulations soumises à de fortes charges. En comparant ces études, il paraît difficile de classer les races par ordre de prévalence, mais les trotteurs semblent se dégager un peu plus des pur-sang et des chevaux de selle et présenter la prévalence la plus élevée. Il est aussi intéressant de souligner que les études de Boado et López-Sanromán (2016) et Ramos *et al.* (2022) montrent une prévalence assez élevée chez les chevaux ibériques, bien qu'elles soient réalisées sur des effectifs assez faibles elles aussi. Quelle que soit la race étudiée, ces douze études rapportent des pourcentages assez élevés et donc une forte présence de l'ostéochondrose dans leurs effectifs. Jeffcott (1996) rapportait déjà des prévalences entre 10 et 25 % toutes races confondues qu'il considérait comme un niveau inacceptable de présence de cette maladie dans la filière équine. Castle (2012) conclut que si des différences existent entre les races de chevaux, c'est que les gènes responsables de l'apparition de l'ostéochondrose sont en lien avec ceux influent la conformation du squelette de chaque race.

Tableau 2 : Prévalences générales calculées dans différentes études au cours de ces quinze dernières années chez le cheval

Étude	Année	Race	Diagnostic	Âge au diagnostic	Effectif	Prévalence générale
Ramos <i>et al.</i>	2022	Lusitanien	Radiographie	1 à 12 ans	302	53,3 %
Boorman <i>et al.</i>	2021	Trotteur	Arthroscopie	Du sevrage à 1 an	2711	14 %
Boado et López-Sanromán	2016	Pur-sang Espagnol	Radiographie	De 1 à 12 ans	309	48,8 %
Russell <i>et al.</i>	2016	Pur-sang Australien	Radiographie	Yearlings	1671	23 %
		Trotteur Français	Radiographie	De 4 à 7 mois	161	47,8 %
Denoix <i>et al.</i>	2013 (a)	Pur-sang	Radiographie	De 4 à 7 mois	133	47,2 %
		Selle Français	Radiographie	De 4 à 7 mois	98	39,2 %
Hilla et Distl	2013	Hanovrien	Radiographie	Moyenne de 3,9 ans	7396	34,3 %
Ricard <i>et al.</i>	2013	Trotteur Français	Radiographie	De 3 mois à 3 ans	2326	37 %
Castle	2012	Pur-sang Australien	Radiographie	Yearlings et moins de 1 an	1004 et 299	20,5 % et 29,4 %
Lykkjen <i>et al.</i>	2011	Trotteur Norvégien	Radiographie	Yearlings	363	50,7 %
Jönsson <i>et al.</i>	2011	Selle Suédois	Radiographie	Moyenne de 4,7 ans	3199	13 %
Van Grevenhof <i>et al.</i>	2009	Selle Allemand	Radiographie	Yearlings	811	70 %
Wittwer <i>et al.</i>	2007a	Trait Allemand du Sud	Radiographie	Moyenne de 14 mois	167	61,7 %

De manière générale, il est difficile de comparer les prévalences obtenues dans ces études, ces dernières étant réalisées selon des protocoles très différents. Par exemple, contrairement à beaucoup d'études, Boorman *et al.* (2021) ont choisi de réaliser leur diagnostic via des arthroscopies et explicitent que certains chevaux qui montraient des signes radiographiques (donc qui auraient été considérés comme atteints dans certaines études) mais pas de signes à l'arthroscopie ont été considérés comme non atteints d'ostéochondrose. Même en se limitant à la radiographie, le nombre de clichés, le choix des incidences, la prise en compte ou non de certaines modifications radiographiques en fonction des opérateurs, ainsi que le choix des articulations étudiées ou non peut faire varier la prévalence globale. L'âge des animaux au moment du diagnostic diffère aussi beaucoup au moment des études : allant de 3 mois à plus de 4 ans, ce qui peut impacter la prévalence avec des animaux trop jeunes qui n'ont pas encore de lésions suffisamment avancées pour être détectées à la radiographie ou encore des animaux trop vieux dont les lésions ont été réparées. Au-delà de l'âge, les conditions environnementales d'élevage varient d'une étude à l'autre et parfois même d'un cheval à l'autre et peuvent impacter l'apparition ou non de lésions. Enfin, les conditions d'échantillonnage jouent aussi un rôle primordial dans ce calcul, notamment ici, l'âge des chevaux au diagnostic et l'effectif de l'étude. De plus, Jönsson *et al.* (2011) ont montré que dans un environnement hospitalier, en considérant deux groupes de chevaux différents selon s'ils se présentaient à la clinique pour un bilan radiographique sans symptômes ou si au contraire ils en présentaient, la prévalence générale de l'ostéochondrose était différente (19,7 % pour les chevaux sans symptômes contre 11,4 % pour les chevaux présentant des symptômes). De nombreux éléments sur les conditions de réalisation des études peuvent donc influencer le calcul de la prévalence générale de l'ostéochondrose, qui, même si elle paraît élevée, doit donc être interprétée avec prudence. Ainsi, van Weeren et Jeffcott (2013) concluent que la prévalence dépendant principalement de l'âge, du nombre d'articulations examinées et des critères permettant de considérer une lésion comme reliée à l'ostéochondrose, seul un protocole standardisé permettrait de comparer les différentes études entre elles.

b. Prévalence par articulation

L'étude de la prévalence par articulation permet de s'affranchir de certains biais qui influent sur la prévalence générale et donc d'avoir une meilleure précision. Les tableaux 3, 4, 5 et 6 présentent les prévalences déterminées dans des articles datant de ces quinze dernières années pour les boulets, les carpes, les jarrets et les grassets. Les auteurs de plusieurs de ces études (Jönsson *et al.*, 2011 ; Hilla et Distl, 2013 ; Ricard *et al.*, 2013 ; Russell *et al.*, 2016) s'accordent à dire que les articulations les plus souvent atteintes sont les boulets (avec une prédominance des boulets postérieurs selon Hilla et Distl, 2013 et Ricard *et al.*, 2013), les jarrets et les grassets. On notera que l'étude de la prévalence par articulation permet bien d'avoir des résultats plus proches les uns des autres que l'étude de la prévalence à l'échelle du cheval entier. On retrouve des prévalences entre 8 et 53,9 % pour les boulets, entre 1,3 et 56,2 % pour les jarrets et entre 3,3 et 30,6 % pour les grassets. Les jarrets seraient donc l'articulation la plus fréquemment atteinte. Il est intéressant de noter que pour chaque articulation, les prévalences les plus élevées sont obtenues dans des études où l'effectif est de faible taille ; il est donc possible que ces calculs soient moins précis et que la prévalence soit surestimée.

Tableau 3 : Prévalences de l'ostéochondrose du boulet calculées dans différentes études au cours de ces quinze dernières années chez le cheval

Étude	Année	Race	Âge au diagnostic	Effectif	Prévalence
Ramos <i>et al.</i>	2022	Lusitanien	1 à 12 ans	302	31,8 % Antérieur 13,6 % Postérieur 18,2%
Boado et López-Sanromán	2016	Pur-sang espagnol	De 1 à 12 ans	309	12,3 %
Russell <i>et al.</i>	2016	Pur-sang Australien	Yearlings	1671	8 %
		Trotteur Français	De 4 à 7 mois	161	Antérieur 5,6 % Postérieur 27,9 %
Denoix <i>et al.</i>	2013 (a)	Pur-sang	De 4 à 7 mois	133	Antérieur 17,3 % Postérieur 20,3 %
		Selle Français	De 4 à 7 mois	98	Antérieur 32,7% Postérieur 39,3 %
Hilla et Distl	2013	Hanovrien	Moyenne de 3,9 ans	7396	Antérieur 9,1 % Postérieur 16,1 %
Ricard <i>et al.</i>	2013	Trotteur Français	De 3 mois à 3 ans	2326	Antérieur 6 % Postérieur 23 %
Corbin <i>et al.</i>	2011	Trotteur	Entre 9 et 12 mois	348	24,9 %
Teyssède <i>et al.</i>	2011	Trotteur Français	Moins de 4 ans	525	32 %
Jönsson <i>et al.</i>	2011	Selle Suédois	Moyenne de 4,7 ans	3199	8,5 %
Van Grevenhof <i>et al.</i>	2009	Selle Allemand	Yearlings	811	35 %
Wittwer <i>et al.</i>	2007a	Trait allemand du Sud	Moyenne de 14 mois	167	53,9 % Antérieurs : 40,7 % Postérieurs : 29,3 %

Tableau 4 : Prévalences de l'ostéochondrose du carpe calculées dans différentes études au cours de ces quinze dernières années chez le cheval

Étude	Année	Race	Âge au diagnostic	Effectif	Prévalence
		Trotteur Français	De 4 à 7 mois	161	15,5 %
Denoix <i>et al.</i>	2013 (a)	Pur-sang	De 4 à 7 mois	133	10,5 %
		Selle Français	De 4 à 7 mois	98	7,1 %
Ricard <i>et al.</i>	2013	Trotteur Français	De 3 mois à 3 ans	2326	6 %

Tableau 5 : Prévalences de l'ostéochondrose du jarret calculées dans différentes études au cours de ces quinze dernières années chez le cheval

Étude	Année	Race	Âge au diagnostic	Effectif	Prévalence
Ramos <i>et al.</i>	2022	Lusitanien	1 à 12 ans	302	39,7 %
Boado et López-Sanromán	2016	Pur-sang espagnol	De 1 à 12 ans	309	33,3 %
Russell <i>et al.</i>	2016	Pur-sang Australien	Yearlings	1671	6,1 %
Mccoy <i>et al.</i>	2016	Trotteur	Yearlings	182	28 %
		Trotteur Français	De 4 à 7 mois	161	18 %
Denoix <i>et al.</i>	2013 (a)	Pur-sang	De 4 à 7 mois	133	8,3 %
		Selle Français	De 4 à 7 mois	98	25,5 %
Hilla et Distl	2013	Hanovrien	Moyenne de 3,9 ans	7396	10,9 %
Ricard <i>et al.</i>	2013	Trotteur Français	De 3 mois à 3 ans	2326	15 %
Corbin <i>et al.</i>	2011	Pur-sang	Entre 9 et 12 mois	348	56,2 %
Teyssède <i>et al.</i>	2011	Trotteur Français	Moins de 4 ans	525	23 %
Jönsson <i>et al.</i>	2011	Selle Suédois	Moyenne de 4,7 ans	3199	6,2 %
Castle	2012	Pur-sang Australien	Yearlings et moins de 1 an	1044 et 299	7,2 et 1,3 %
Van Grevenhof <i>et al.</i>	2009	Selle Allemand	Yearlings	811	31 %
Wittwer <i>et al.</i>	2007	Trait allemand du Sud	Moyenne de 14 mois	167	40,1 %

Tableau 6 : Prévalences de l'ostéochondrose du grasset calculées dans différentes études au cours de ces quinze dernières années chez le cheval

Étude	Année	Race	Âge au diagnostic	Effectif	Prévalence
Ramos <i>et al.</i>	2022	Lusitanien	1 à 12 ans	302	3,3 %
Boado et López-Sanromán	2016	Pur-sang espagnol	De 1 à 12 ans	309	5,2 %
Russell <i>et al.</i>	2016	Pur-sang Australien	Yearlings	1671	9,9 %
		Trotteur Français	De 4 à 7 mois	161	9,9 %
Denoix <i>et al.</i>	2013 (a)	Pur-sang	De 4 à 7 mois	133	14,3 %
		Selle Français	De 4 à 7 mois	98	30,6 %
Hilla et Distl	2013	Hanovrien	Moyenne de 3,9 ans	7396	4,4 %
Ricard <i>et al.</i>	2013	Trotteur Français	De 3 mois à 3 ans	2326	6 %
Corbin <i>et al.</i>	2011	Pur-sang	Entre 9 et 12 mois	348	29,6 %
Teyssède <i>et al.</i>	2011	Trotteur Français	Moins de 4 ans	525	11 %
Jönsson <i>et al.</i>	2011	Selle Suédois	Moyenne de 4,7 ans	3199	8,5 %
Castle	2012	Pur-sang Australien	Yearlings et moins de 1 an	1044 et 299	8,7 % et 14,4 %
Van Grevenhof <i>et al.</i>	2009	Selle Allemand	Yearlings	811	39 %

Il peut être aussi intéressant de relever le fait que dans plusieurs études, les chevaux atteints d'ostéochondrose ont souvent plusieurs articulations touchées : pour Lykkjen *et al.* (2011), Boado et López-Sanromán (2016) et Boorman *et al.* (2021) respectivement 46 %, 65,1 % et 67 % des chevaux atteints d'ostéochondrose présentaient plus d'une lésion. Plusieurs auteurs se sont aussi intéressés au caractère bilatéral des lésions et rapportent un pourcentage de chevaux présentant des lésions des deux côtés parmi ceux atteints variant entre un tiers (Ricard *et al.*, 2013) et 57 % (Boorman *et al.*, 2021).

Boorman *et al.* (2021) a aussi mis en évidence une influence de l'allure de prédilection sur la prévalence des lésions d'ostéochondrose chez le Trotteur : selon leur étude, les trotteurs sont plus à même de développer des lésions que les ambleurs (OR = 1,4 et $p = 0,006$). En revanche, les ambleurs atteints de lésions possèderaient généralement plus de lésions que les trotteurs ($p = 0,07$).

B. Prévalence en filière porcine

a. Prévalence générale

Peu d'études s'intéressent à la prévalence générale de l'ostéochondrose chez le porc, on retrouve surtout des prévalences du syndrome faiblesse des membres, qui prend donc en compte d'autres affections et de plus, ne prend pas en compte les individus qui ne présentent pas une forme suffisamment avancée d'ostéochondrose pour présenter une boiterie. Quinn *et al.* (2013) se sont intéressés aux proportions de porcs présentant une boiterie à différents âges en Irlande et ont obtenus des valeurs comprises entre 28 et 48 % (respectivement pour les porcs de 18 semaines et les truies gestantes). Heinonen *et al.* (2013) rapportent des chiffres un peu plus bas, identifiés dans la littérature, entre 8,8 et 16,9 %. Ces chiffres élevés marquent bien la fréquence des boiteries en élevage porcin et donc l'importance de la recherche dans le domaine de la locomotion, pour pouvoir améliorer à la fois le rendement et le bien-être animal, mais ne reflètent pas l'impact de l'ostéochondrose en elle-même.

Lorsqu'elle est évaluée de manière stricte, la prévalence de l'ostéochondrose chez le porc apparait comme très élevée, et depuis plusieurs années. Crenshaw (2006) rapporte une estimation entre 80 et 100 % entre 1960 et 1970. Ce même auteur estime une diminution depuis jusqu'à un taux légèrement inférieur à 80 %, ce qui reste un chiffre très élevé malgré les efforts de sélection mis en place pour faire diminuer la fréquence de cette maladie. D'après Cantaloube (2016), comme pour les chevaux, il existerait des différences raciales et les porcs de race Duroc, Landrace et Large White seraient les plus atteints. Dans une étude où ils ne considéraient que les lésions histologiques sur l'humérus et le fémur (donc des résultats pouvant être sous-estimés), Storskrubb *et al.* (2010) ont obtenu des prévalences de 69 % sur 149 Yorkshire Finlandais et de 95% sur 124 Landrace Finlandais, ce qui semble corroborer une atteinte plus forte de cette deuxième race. Ytrehus *et al.* (2004b) obtiennent aussi une prévalence de 70 % sur 1680 porcs issus d'un croisement entre Landrace et Yorkshire. Aasmundstad *et al.* (2013) rapportent quand-à-eux une prévalence de 90 % dans une étude sur 1449 Landrace où les lésions étaient évaluées par scanner.

b. Prévalence par articulation

Comme chez le cheval, certaines articulations semblent plus fréquemment touchées par des lésions d'ostéochondrose que d'autres. Ainsi dans une étude de 2007, Luther *et al.* ont comparé la distribution des lésions d'ostéochondrose dans trois races différentes, présentée dans le tableau 7. Dans ces trois races, on retrouve des prévalences assez proches entre les os considérés, avec une légère prédominance des lésions sur le fémur et l'humérus.

Tableau 7 : Prévalences de l'ostéochondrose par os affecté chez trois races de porc déterminées par Luther *et al.* (2007)

Espèce	Large White (lignée paternelle)	Landrace Suisse	Large White (lignée maternelle)
Effectif	6201	1764	1546
Humérus	28,1 %	23,5 %	29,8 %
Radius et ulna	27,6 %	22,8 %	28,8 %
Fémur	28,1 %	23,5 %	29,8 %

Dans l'étude menée par Ytrehus *et al.* (2004b) sur 1680 porcs, on retrouve des prévalences élevées pour les lésions d'ostéochondrose manifeste sur l'humérus et sur le fémur avec notamment un grand nombre de lésions sur la trochée humérale (45,3 %) et sur le condyle médial du fémur (39,4 %), avec des prévalences un peu plus élevées que dans l'étude de Luther *et al.* (2007). Jørgensen *et al.*, (1995) ont aussi évalué la prévalence de l'ostéochondrose sur plusieurs sites lésionnels. Parmi les sites les plus atteints, on retrouve ici aussi des sites fréquemment lésés sur le fémur (condyle médial surtout) et l'humérus (condyle huméral médial). Cependant, les atteintes de l'épaule et du jarret ne sont pas non plus négligeables (tableau 8).

Tableau 8 : Prévalences de l'ostéochondrose par sites lésionnels calculées par Jørgensen *et al.* (1995) sur 278 Landrace Danois

Articulation	Site	Prévalence	Nombre d'animaux évalués
Épaule	Cavité glénoïdale	39 %	259
	Aplatissement de la tête humérale	2,7 %	
Coude	Condyle huméral médial	58,1 %	267
	Condyle huméral latéral	10,4 %	
	Processus anconé	35 %	
	Processus coronoïde	2,2 %	
Grasset	Condyle fémoral médial	89,9 %	278
	Condyle fémoral latéral	16,5 %	
Jarret	Tibia distal	38,1 %	278
	Lèvre médiale de la trochlée talienne	14,7 %	

Enfin dans l'étude de Aasmundstad *et al.* (2013), 1449 Landrace ont été évalués au scanner à la recherche de lésions d'ostéochondrose sur le fémur et l'humérus, que les auteurs ont gradé de 0 à 4. Les prévalences de lésions gradées à 1 ou plus par site lésionnel sont présentées

dans le tableau 9. Il est intéressant de relever que les prévalences sont toujours plus élevées sur les sites en médial par rapport à ceux situés en latéral, ce qui paraît cohérent avec le fait que les articulations subissent plus de charge médialement (Cantaloube, 2016). Les prévalences les plus hautes sont retrouvées sur les fémurs (dépassant les 60 % en médial et les 20 % en latéral) mais les parties médiales des humérus sont aussi assez souvent atteintes avec une prévalence de plus de 20 % à gauche et à droite.

Tableau 9 : Prévalences de l'ostéochondrose par sites lésionnels calculées par Aasmundstad *et al.* (2013) sur 1449 Landrace

Articulation	Site	Prévalence
Épaule	Humérus droit, médial	21,7 %
	Humérus droit, latéral	2,9 %
	Humérus gauche, médial	22,4 %
	Humérus gauche, latéral	2,4 %
Grasset	Fémur droit, médial	68,6 %
	Fémur droit, latéral	23,4 %
	Fémur gauche, médial	67,7 %
	Fémur gauche, latéral	26,5 %

Chez le porc comme chez le cheval, on retrouve des fluctuations importantes de prévalence entre les études qui peuvent être dues en particulier à des choix de protocoles expérimentaux différents (âge, effectif, méthode de diagnostic...). Malgré cela, il semble que ces prévalences soient élevées, en particulier chez le porc, pour lequel la prévalence générale dépasse souvent les 70 %. La filière équine, si elle est moins atteinte en comparaison, présente tout de même des prévalences entre 10 et 37 %. Pour ce qui est des prévalences par articulation ou par os, une majorité d'atteintes semble siéger sur le fémur et l'humérus chez le porc, et sur le jarret, le boulet et le grasset chez le cheval (par ordre décroissant de prévalence). L'ensemble de ces données démontre un ancrage important de la maladie au sein de ces deux filières, justifiant l'intérêt d'une sélection génétique pour en limiter l'incidence.

4. Impact de l'ostéochondrose sur les filières équine et porcine

A. Impact sur les performances sportives chez le cheval

Plusieurs études ont été menées dans le but de déterminer l'impact des lésions d'ostéochondroses (ou de manière plus large des lésions d'AOAJ) sur les performances et les carrières sportives des chevaux. Dans une première étude, Verwilghen *et al.*, (2012) se sont intéressés aux performances en saut d'obstacles de 215 étalons de selle en fonction de la présence ou non de lésions ostéochondrales à la radiographie. On parle dans cette étude de DOD, qui pour rappel est un

terme sous lequel sont réunis toutes les pathologies liées à la croissance et non pas uniquement les lésions d'ostéochondrose. Verwilghen *et al.* (2012) ont montré que sans considérer les articulations atteintes de manière individuelle, il n'y avait pas de différences de performances entre les chevaux montrant des signes de DOD et ceux n'en montrant pas. Cependant, en considérant les articulations une par une, ils ont aussi montré qu'avec la présence de lésions d'ostéochondrose sur certains sites en particulier la partie dorsale du relief sagittal du métacarpien ou du métatarsien et la lèvre latérale de la trochlée fémorale, les chevaux présentaient des performances moins bonnes. En effet, ils obtenaient un score de performance ($p = 0,06$ pour les métacarpien/métatarsien et $p < 0,05$ pour la trochlée fémorale) et un nombre de performance ($p = 0,07$ pour les métacarpien/métatarsien et $p < 0,05$ pour la trochlée fémorale) moins bon. En conclusion, ils estiment que les carrières de ces chevaux de saut d'obstacle pourraient être limitées par la présence de lésions d'ostéochondrose, du moins sur les articulations fémoro-patellaires et métacarpo-phalangiennes ou métatarso-phalangiennes.

Dans une autre étude, Boorman *et al.* (2021) se sont eux penchés sur les performances de 2711 trotteurs et ambleurs en fonction de leur statut clinique concernant l'ostéochondrose. Ils ont montré qu'à long terme, par rapport à des chevaux sains, les chevaux atteints d'ostéochondrose participent à moins de courses (RR = -8,8 et $p = 0,002$), gagnent moins souvent (RR = -1 et $p = 0,03$) et finissent moins souvent dans les trois premiers (RR = -3,8 et $p < 0,0001$). Les chevaux atteints ont aussi une carrière plus courte de 0,32 ans ($p = 0,002$). En somme, les auteurs ont montré un impact négatif significatif de l'ostéochondrose sur les performances de ces chevaux de courses.

Enfin, Robert *et al.* (2013) ont étudié l'influence des AOAJ, et notamment des lésions visibles à la radiographie sur les performances de 328 pur-sang en course. Les auteurs ont pu montrer que les chevaux avec des lésions radiographiques sévères (de grade 3 ou 4 ; OR = 3,39 et $p < 0,05$) ou avec au moins deux lésions modérées (de grade 2, OR = 3,65 et $p < 0,01$) avaient moins de chance de commencer à concourir à deux ans que les autres chevaux. De même à trois ans, ces mêmes critères, soit le fait d'avoir des lésions sévères (OR = 3,19 et $p < 0,05$) et d'avoir au moins deux lésions modérées (OR = 2,33 et $p < 0,05$) entraînaient des chances réduites de classement.

Finalement, la présence de lésions ostéochondrales (dans l'étude de Robert *et al.*, 2013) ou plus particulièrement de lésions d'ostéochondrose (comme dans les deux autres études) montre quelle que soit la discipline exercée un impact négatif sur les performances et la durée de la carrière du cheval. Il semblerait que cette perte de chance soit plus ou moins marquée selon les articulations touchées (notamment augmentée sur le grasset et les boulet) et leur nombre (moins bonnes performances lorsque de multiples articulations sont touchées). Les études de Verwilghen *et al.* (2012) et de Robert *et al.* (2013) sont à interpréter avec prudence concernant l'impact de l'ostéochondrose sur les performances étant donné qu'elles étudient respectivement les DOD et les AOAJ, et donc qu'un plus grand nombre de lésions est pris en compte ce qui peut mener à une surestimation de l'effet réel des lésions d'ostéochondrose uniquement.

B. Impact sur la productivité en filière porcine

Peu d'études se sont intéressées directement à l'impact des lésions d'ostéochondrose sur la rentabilité. En 2012, Jensen *et al.* ont cherché à quantifier l'impact économique des principales causes de boiteries, dont l'*osteochondrosis manifesta* et l'*osteochondrosis dissecans*. Pour ces deux stades, les auteurs rapportent une diminution médiane de 25 grammes par jour du gain

moyen quotidien (pour une norme fixée à 850 grammes par jour dans cette étude). En conséquence, pour l'*osteocondrosis manifesta* et pour l'*osteocondrosis dissecans* ils rapportent respectivement une perte de profit médiane de 259 et 214 Couronnes Danoises (soit 34 et 28 Euros). Ces pertes de profits figuraient parmi les plus élevées derrière celles engendrées par les fractures et les arthrites à *Erysipelothrix Rhusiopathiae*.

Plusieurs études ont investigué l'impact de lésions d'ostéochondrose sur la conformation, la posture et la démarche des porcs. D'après Etterlin *et al.* (2015), ces études ne concordent pas dans leurs résultats et si certaines montrent une association significative, d'autres en signalent l'absence, ne permettant pas une conclusion tranchée sur la question. En revanche, les boiteries chez l'adulte, ou syndrome de faiblesse des membres, admettent bien l'ostéochondrose comme une des causes les plus fréquentes (Nakano *et al.*, 1987). Certains auteurs se sont donc intéressés au seuil à partir duquel l'ostéochondrose se traduit cliniquement par l'apparition d'une boiterie : pour Jørgensen *et al.* (1995), il s'agit du passage au stade d'*osteocondrosis dissecans* et pour Etterlin *et al.* (2015), le paramètre à prendre en compte est le nombre de lésions plutôt que leur sévérité. L'apparition de boiterie, qui n'est pas systématique chez le porc présentant des lésions d'ostéochondrose, serait donc le signe soit d'une atteinte poly-articulaire, soit d'une forme avancée de cette maladie.

Plusieurs auteurs (Heinonen *et al.*, 2013 ; Quinn *et al.*, 2013) s'intéressent aussi aux conséquences des boiteries sur la productivité. Ils rapportent une augmentation du taux de réforme et une diminution de la longévité des truies liées aux boiteries : Quinn *et al.* (2013) précisent qu'en Irlande, la moitié des truies sont réformées avant leur troisième portée, soit avant de présenter un profit économique pour l'éleveur. Ces études rapportent aussi une augmentation des dépenses liées aux traitements mis en place et au remplacement des truies. La diminution de la longévité entraîne aussi une diminution de l'âge moyen du troupeau et donc une diminution de la taille des portées (qui augmente avec l'âge des truies). Heinonen *et al.* (2013) rapportent que les boiteries peuvent aussi prédisposer aux infections urinaires et de l'appareil génital liées à une augmentation des micro-organismes dans la région périnéale, les truies passant moins de temps debout. En tant que cause fréquente de boiterie, plus ou moins associée à d'autres causes et d'autres complications, l'ostéochondrose peut donc engendrer une perte économique non négligeable pour les éleveurs. Au-delà de l'aspect économique, Quinn *et al.* (2013) énoncent que les boiteries sont la troisième cause d'usage d'antibiotiques chez les porcs au sevrage et à l'engraissement, plaçant donc les affections locomotrices au centre d'inquiétudes sur l'antibiorésistance.

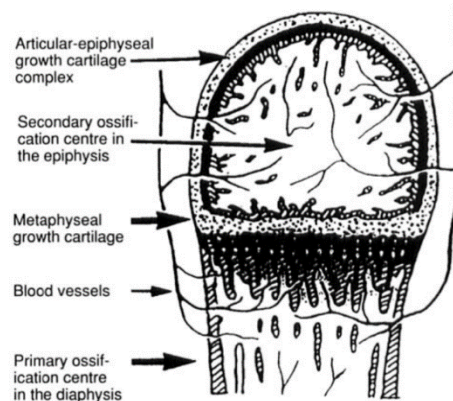
Différentes études ont ainsi montré que l'ostéochondrose présente des conséquences non négligeables sur les filières équine et porcine. Chez le cheval, les lésions articulaires altèrent la performance et le pronostic sportif des animaux, tout en représentant un frein non négligeable à leur vente. Chez le porc, la boiterie et la douleur qui lui sont associées entraînent une diminution de la croissance et donc une perte économique à l'abattage. Chez ces deux espèces, la recherche pour lutter contre cette maladie semble justifiée pour diminuer la perte économique associée, mais aussi pour améliorer la qualité de vie des animaux.

5. Physiopathologie

A. Développement normal du cartilage

Le cartilage épiphysaire ou cartilage de croissance est un cartilage hyalin, vascularisé, qui est situé notamment aux extrémités des os longs et assure leur croissance. Il est retrouvé dans deux régions de ces extrémités, présentées sur la figure 5 : dans le complexe articulo-épiphysaire et dans la plaque de croissance métaphysaire ou physe (Ekman et Carlson, 1998 ; Ytrehus *et al.*, 2007).

Figure 5 : Schéma de l'extrémité d'un os long selon (Jeffcott, 1991)



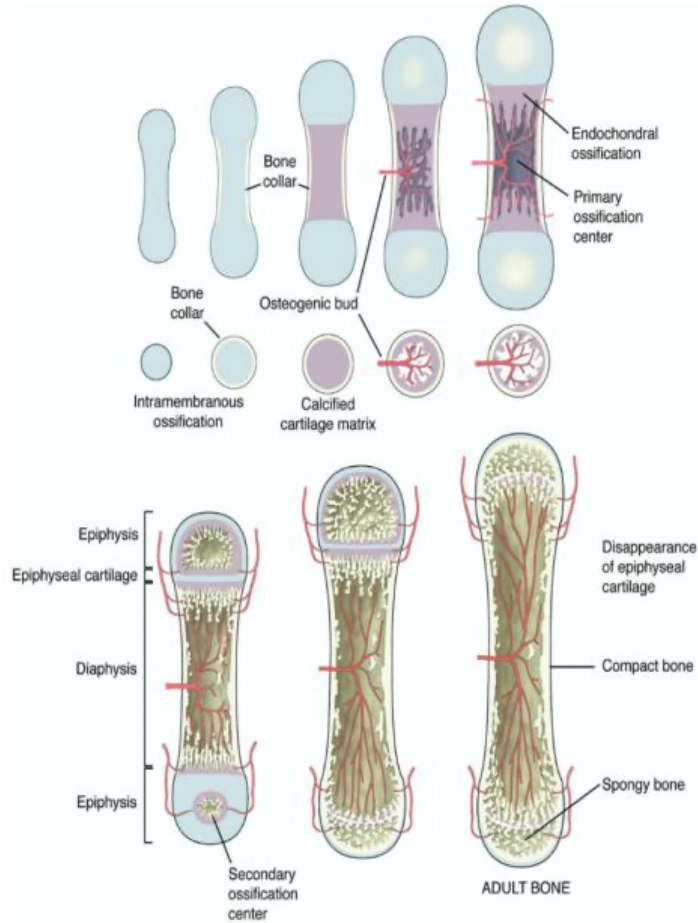
Le complexe articulo-épiphysaire est formé par le cartilage articulaire et le cartilage épiphysaire sous-jacent, et se situe distalement aux centres d'ossification secondaires des os longs. Le cartilage articulaire se définit comme une fine couche de cartilage retrouvée à l'extrémité des os longs et formant une surface permettant un mouvement fluide, lubrifié, et sans friction des articulations pour permettre une transmission des charges optimales à l'os sous-jacent : il doit donc persister dans le temps (Carballo *et al.*, 2017 ; Semevolos, 2017). Le cartilage épiphysaire permet ici le façonnement de la forme finale de l'extrémité de l'os. La plaque de croissance métaphysaire quant à elle, se situe entre les centres d'ossification primaire et secondaire. Son cartilage épiphysaire permet la croissance des os en longueur (Ekman et Carlson, 1998 ; Ytrehus *et al.*, 2007). Le cartilage épiphysaire, quel que soit son emplacement, finit par subir le processus d'ossification endochondrale et se transforme complètement en os : il n'existe donc plus chez l'adulte et seul persiste le cartilage articulaire (Ekman et Carlson, 1998 ; Ytrehus *et al.*, 2007 ; Semevolos, 2017).

Selon Jeffcott et Henson (1998), l'ossification endochondrale est un processus qui se décompose en plusieurs étapes : la chondrogenèse, l'hypertrophie du cartilage, sa dégradation et enfin son remplacement par de l'os. Le tout est finement orchestré par de nombreux facteurs de croissance locaux ou systémiques dont la production est régulée par le système endocrine de l'animal. Ce processus entraîne une croissance progressive permettant au squelette de pouvoir soutenir un poids de plus en plus élevé.

Selon Laverty et Girard (2013) et Bourebaba *et al.* (2019), les os se développent à partir d'une ébauche cartilagineuse qui résulte de la condensation et de la différenciation de cellules mésenchymateuses. Le processus d'ossification commence ensuite par le développement d'un centre d'ossification primaire dans la diaphyse de l'os, puis de centres secondaires, au niveau des

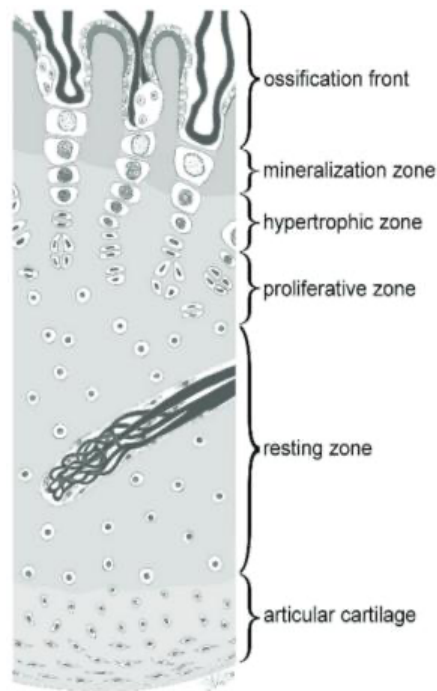
épiphyses des os longs (figure 6). Le front d'ossification progresse ainsi vers les extrémités, et s'arrête pour ne conserver que le cartilage articulaire évoqué précédemment.

Figure 6 : Schéma du processus d'ossification endochondrale d'un os long de mammifère selon van Weeren (2006)



Le cartilage épiphysaire, qu'il soit situé dans le complexe articulo-épiphysaire ou dans la plaque de croissance métaphysaire présente la même organisation cellulaire en plusieurs zones (figure 7).

Figure 7 : Schéma d'une coupe transversale de complexe articulo-épiphysaire selon Ytrehus et al. (2007)



La première zone est la zone de réserve contenant des chondrocytes ronds à l'état quiescent. C'est la zone la plus proche du cartilage articulaire dans le complexe articulo-épiphysaire et la plus éloignée du centre d'ossification primaire dans la plaque de croissance métaphysaire. Les chondrocytes les plus proches de la zone suivante (zone de prolifération ou de colonisation) sont recrutés et se multiplient en s'aplatissant. Ils s'alignent en colonnes pour le cartilage de croissance métaphysaire et en amas pour le cartilage de croissance du complexe articulo-épiphysaire. Ces chondrocytes sécrètent alors des composants de la matrice extracellulaire, comme les protéoglycanes ou le collagène de type II. Lorsqu'ils atteignent la zone pré-hypertrophique, les chondrocytes arrêtent de proliférer et reprennent une forme plus ronde. Enfin, ils rentrent dans la zone d'hypertrophie ou zone dégénérative où ils subissent un élargissement cytoplasmique et sécrètent des facteurs de croissance, des facteurs paracrines et des molécules de la matrice (comme le collagène de type X). Ils sécrètent aussi des enzymes comme les métalloprotéinases, permettant de remodeler la structure de la matrice extracellulaire pour la préparer à la calcification. Au fur et à mesure, il y a minéralisation de la matrice par dépôt de calcium phosphate (converti par la suite en hydroxyapatite), sécrétion de collagène, destruction des septas transverses par des ostéoclastes et production d'un facteur de croissance vasculaire endothélial qui recrute des vaisseaux sanguins. Une fois les vaisseaux en place, des ostéoblastes rejoignent le site et déposent de l'os primaire autour des septas longitudinaux restants. Le cartilage restant et l'os primaire sont ensuite respectivement retirés et remodelés en os lamellaire par une activité chondroclastique et ostéoclastique. La prolifération des chondrocytes étant plus lente que l'avancée du front d'ossification, le cartilage de croissance s'amincit au fur et à mesure, jusqu'à être totalement ossifié (Jeffcott, 1991 ; Ytrehus *et al.*, 2007 ; Semevolos, 2017). Selon van Weeren (2006), les plaques de croissances ne se ferment pas toutes au même moment : chez le cheval par exemple, les dernières à être complètement ossifiées sont celles du fémur et de l'humérus (les os les plus longs), qui se ferment entre 24 et 26 mois après la naissance.

Le cartilage épiphysaire est une structure qui est vascularisée, à l'inverse du cartilage articulaire qui se nourrit par imbibition du liquide synovial. L'irrigation de cette structure est permise par la présence de canaux cartilagineux en son sein : ils contiennent chacun une artériole et une veinule, issues des plexus périchondraux, et reliées par un réseau de capillaires. L'ensemble de ces vaisseaux est responsable de la vascularisation d'une zone précise. En effet, il n'existe pas d'anastomose entre les vaisseaux du cartilage épiphysaire. En revanche, des anastomoses entre ces vaisseaux et des vaisseaux issus de l'os sous-chondral se forment au fur et à mesure de l'avancée du front d'ossification. Au-delà du maintien de la trame cartilagineuse, ces vaisseaux sont essentiels à l'apport des cellules mésenchymateuses nécessaires à l'ossification (Carlson *et al.*, 1991 ; Shingleton *et al.*, 1997 ; Ytrehus *et al.*, 2007 ; Laverty et Girard, 2013 ; Semevolos, 2017).

Lors de l'ossification, les canaux cartilagineux disparaissent progressivement à partir de leur extrémité la plus distale par un processus de chondrification : les vaisseaux régressent, n'ayant plus de cellules endothéliales viables (ces dernières subissent un phénomène d'apoptose), et les cellules mésenchymateuses se transforment en chondrocytes. Ces derniers prolifèrent et oblitèrent la lumière du canal avec de la matrice extra-cellulaire (Carlson *et al.*, 1991 ; Ytrehus *et al.*, 2004a, 2007 ; Laverty et Girard, 2013). Selon Carlson *et al.* (1995) et van Weeren (2006), les canaux cartilagineux sont observés dès 130 jours de gestation chez le cheval et disparaissent vers 7 mois. Chez le porc, ils ne sont plus présents lorsqu'il atteint 70kg.

B. Aspect macroscopique et histologique des lésions

Selon Olstad *et al.* (2015), les études ont montré que les lésions d'ostéochondrose étaient plutôt constantes et ressemblantes entre elles, et ce quelle que soit l'articulation et l'espèce (cheval ou porc) considérée. Ekman et Carlson (1998) ajoutent que les lésions précoces semblent être similaires que l'atteinte touche le cartilage de croissance du complexe articulo-épiphysaire ou de la plaque de croissance métaphysaire et ce, quelle que soit l'espèce étudiée.

A l'examen macroscopique, les surfaces articulaires et la membrane synoviale sont les principaux éléments examinés. Le cartilage articulaire sain d'un jeune adulte doit avoir une surface lisse, brillante et blanche. Des fragments peuvent être identifiés (figure 8), pouvant être rattachés ou non à l'os par du tissu fibreux. La zone dont le fragment est issu peut présenter un tissu de granulation. Les lésions du cartilage peuvent être caractérisées par une augmentation focale de l'opacité ou encore la présence de stries ou de fissures. Un épaissement de la membrane synoviale et une augmentation du volume de liquide associé peuvent aussi être rencontrés (Olstad *et al.*, 2011 ; Laverty et Girard, 2013 ; Carballo *et al.*, 2017).

Figure 8 : Grasset d'un poulain de 5 mois présentant un fragment au niveau de la lèvre latérale de la trochlée fémorale (osteocondrosis dissecans), une lésion de la patella en regard et un épaissement de la membrane synoviale (Laverty et Girard, 2013)



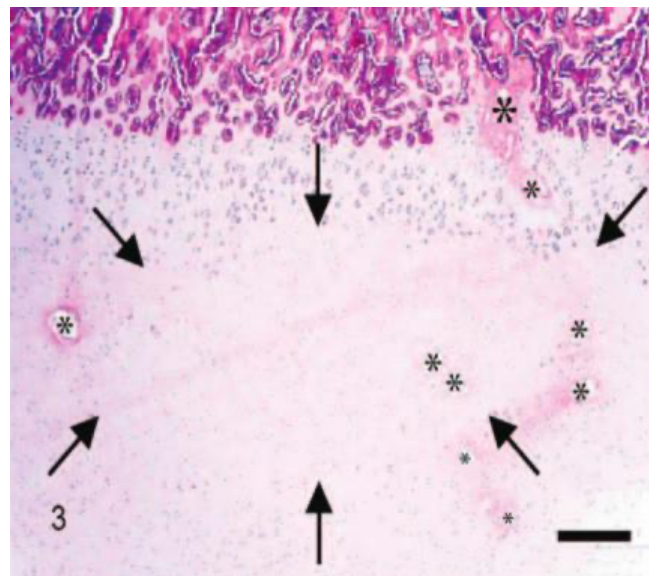
Enfin, la réalisation de coupes permet d'évaluer des structures plus profondes. Peuvent alors être observées des aires de nécroses cartilagineuses parfois étendues dans l'os sous-chondral (figure 9), une jonction irrégulière entre le cartilage et l'os ou encore un épaissement local du cartilage (Olstad *et al.*, 2011 ; Laverty et Girard, 2013).

Figure 9 : Coupes du condyle fémoral médial d'un cheval présentant une rétention de cartilage nécrotique dans l'os sous-chondral (osteocondrosis manifesta), réalisées par Olstad *et al.* (2011)



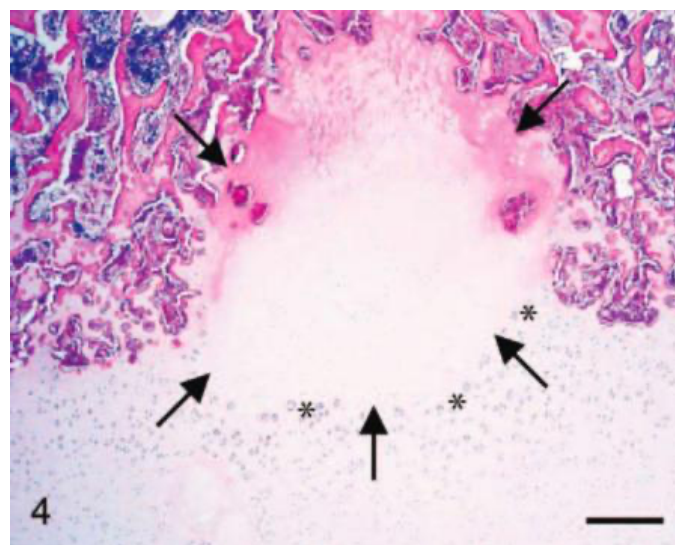
Selon Ytrehus *et al.* (2007), lors d'*osteocondrosis latens*, l'histologie révèle une aire de nécrose focale dans le cartilage de croissance uniquement (elle n'atteint pas le cartilage articulaire ni l'os sous-chondral). Sur la figure 10, on peut observer une lésion d'*osteocondrosis latens* avec une zone nécrotique délimitée par des flèches. Henson *et al.* (1997), Jeffcott et Henson (1998) et Desjardin *et al.* (2014a) décrivent ces aires de nécrose comme comportant des chondrocytes de taille augmentée et anormalement ronds (bloqués en phase pré-hypertrophique) avec une matrice minéralisée de couleur anormalement pâle interprétée par Carlson *et al.* (1986) comme une perte du contenu en protéoglycanes. Selon ces derniers auteurs, la transition entre les zones nécrotiques et la zone saine se fait de manière abrupte, ce qui la rend compatible avec une lésion vasculaire. Elles peuvent aussi être entourées d'amas de chondrocytes normaux, témoignant d'une réponse réparatrice de l'organisme.

Figure 10 : Coupe histologique de la partie médiale d'un condyle fémoral de porc contenant une lésion d'osteocondrosis latens (Ytrehus *et al.*, 2007)



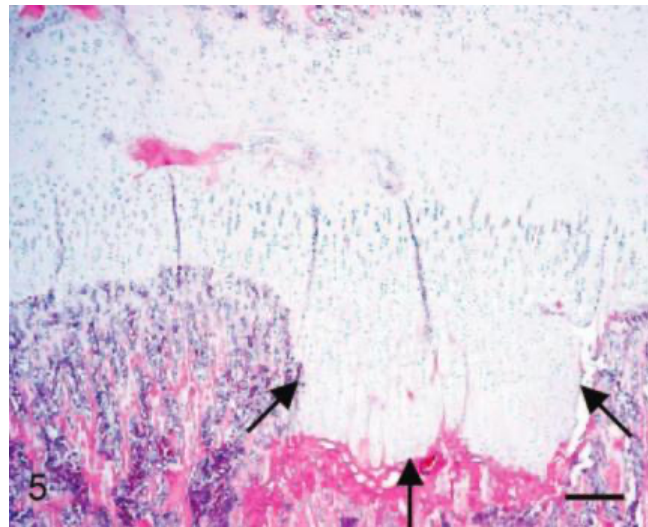
Lors d'*osteocondrosis manifesta*, il est possible d'observer de plus des noyaux de cartilages retenus dans l'os sous-chondral (figure 11).

Figure 11 : Coupe histologique de la partie médiale d'un condyle fémoral de porc contenant une lésion d'osteocondrosis manifesta (Ytrehus *et al.*, 2007)



De même, sur une atteinte du cartilage de croissance métaphysaire, on observe une rétention de cartilage hypertrophique dans l'os métaphysaire (figure 12). Les zones de nécrose cartilagineuse sont souvent situées au-dessus de zones d'inflammation et d'hémorragie dans l'os sous-chondral. Dans des lésions plus anciennes peuvent aussi être retrouvés des chondroclastes, des ostéoclastes, des ostéoblastes, des macrophages et des débris cellulaires (Ytrehus *et al.*, 2004a).

Figure 12 : Coupe histologique de la partie distale d'un ulna de porc contenant une lésion d'ostéochondrose du cartilage de croissance métaphysaire (Ytrehus *et al.*, 2007)



Olstad *et al.* (2015) rappellent que les lésions d'ostéochondrose peuvent parfois régresser, par comblement des défauts avec de l'os fabriqué par des centres d'ossification formés superficiellement aux lésions, par phagocytose et par ossification de tissu de granulation.

Ekman *et al.* (1990) et Ytrehus *et al.* (2004a) se sont intéressés à l'aspect des canaux cartilagineux au niveau des lésions. Ils mettent en évidence que des canaux cartilagineux présentent le même aspect histologique initial que ceux subissant physiologiquement une chondrification : les vaisseaux sont alors pâles, avec peu de noyaux de cellules endothéliales, voire dégénérés. Ils présentent aussi une lumière réduite au niveau de la jonction entre le cartilage et l'os. Les canaux nécrosés sont souvent entourés d'une zone de cartilage nécrotique. Les auteurs mettent aussi en évidence une augmentation de la mort cellulaire au niveau des canaux cartilagineux et des chondrocytes adjacents par la méthode TUNEL. Les auteurs suggèrent que la mort cellulaire survient ici plus par nécrose que par un phénomène d'apoptose.

Laverty et Girard (2013) rapportent qu'au niveau de l'ultrastructure, les chondrocytes proches des lésions, contrairement à ceux qui en sont éloignés, présentent des lipides qui signalent des changements dans la matrice dus à une hypoxie locale. Selon Carlson *et al.* (1986), l'accumulation de lipides suite à une hypoxie ou une anoxie peut précéder une dégénérescence de la matrice puis une mort cellulaire. Laverty et Girard (2013) évoquent aussi le fait que de nombreux auteurs observent des noyaux pycnotiques dans les cellules endothéliales des canaux cartilagineux proches des lésions, évoquant une lésion vasculaire. Desjardin *et al.* (2014) se sont quant-à-eux penchés sur l'aspect des organites des chondrocytes. Ils rapportent une taille anormalement grande des mitochondries (trois fois plus grandes que la normale) qui semblent de plus vides ; évoquant un gonflement de ces dernières. De plus, le réticulum endoplasmique semble également montrer des zones anormalement dilatées.

C. Théories sur la physiopathologie de l'ostéochondrose

Selon Jeffcott (1991), plusieurs processus peuvent être impliqués dans le développement de l'ostéochondrose, comme par exemple un défaut de vascularisation, des altérations du

métabolisme chondrocytaire entraînant un manque de remaniement au niveau de la matrice extracellulaire ou encore la survenue de traumatismes ou de contraintes biomécaniques.

a. Défaillance des canaux cartilagineux

La défaillance des canaux vasculaires cartilagineux est la théorie la plus répandue sur le développement de l'ostéochondrose. Jeffcott (1991) évoquait un échec d'envahissement des vaisseaux au-delà de la zone hypertrophique, résultant en un défaut de maturation des chondrocytes et donc en une fragilisation du complexe articulo-épiphysaire.

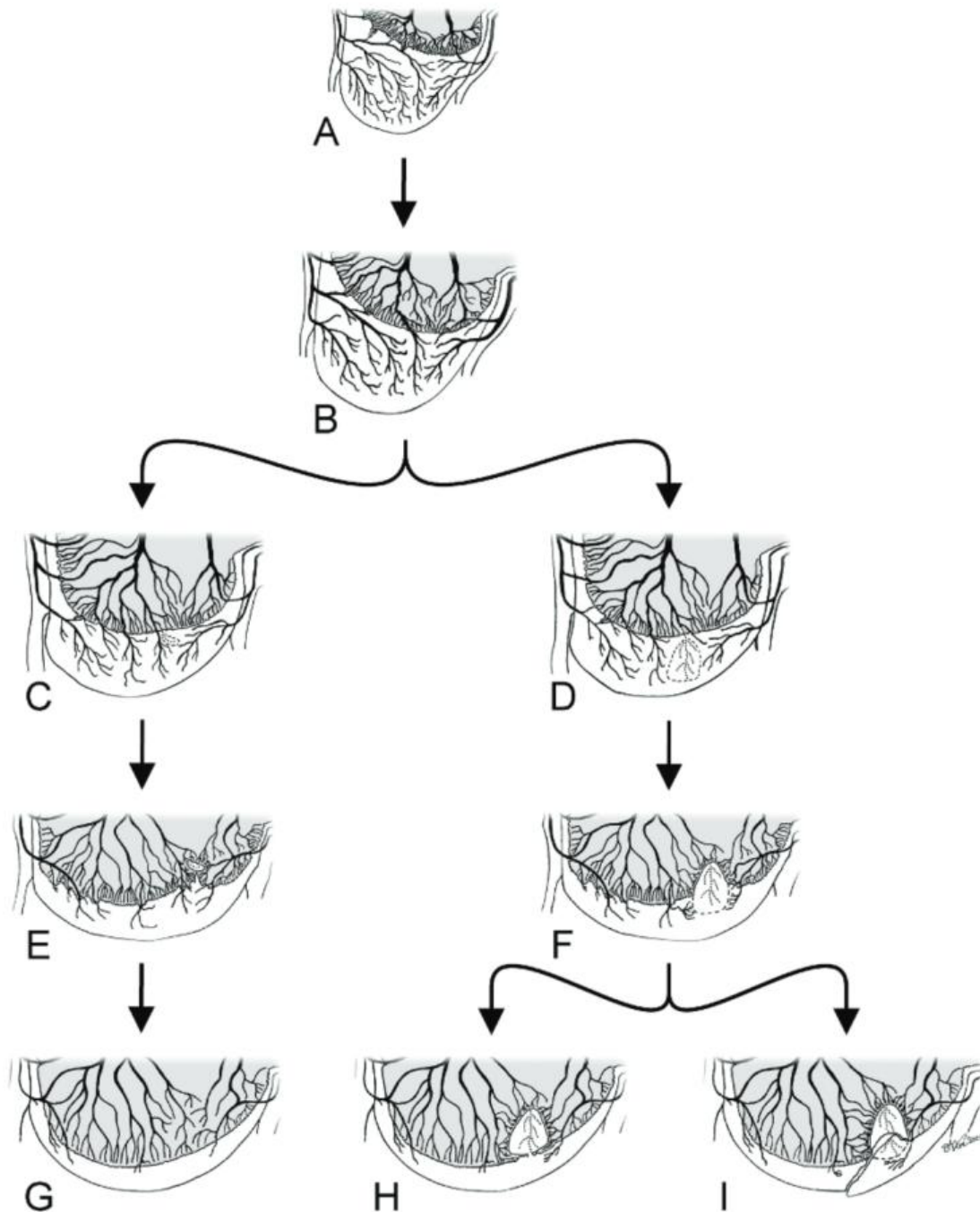
Dans une étude de 1991, Carlson *et al.* ont cherché à mettre en évidence l'association entre des lésions d'ostéochondrose des condyles fémoraux chez le porc et l'apport vasculaire au cartilage épiphysaire grâce à la micro-angiographie. Ils ont ainsi pu montrer que le nombre de canaux vasculaire du cartilage diminue avec le poids de l'animal ($p < 0,001$), créant des zones avasculaires autour desquelles sont retrouvées des zones de nécrose des chondrocytes identiques aux lésions retrouvées dans les stades précoces d'ostéochondrose (80% des aires de nécrose sont adjacentes à des vaisseaux nécrotiques). Les auteurs soulignent le fait que les vaisseaux nécrotiques ne ressemblent pas à ceux issus du processus physiologique de chondrification, renforçant l'idée que la situation observée est bien pathologique.

Carlson *et al.* (1991) ont ensuite cherché à reproduire ces lésions artificiellement en interrompant chirurgicalement l'apport vasculaire du cartilage épiphysaire de la partie médiale du condyle fémoral de truies. De même, Olstad *et al.* (2013) ont pratiqué cette expérience sur la lèvre latérale de la trochlée fémorale de poulains. Ils ont alors pu observer dans les deux études le développement de lésions identiques à celles évoquées précédemment : une nécrose des vaisseaux et du cartilage adjacent. Les chondrocytes situés proches du front d'ossification ne sont pas atteints pas la section des vaisseaux. L'ensemble de ces études soutient donc le lien entre un défaut de vascularisation du cartilage épiphysaire et le développement de l'ostéochondrose.

Ytrehus *et al.* (2007) illustrent une hypothèse sur la pathogénie de l'ostéochondrose du complexe articulo-épiphysaire grâce à la figure 13 (selon van Weeren, 2006, chez le cheval l'ostéochondrose concerne essentiellement le cartilage du complexe articulo-épiphysaire). La partie A représente le complexe articulo-épiphysaire au début de l'ossification endochondrale. Au cours de l'avancée du front d'ossification, les vaisseaux des canaux cartilagineux subissent des anastomoses avec les vaisseaux métaphysaires (partie B). La perte de vascularisation au niveau de canaux cartilagineux cause une ischémie du cartilage adjacent : apparaît alors une lésion d'*osteocondrosis latens* (partie C et D). À la suite de cette ischémie, la matrice de la zone nécrotique est dégradée et une réponse inflammatoire est mise en place dans les tissus avoisinants. Le cartilage de croissance continue de proliférer de chaque côté de la lésion, avec un relargage plus important de facteurs angiogéniques et pro-inflammatoires. Lorsque l'ischémie ne concerne qu'une petite aire du cartilage (partie C), elle se répare spontanément grâce aux vaisseaux de l'os sous-chondral quand le front d'ossification arrive à son niveau (parties E et G). En revanche, lorsque le défaut est trop important (partie D), il ne reçoit pas de vaisseaux. L'aire de nécrose persiste donc, engendrant une lésion d'*osteocondrosis manifesta* lorsque le front d'ossification la rejoint (partie F). Plusieurs évolutions sont par la suite possibles. Si la lésion est entourée par de l'os (partie H), elle peut soit se réduire avec la formation d'un tissu de granulation qui peut être transformé en os, soit persister et former un kyste sous-chondral. Enfin, la surface

articulaire sus-jacente peut aussi se fissurer, donnant une lésion d'*osteocondrosis dissecans* (partie I).

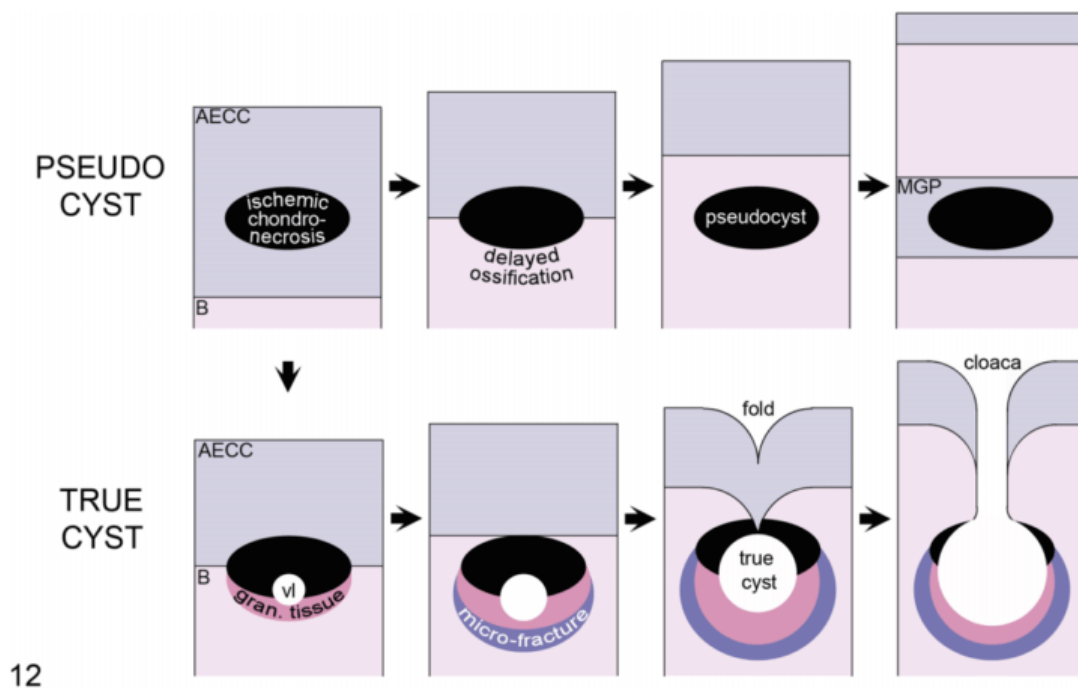
Figure 13 : Schéma représentant la pathogénie de l'ostéochondrose du complexe articulo-épiphysaire selon Ytrehus *et al.* (2007)



Olstad *et al.* (2015) ont nuancé la pathogénie de la maladie concernant les lésions kystiques : les auteurs distinguent en effet les kystes vrais et les pseudo-kystes. Un kyste est présenté comme une cavité séparée du reste du cartilage par un tissu différent. Un pseudo-kyste est une cavité qui apparaît sans distinction de tissu dans le cartilage. Ainsi à la différence du pseudo-kyste qui est le résultat d'un défaut d'ossification du cartilage du complexe articulo-épiphysaire (AECC) qui se retrouve par la suite enfermé dans de l'os, le kyste est le résultat d'une

dilatation d'un vaisseau à l'intérieur de la zone de nécrose ou du tissu de granulation associé. Il ne communique donc pas directement avec l'os sain environnant. Les auteurs ajoutent que des contraintes biomécaniques peuvent entraîner des micro-fractures voire un affaissement du cartilage sus-jacent pouvant mener jusqu'à son ouverture sur l'espace articulaire. En ce qui concerne les pseudo-kystes, les auteurs précisent que si la nécrose survient chez un animal très jeune, ce type de lésions peut se retrouver entouré par la plaque de croissance métaphysaire (MGP).

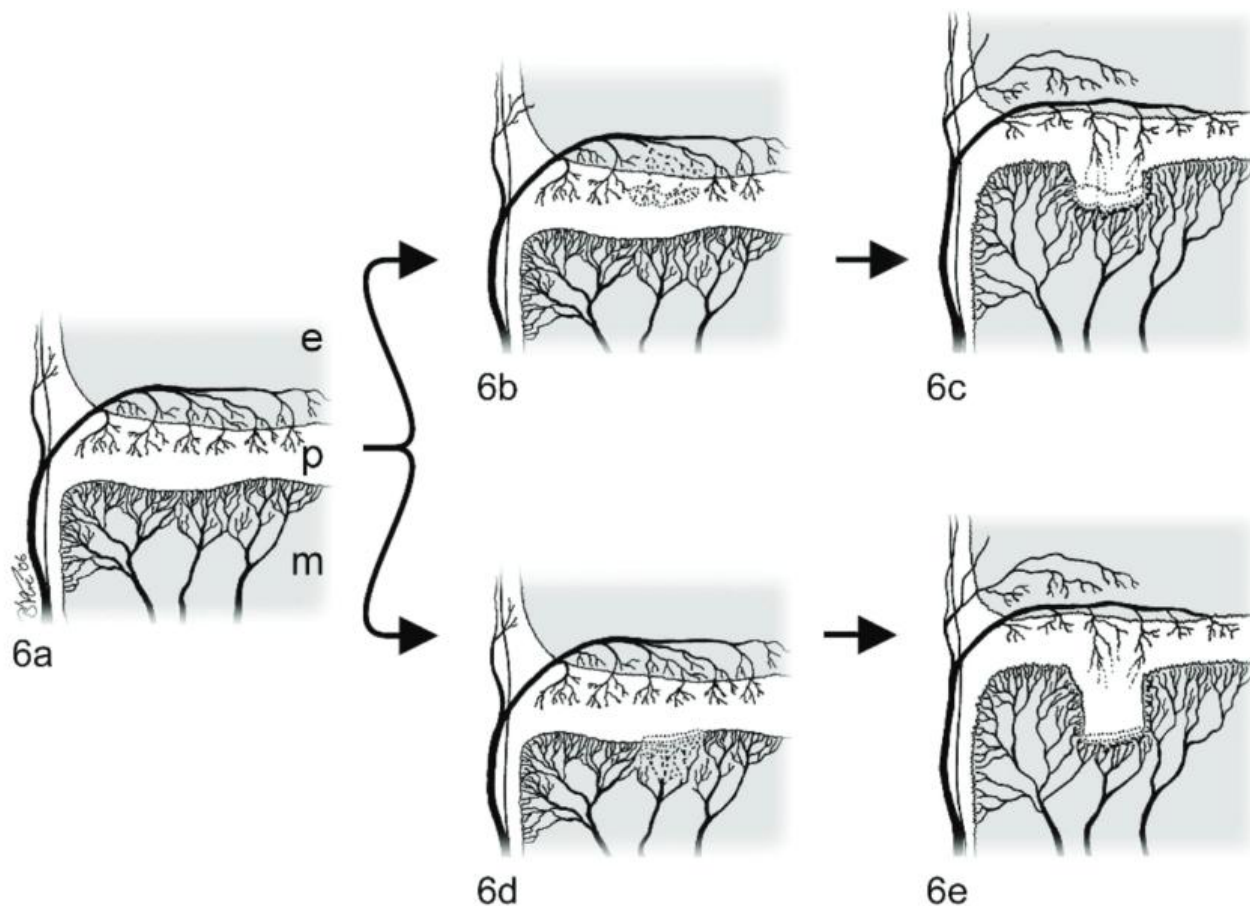
Figure 14 : Schéma représentant la différence entre la formation d'un kyste et la formation d'un pseudo-kyste réalisé par Olstad *et al.* (2015) – AECC = cartilage du complexe articulo-épiphysaire, B os, vl vaisseau lymphatique, MGP plaque de croissance métaphysaire



12

Ytrehus *et al.* (2007) ont aussi résumé les hypothèses concernant l'ischémie au niveau de la physse avec la figure 15). Selon une première hypothèse, une défaillance de l'apport vasculaire par les canaux cartilagineux d'une partie des chondrocytes entraînerait leur mort cellulaire et la persistance d'une matrice anormale qui ne peut pas être traversée par les vaisseaux de l'os sous-chondral lors de l'ossification (6b). Consécutivement, les chondrocytes hypertrophiques sus-jacent sont conservés, créant une zone de cartilage épaissi entourée d'os (6c). La deuxième hypothèse suggère que la lésion vasculaire se produit au niveau des vaisseaux de l'os sous-chondral, entraînant un défaut de vascularisation des chondrocytes hypertrophiques (6d) et empêchant la différenciation terminale de ces derniers (6e).

Figure 15 : Schéma représentant deux hypothèses de mises en place de lésions ostéochondrales du cartilage de croissance métaphysaire selon Ytrehus *et al.* (2007) - e épiphyse, p plaque de croissance métaphysaire, m métaphyse



Olstad *et al.* (2019) ont exploré cette hypothèse en décrivant des lésions d'ostéochondrose de la physe chez des porcs par le biais du scanner et de l'histologie. Ils observent un collapsus de la partie terminale des vaisseaux allant de l'épiphyse vers la métaphyse (comme dans les parties 6b et 6c de la figure 15). Autour, les auteurs remarquent la présence de rétention des chondrocytes et non pas de nécrose, contrairement à ce qui est retrouvé dans des lésions du cartilage articulaire. Ils concluent que ces lésions résultent bien d'une défaillance vasculaire identique à celle observée pour des lésions d'ostéochondrose du cartilage articulaire et donc que la prédisposition génétique sous-jacente devrait être la même pour ces deux formes de la maladie.

Ytrehus *et al.* (2007) supposent aussi que le caractère symétrique et répétable des sites lésionnels provient du fait que la vascularisation des articulations est plutôt constante entre les deux mêmes articulations d'un individu et entre les individus eux-mêmes.

Ces différents auteurs ont donc proposé des hypothèses quant à la mise en place de lésions d'ostéochondrose à partir d'un défaut vasculaire. Cependant, il faut aussi identifier l'étiologie de ce défaut vasculaire. Dans une étude menée par Olstad *et al.* (2011), des lésions précoces d'ostéochondrose ont été étudiées par un examen histologique dans la partie distale du fémur de poulains dans le but d'observer les sites de défaillance vasculaire. Les auteurs rappellent l'hypothèse mise-en-avant par des études précédentes selon laquelle les vaisseaux sont particulièrement vulnérables au moment où ils sont incorporés dans le front d'ossification car ils

doivent traverser des milieux de compositions très différentes. Les vaisseaux perpendiculaires au front d'ossification qui sont issus de l'os sous-chondral doivent ainsi traverser la jonction entre l'os et le cartilage en un point unique. Les vaisseaux parallèles en revanche, sont issus du périchondrium et doivent d'abord passer des tissus conjonctifs vers le cartilage avant de devoir passer une seconde jonction entre le cartilage et l'os lorsqu'ils croisent le front d'ossification. L'étude des lésions sur les poulains a montré qu'elles se trouvaient le plus souvent dans des régions contenant des vaisseaux parallèles, soulevant l'idée que ces vaisseaux sont plus fragiles et plus susceptibles de subir une défaillance. De plus, Ytrehus *et al.* (2004a) observent que l'entièreté des canaux cartilagineux nécrose contrairement à l'effet progressif de la chondrification, et que cette nécrose se trouve uniquement distalement à un point où les vaisseaux du canal croisent le front d'ossification corroborant l'hypothèse évoquée si dessus.

Hendrickson *et al.* (2015) se sont intéressés à la différence de répartition des canaux vasculaires dans le cartilage de croissance épiphysaire chez des chevaux et chez des poneys, dans le but d'expliquer la différence de prévalence entre les deux types d'équidés. Ils ont alors mis en évidence un nombre moins important de vaisseaux chez les poneys, avec une différence qui atteint la significativité au niveau de la lèvre latérale de la trochlée talienne ($p=0,003$). En revanche, que ce soit chez les chevaux ou chez les poneys, le nombre de vaisseaux régresse à la même vitesse avec l'âge. De même, les auteurs mettent en évidence que le cartilage de croissance épiphysaire est significativement plus fin chez les poneys que chez les chevaux sur la lèvre latérale de la trochlée talienne ($p=0,002$). L'interprétation des auteurs est alors qu'un plus grand nombre de vaisseaux expose à un plus grand risque de défaillance, en rappelant qu'il n'existe pas de branches collatérales entre ces vaisseaux. Quant à l'épaisseur réduite du cartilage chez les poneys, elle pourrait expliquer le nombre limité de lésions dans le cartilage par la présence d'une nutrition de ce dernier par diffusion, qui serait impossible dans le cartilage plus épais des chevaux.

Finalement, Ytrehus *et al.* (2004a) proposent quelques points pouvant expliquer une faiblesse de vaisseaux des canaux cartilagineux : l'instabilité d'une nouvelle anastomose (comme évoqué précédemment) devant traverser des milieux différents, l'abondance des facteurs de croissance qui peuvent déstabiliser la structure des vaisseaux, une faiblesse de la matrice cartilagineuse ou encore des forces biomécaniques élevées dans la zone de transition os/cartilage.

b. Altérations du métabolisme des chondrocytes : fragilisation de la matrice extra-cellulaire et perturbations dans les voies de signalisations cellulaires

Semevolos (2017) rapporte une théorie selon laquelle l'ostéochondrose pourrait être due à des altérations moléculaires de la matrice cartilagineuse. Selon Carballo *et al.* (2017), la matrice extracellulaire du cartilage est constituée en majorité de collagène de type II (mais on peut retrouver du type III, IX, XI et VI) excepté dans la zone hypertrophique, où l'on retrouve une dominance du collagène de type X. Selon Laverty et Girard (2013), le collagène de type II forme de nombreux cross-links, permettant une forte résistance aux contraintes biomécaniques. Le deuxième composant majoritaire de la matrice extra-cellulaire sont les protéoglycanes (30 %). Au niveau du cartilage articulaire, l'espace occupé par les chondrocytes seuls ne représente que 2 %, ce qui souligne l'importance de la matrice extracellulaire dans la stabilité de cette structure (Carballo *et al.*, 2017).

Lecocq *et al.* (2008) et Laverty et Girard (2013) énoncent qu'au cours de la croissance depuis un stade fœtal, le collagène de type II devient plus abondant et l'orientation du réseau de collagène passe d'un axe parallèle avec une structure très dense à un axe perpendiculaire à la surface articulaire avec une structure plus relâchée. Ce changement de structure peut traduire une fenêtre de plus grande sensibilité du cartilage. De plus lors de l'ossification endochondrale, le collagène de type II est dégradé dans la zone hypertrophique par des protéases, et remplacé par du collagène de type X. Selon Laverty et Girard (2013), la synthèse de collagène de type II ainsi que sa dégradation sont amplifiées lors d'atteinte par l'ostéochondrose. Ils signalent aussi que la synthèse et la dégradation de protéoglycanes sont diminuées. Ici, l'augmentation de la synthèse du collagène pourrait être la traduction d'une réponse réparatrice mais la dégradation du collagène et le manque de synthèse des protéoglycanes peuvent altérer la résistance de la matrice. En lien avec la théorie sur les canaux cartilagineux, une matrice fragilisée pourrait amener les vaisseaux à subir plus de contraintes et donc plus de lésions.

Hellings *et al.* (2017) rappellent que ce sont les cellules mésenchymateuses du cartilage qui produisent la matrice extracellulaire et notamment qui permettent la formation d'anneaux de collagène de type I autour des canaux vasculaires. Ces anneaux ne sont pas systématiquement présents, ce qui est également rapporté chez le porc par Finnøy *et al.* (2017). Ils énoncent que leur présence pourrait dépendre à la fois de la programmation génétique de ces cellules, mais aussi des contraintes mécaniques qu'elles subissent. Leur hypothèse est alors que cet anneau de collagène exerce un effet protecteur sur les canaux et limite leur défaillance. En comparant des articulations de poulains, les auteurs concluent que l'apparition de cet anneau ne semble pas liée à un chargement mécanique, et serait majoritairement médiée par la génétique. Hellings *et al.* (2017) rapportent que 30% des canaux ne possèdent pas cet anneau de collagène, et que ce pourcentage correspond à la proportion de canaux subissant une défaillance dans l'étude de lésions d'ostéochondrose de Olstad *et al.* (2008). Un pourcentage semblable est retrouvé par Finnøy *et al.* (2017) chez le porc (27% des canaux). De plus, ils observent que ces anneaux semblent plus complets en profondeur du cartilage, donc proches du front d'ossification, renforçant l'idée d'une consolidation des canaux. Selon Finnøy *et al.* (2017), le fait de pouvoir synthétiser du collagène de type I semble donc permettre d'éviter le rétrécissement des canaux et la défaillance des vaisseaux. Ainsi selon ces auteurs, un défaut de production de ces anneaux par les cellules mésenchymateuses pourrait être un facteur intervenant dans la pathogénie de la maladie.

Ytrehus *et al.* (2007) rappellent que le caractère focal des lésions ne soutient pas un affaiblissement général du cartilage ou de l'os sous-chondral mais en revanche, ce dernier peut gêner la mise en place correcte des vaisseaux. Pour ces auteurs et Finnøy *et al.* (2017), il est peu probable que l'affaiblissement de la matrice ou même une maladie primaire du collagène joue un rôle central dans la mise en place de la maladie. Il s'agirait alors plutôt d'éléments favorisant son développement.

Semevolos (2017) rapporte aussi une théorie selon laquelle l'ostéochondrose pourrait être due à des altérations des voies de signalisations cellulaires au sein du cartilage, comme par exemple des changements dans l'expression de gènes de facteurs de croissance et de facteurs paracrines ou des altérations sur la voie de signalisation de Wnt, de la boucle Indian Hedgehog et Parathyroid hormone related protein (Ihh et PTH-rP). Ces éléments seront étudiés dans la suite de cette thèse.

c. Traumatismes et contraintes biomécaniques

Selon Semevolos (2017), les sites de prédilection de l'ostéochondrose sont souvent des régions subissant de fortes contraintes biomécaniques, et notamment sous la forme de cisaillement. Le cisaillement peut entraîner des lésions primaires au niveau de la jonction entre l'os et le cartilage, donc dans une région plus fragile, ou de manière secondaire, en faisant suite à une défaillance des canaux cartilagineux ou à un affaiblissement de la matrice (changement dans le collagène ou les glycosaminoglycanes qui la rend moins résistante). Van Weeren (2006) se positionne en faveur d'un rôle des contraintes biomécaniques dans le développement de l'ostéochondrose. Selon lui, une preuve majeure est qu'aucune lésion d'ostéochondrose n'a pu être mise en évidence sur des fœtus jusqu'alors et que le plus jeune cheval sur lequel des lésions ont pu être identifiées était âgé de 2 jours (Carlson *et al.*, 1995). De plus, il soutient que les contraintes mécaniques sont la meilleure explication possible à la constance des sites lésionnels.

Ytrehus *et al.* (2007) rapportent que le fait que les sites de prédilection subissent de fortes contraintes soutient l'hypothèse, au-delà d'une simple implication mécanique, d'une implication traumatique. Selon eux, un stress important sur une articulation semble augmenter la prévalence des lésions. Ainsi, ils estiment que le rôle des traumatismes sera plus ou moins marqué en fonction du stade de la lésion : par exemple un traumatisme pourra permettre le passage d'un stade d'*osteocondrosis manifesta* à un stade d'*osteocondrosis dissecans*. Les auteurs soulignent qu'un traumatisme entraînant l'apparition de signes cliniques doit être plutôt faible, car il est insuffisant pour provoquer une lésion sur une articulation saine. Cependant, il n'y a pas de preuve qu'il serait impliqué dans l'initiation d'une lésion. Le traumatisme apparaît donc plutôt comme un facteur révélateur de la maladie. Cette hypothèse est supportée par le fait qu'il y ait peu d'historique de traumatisme dans l'anamnèse des patients atteints d'ostéochondrose et qu'il n'explique pas la tendance bilatérale des lésions.

D. Une maladie multifactorielle

a. Vitesse de croissance

Selon Ytrehus *et al.* (2007), l'incidence du syndrome de faiblesse des membres chez le porc a drastiquement augmenté avec l'augmentation de la vitesse de croissance de ces derniers, justifiant l'hypothèse que cette dernière, via des paramètres génétiques ou nutritionnels constitue un facteur de risque du développement d'ostéochondrose. D'après Jeffcott (1991), les lésions d'ostéochondrose sont plus à même d'apparaître dans les trois premiers mois de vie, période où la croissance est la plus intense. Une autre phase de croissance rapide est notée du sevrage jusqu'à un an, pendant laquelle des lésions peuvent toujours survenir.

Van Weeren *et al.* (1999) ont étudié l'influence de différents critères sur le développement de l'ostéochondrose du jarret et du grasset chez 43 poulains. Pour la vitesse de croissance, une association significative positive a été mise en évidence avec l'ostéochondrose du grasset uniquement ($p < 0,05$) à 3 et 5 mois d'âge, qui serait cohérente selon les auteurs avec la fenêtre de vulnérabilité de cette articulation. Les auteurs nuancent ces résultats en évoquant un manque de puissance de leur étude. Lepeule *et al.* (2009) ont quant-à-eux montré une association significative positive entre la taille au garrot à 30 jours et la survenue de lésions d'ostéochondrose (OR = 1,6 ; $p = 0,01$). Ainsi, il semble que plus le poulain grandit vite, plus il est à même de déclarer de l'ostéochondrose.

Selon Nakano *et al.* (1987) et Laverty et Girard (2013), une vitesse de croissance trop élevée pourrait aussi nuire à la qualité du collagène : en effet les cross-links qui apportent de la résistance à la matrice sont longs à se mettre en place. Si la croissance est trop rapide, la matrice se retrouve à supporter un poids trop élevé pour son état de développement. Selon les auteurs, la vitesse de croissance peut aussi entraîner des changements métaboliques, notamment dans l'expression de certaines hormones, comme des facteurs de croissance, impliquées dans l'ossification endochondrale.

b. Nutrition

Van Grevenhof *et al.* (2011) ont étudié l'impact d'une ration à volonté et d'une ration limitée à 80% sur la prévalence de l'ostéochondrose chez 345 porcs. Sur sol conventionnel, la prévalence des lésions était alors de 57,5 % pour la ration à volonté et de 35,2 % pour la ration limitée. Les auteurs signalent que les porcs nourris à volonté étaient plus lourds et que le développement de la masse musculaire peut jouer un rôle dans l'apparition de la maladie, en exerçant trop de contraintes sur le squelette. De même, Savage *et al.* (1993) ont aussi montré sur 30 poulains une augmentation significative ($p < 0,0001$) du nombre de lésions histologiques chez les individus nourris avec une ration riche en énergie. En revanche, aucune différence significative n'a été mise en évidence pour les protéines. Vander Heyden *et al.* (2013) ont également montré une diminution significative de la prévalence des lésions d'ostéochondrose chez les poulains dont les mères n'ont pas été nourries avec des concentrés par rapport à celles qui en recevaient (OR= 0,09 ; $p < 0,05$). De plus, Mendoza *et al.* (2016) ont montré, en suivant 204 chevaux de leurs 6 à 18 mois d'âge, qu'une nutrition à base de concentrés augmentait significativement le risque de développer des lésions d'ostéochondrose ($p=0,06$) par rapport à une alimentation sans concentrés, qui elle augmentait significativement les chances de guérison des lésions existantes ($p=0,001$). Enfin, Robles *et al.* (2018) ont montré dans leur étude sur des poulains qu'à un an d'âge, ceux issus de juments obèses présentaient significativement plus de lésions d'ostéochondrose que les poulains issus de mères non obèses ($p=0,03$). Ainsi, il semble qu'un apport excessif en énergie, et notamment en carbohydrates, chez le poulain en croissance comme chez la jument gestante puisse favoriser l'apparition d'ostéochondrose chez le poulain.

Une ration riche en énergie (notamment en carbohydrates facilement digestibles) et en protéines provoque une augmentation de la concentration en insuline, notamment chez les individus en surpoids sujets à l'insulinorésistance. L'insuline, ainsi que les IGF-1 et IGF-2 ont un effet direct sur l'ossification endochondrale. Elle stimule aussi la diminution du taux d'hormones T3 et T4 circulants dans le sang : en induisant la conversion de T4 en T3, qui va elle-même induire un feedback négatif sur la sécrétion de TSH. Ainsi, une hypothyroxémie post-prandiale va être régulièrement mise en place. Plusieurs auteurs s'accordent à dire qu'un manque en hormones thyroïdiennes peut provoquer un défaut de différenciation des chondrocytes, ainsi qu'un défaut de synthèse du collagène et des protéoglycanes (Jeffcott, 1991; Savage *et al.*, 1993 ; Van Weeren, 2006 ; Ytrehus *et al.*, 2007 ; Robles *et al.* 2018). Jeffcott (1991) rapporte de plus une ressemblance des lésions d'ostéochondrose avec des lésions causées par un hypothyroïdisme. Ces observations soulèvent l'idée d'un rôle de ces voies dans l'apparition de lésions. Selon Ytrehus *et al.* (2007) cette théorie ne peut cependant pas expliquer la totalité de la pathogénie, car elle n'explique pas entre autres l'existence de sites de prédilection des lésions. Selon Savage *et al.* (1993a), un excès d'énergie pourrait aussi induire des altérations de l'expression d'hormones comme les facteurs de croissance fibroblastiques ou endothéliaux.

Van der Wal *et al.* (1986) se sont intéressés à l'impact de l'acidose sur le développement de l'ostéochondrose chez le porc. Selon eux, l'acidose inhibe la minéralisation osseuse et stimule au contraire la déminéralisation. Ils ont donc remplacé le chlorure de sodium par du bicarbonate de sodium dans la ration de porcs afin de diminuer l'état d'acidose. Ils observent alors une réduction significative de la sévérité clinique du syndrome de faiblesse des membres ($p < 0,05$). Cependant, aucune différence significative n'est observée aux examens histologique et radiologiques et pour la prise de poids quotidienne.

De nombreux auteurs rapportent un lien putatif entre une déficience en cuivre et l'incidence de lésions d'ostéochondrose. Selon van Weeren *et al.* (2003), Bridges et Harris (1988) furent les premiers à envisager un lien entre un manque de cuivre et l'apparition de lésions chez les poulains. Toujours selon van Weeren *et al.* (2003), ils ont réussi à provoquer des lésions du cartilage en utilisant un régime alimentaire très pauvre en cuivre. Davies *et al.* (1996) ont quand-à-eux étudié l'effet du cuivre sur du cartilage de porc et de cheval *in vitro*. Ils ont observé une augmentation de la synthèse de protéoglycanes et une réduction de la synthèse de protéases de la matrice extra-cellulaire, comme celles des lysosomes ou les cathepsines B et D. Il semblerait donc que le cuivre exerce, au moins *in vitro*, un effet protecteur sur le cartilage.

Gee *et al.* (2007), ont étudié l'impact d'une complémentation en cuivre chez la jument gestante sur le développement de lésions d'ostéochondrose chez le poulain. En tout, 22 juments ont reçu du cuivre par voie parentérale pendant les derniers mois de leur gestation et le cartilage et le foie des poulains ont été étudiés 160 jours après la mise-bas. Comme dans une précédente étude menée par Gee *et al.* (2005), aucun changement significatif n'a pu être observé concernant la concentration en cuivre dans le foie des poulains ou la prévalence de lésions macroscopique ou histologique. De même chez le porc, Nakano *et al.* (1987) indiquent que des lésions d'ostéochondrose ont été observées chez des porcs recevant une forte complémentation en cuivre (aucune différence n'a d'ailleurs été observée pour une complémentation en vitamine E, zinc, magnésium et manganèse). Ainsi, si une déficience en cuivre semble pouvoir engendrer des lésions d'ostéochondrose, la complémentation préventive ne semble pas pour autant prévenir son apparition. Van Weeren *et al.* (2003), ont à leur tour étudié le lien entre la concentration en cuivre du foie de juments et de leurs poulains avec la présence de lésions chez le poulain à l'examen radiographique. Ils n'ont ainsi pas montré d'association significative entre la concentration et les lésions sur les poulains de cinq et onze mois. Cependant, les poulains avec une concentration élevée en cuivre à la naissance présentaient plus de lésions cicatrisées à onze mois que les poulains avec une concentration faible ($p < 0,05$). Les auteurs en concluent que le cuivre serait plus un élément essentiel à la réparation des lésions qu'un élément causal de la maladie.

Selon Jeffcott (1991), une étude a été menée par le passé sur l'effet d'une exposition au zinc et au cadmium, qui sont selon van Weeren (2006) des antagonistes du cuivre, chez les juments gravides et les poulains. Cette étude a montré un effet probable de ces éléments sur l'apparition d'ostéochondrose.

Enfin, Nakano *et al.* (1987) ont discuté l'importance de plusieurs nutriments dans le développement ou non de l'ostéochondrose chez le porc. Pour le calcium et le phosphore, ils rappellent que plusieurs études plus anciennes n'ont pas montré d'une part de différence dans les taux de ces nutriments entre des zones saines et des lésions et d'autres part qu'un régime alimentaire enrichi avec ces nutriments pouvait modifier la sévérité de l'atteinte. Ainsi calcium et phosphore ne semblent pas avoir de rôle primordial dans le développement de cette maladie. A

l'inverse, Savage *et al.* (1993b) ont montré sur un faible effectif une augmentation de la prévalence de lésions d'ostéochondrose chez des poulains ayant reçu un régime alimentaire sur-complémenté en phosphore. Les auteurs supposent qu'un excès de phosphore pourrait causer une diminution de l'absorption ou une rétention du calcium et conséquemment un manque relatif en ce-dernier.

Nakano *et al.* (1987) rappellent également que bien que l'acide ascorbique (vitamine C) soit essentiel pour la synthèse du collagène, sa supplémentation (et même au-delà la supplémentation en vitamines A et D) n'empêche pas le développement de lésions.

Finalement, seul l'excès d'énergie dans la ration des juments gravides et des poulains semble influencer sur l'apparition de lésions. Les complémentations en nutriments comme le calcium, le phosphore, le cuivre ou la vitamine C ne semblent pas exercer d'effet protecteur.

c. Logement et exercice

Jeffcott (1991) avance l'hypothèse que les forces biomécaniques appliquées sur les articulations jouent un rôle important dans l'aggravation des lésions et soutient l'idée que l'exercice permet de réguler l'apparition des lésions mais que des efforts trop répétés et les traumatismes les aggravent.

Vander Heyden *et al.* (2013) ont étudié l'impact du logement. Ils ont pu montrer une augmentation significative des lésions chez les poulains confinés au box par rapport à des poulains en pâture en pré-sevrage (OR = 7,12 ; $p < 0,05$). De même, ils ont montré une diminution des lésions chez le poulain avec un mode de vie mixte pâture/box par rapport à ceux qui vivent tout le temps dehors en pré-sevrage (OR = 2,34 ; $p < 0,05$) ; mais une augmentation en post-sevrage (OR = 3,24 ; $p < 0,05$). Van Grevenhof *et al.* (2011) se sont intéressés à l'impact de deux types de logements différents sur la prévalence de l'ostéochondrose. Ils ont ainsi réparti 345 porcs soit sur un logement classique, sur béton avec peu d'espace, soit sur un logement avec plus d'espace et de la litière abondante. Leur hypothèse était ici qu'un sol moins traumatique avec un espace plus grand permettant plus d'activité physique diminuerait la prévalence de l'ostéochondrose. Ainsi, ils ont montré que les porcs vivant sur une aire avec une litière présentaient une prévalence plus faible que ceux vivant dans un logement classique. Il semblerait donc que le fait de vivre dans un espace permettant des mouvements libres, donc favorisant l'exercice, soit un facteur protecteur contre l'ostéochondrose. En revanche, un accès limité à cet espace libre ou de l'exercice réalisé de manière irrégulière augmente les risques de lésions (Lepeule *et al.*, 2009).

Nakano *et al.* (1987) évoquent l'importance de l'exercice pour la prévention de la maladie. En effet, ils rappellent que les mouvements articulaires permettent une meilleure diffusion des nutriments à partir du liquide synovial et un bon développement musculaire, et limitent les instabilités articulaires. Certaines méthodes de logement, en impliquant une densité animale très forte réduisent les déplacements et le temps passé debout et seraient donc des facteurs prédisposant l'apparition de lésions.

Crenshaw (2006) indique que les traumatismes peuvent affecter le développement et la sévérité des lésions d'ostéochondrose, et qu'en cela, des sols glissants peuvent être des facteurs prédisposants. Nakano *et al.* (1987) ajoutent que des sols abrasifs ou instables, en entraînant des lésions de pieds changent la manière dont les animaux répartissent leur poids et donc peut créer

de contraintes mécaniques anormales sur certaines articulations, les rendant plus à même de développer des lésions.

d. Maladies intercurrentes

Crenshaw (2006) explique que l'ostéochondrose ne semble pas être le résultat d'autres affections, notamment infectieuses mais qu'elle peut être aggravée par des maladies intercurrentes. Selon cet auteur, ces maladies peuvent avoir des conséquences comme des traumatismes dus à un affaiblissement ou encore des changements dans les voies de signalisation des cytokines. Crenshaw (2006) signale aussi que l'impact des vaccinations sur la maladie n'est pas connu, mais que la prévention de certaines affections pourrait permettre de limiter l'aggravation des lésions d'ostéochondrose.

Hendrickson *et al.* (2018) ont étudié la prévalence des lésions d'ostéochondrose chez des poulains ayant présenté des infections bactériennes au cours de leur croissance. Sur une cohorte de 28 chevaux, 67,9 % des individus présentaient au moins une lésion sur un boulet ou un jarret. En comparant à des cohortes issues d'autres études menées sur des trotteurs (Lykkjen *et al.*, 2011 ; Philipsson *et al.*, 2010 ; Grøndahl et Dolvik, 1993), Hendrickson *et al.* (2018) obtiennent une prévalence significativement plus élevée ($p < 0,007$) sauf pour l'étude de Lykkjen *et al.* (2011) pour laquelle le seuil de significativité n'était pas atteint ($p = 0,058$). Les auteurs concluent que la survenue d'affections septiques lors de la croissance des poulains pourrait prédisposer au développement des lésions d'ostéochondrose.

Wormstrand *et al.* (2018) se sont aussi intéressés au lien éventuel entre le développement de l'ostéochondrose et la présence d'arthrite septique ou d'ostéomyélite. Ils ont ainsi mis en évidence chez des poulains présentant une infection articulaire ou osseuse la présence de bactéries et d'une infiltration neutrophilique dans les canaux vasculaires des cartilages de croissance. Autour de ces derniers ont été retrouvées des aires de nécrose chondrocytaires avec un retard d'ossification, évoquant une forme d'ostéochondrose que les auteurs qualifient de septique. Selon ces derniers, cette forme n'ayant pas une origine génétique, les individus en étant atteints pourraient être utilisés pour la reproduction.

E. Évolution

Van Weeren (2006) insiste sur le caractère dynamique de la maladie : avec les processus de réparation mis en place, des petites lésions peuvent totalement guérir ou devenir radiographiquement invisibles. De même, les temps d'apparition et de réparation des lésions ne sont pas les mêmes en fonction des articulations considérées. L'auteur montre pour le jarret la présence de lésions dès l'âge d'un mois, et une réparation ou une stabilisation des lésions à 5 mois. Pour le grasset au contraire il annonce que les lésions apparaissent plus tardivement vers 3 mois, avec un pic à 6 mois et deviennent stables entre 8 et 9 mois. De nombreux changements peuvent donc altérer le diagnostic dans la première année de vie.

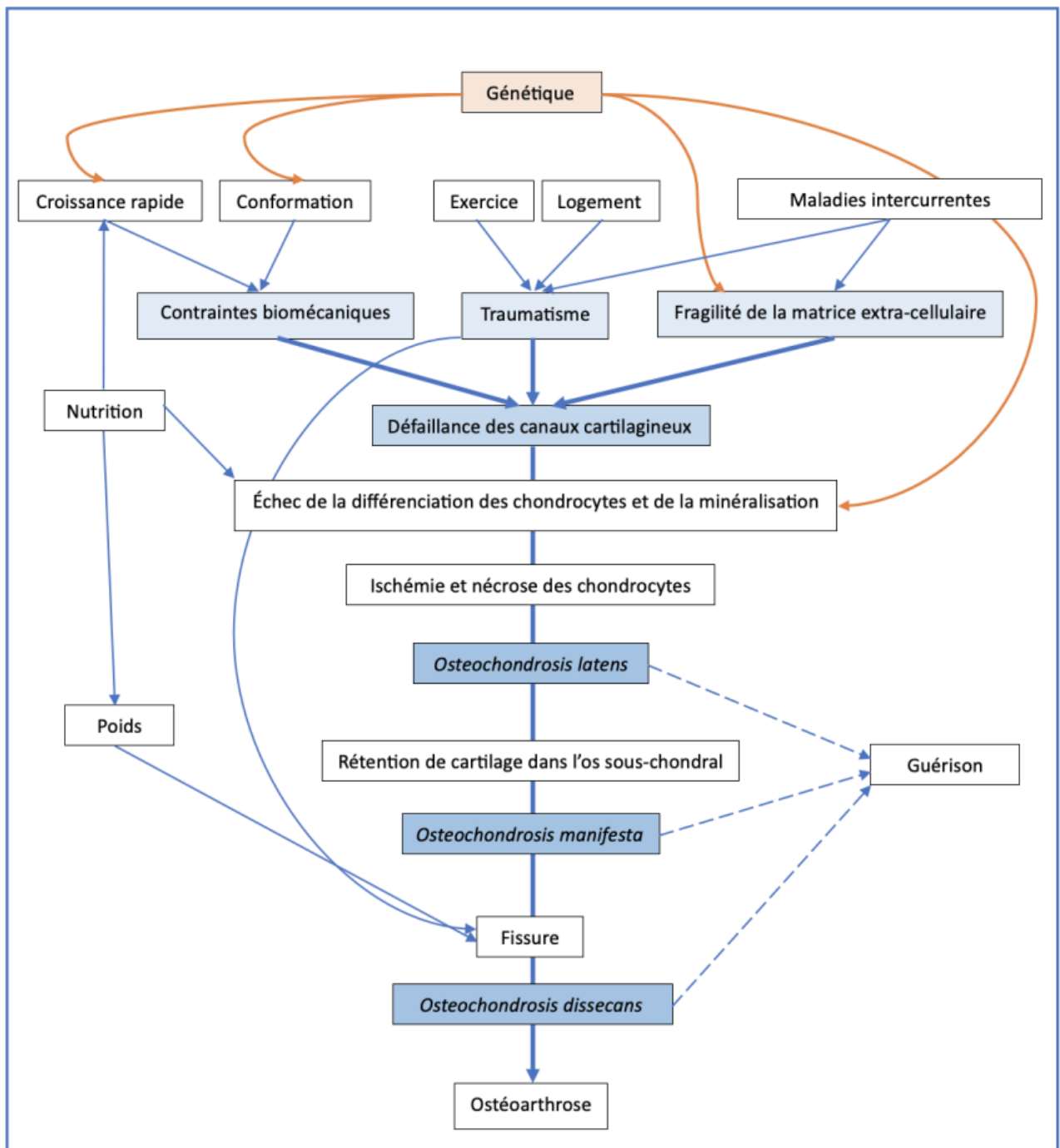
Jacquet *et al.* (2013) ont étudié l'évolution de signes radiographiques d'AOAJ sur 321 chevaux (Pur-sang, Trotteurs et Selle Français) entre 6 et 18 mois d'âge. Parmi les lésions suivies, 32,3 % d'entre elles ne montraient pas de différence entre les deux examens et 46,6 % n'étaient plus détectables au deuxième examen soulignant ainsi qu'une grande partie des lésions étaient stables ou se résolvaient spontanément. En revanche, 38,7 % des lésions identifiées à 18 mois n'étaient pas présentes à 6 mois et constituaient donc de nouvelles lésions.

De même, Van Cauter *et al.* (2023) ont montré en réalisant deux examens radiographiques entre 12 et 36 mois sur 58 chevaux, que sur 36 lésions répertoriées, 25% présentaient une évolution, que ce soit une aggravation ou une amélioration. Ces auteurs suggèrent donc qu'une évolution après un an est encore possible, tout comme l'apparition de nouvelles lésions, et que d'autres études sont nécessaires pour mieux appréhender la dynamique de cette maladie.

Jeffcott (1991) rapporte que l'issue finale des lésions d'ostéochondrose non réparée est l'apparition d'ostéoarthrose secondaire. Cette dernière peut avoir de graves conséquences pour l'animal. En particulier chez le cheval, son développement au niveau des articulations intervertébrales peut entraîner une sténose du canal et consécutivement l'apparition d'un syndrome de Wobbler.

La pathogénie de l'ostéochondrose est une énigme qui a intéressé de nombreux scientifiques depuis des décennies. Au sein des différentes théories, celle de la défaillance vasculaire est prédominante : elle explique le développement de zones nécrotiques dans le cartilage de croissance. La raison de la défaillance de ces vaisseaux n'est quand-à-elle pas encore élucidée, mais de nombreux facteurs semblent entrer en jeu comme un affaiblissement de la matrice cartilagineuse ou des contraintes biomécaniques répétées. Enfin, d'autres facteurs propres au mode de vie des animaux peuvent être prédisposant ou protecteurs de la maladie. Ainsi, l'apport en énergie de la ration, une vitesse de croissance trop élevée, le type de logement, la gestion de l'exercice ou encore l'existence de maladies intercurrentes peuvent faciliter ou non la mise en place de lésions. Un résumé de ces différents facteurs est présenté dans la figure 16. L'ostéochondrose est donc une maladie multifactorielle avec une pathogénie complexe qui n'est pas encore totalement élucidée à ce jour, dans laquelle la génétique pourrait elle aussi jouer un rôle important.

Figure 16 : Schéma récapitulatif des différentes hypothèses sur l'étiologie de l'ostéochondrose (inspiré de schémas de Jeffcott, 1991 et Ytrehus *et al.*, 2007)



Deuxième partie : Données actuelles sur la génétique de l'ostéochondrose

1. Pertinence de la recherche en génétique de l'ostéochondrose chez le cheval et le porc

A. Des espèces sujettes à l'ostéochondrose

Comme détaillé dans la première partie, le cheval et le porc sont deux espèces particulièrement touchées par l'ostéochondrose. La prévalence élevée et l'impact économique non négligeable causé par la perte de chance, sportive pour le cheval et économique pour le porc, en font deux espèces pour lesquelles la sélection, si l'héritabilité est suffisante, serait particulièrement intéressante pour diminuer les conséquences de cette maladie. De même, l'identification des gènes, du transcriptome ou des protéines impliquées pourrait créer des opportunités pour développer de nouvelles méthodes de diagnostic, de traitement ou encore pour avoir une meilleure compréhension des processus pathogéniques impliqués, qui pourraient aussi être applicables en médecine humaine.

B. Recrutement des animaux pour la réalisation d'études génétiques

Les études nécessaires pour évaluer l'influence de la génétique sur le développement de l'ostéochondrose sont des études nécessitant de grands effectifs pour bénéficier d'une puissance statistique satisfaisante. Pour les calculs d'héritabilité présentés plus loin par exemple, les cohortes comportaient entre 180 (McCoy *et al.*, 2016) et plus de 7000 animaux (Hilla et Distl, 2013). Les quelques études GWAS (Genome Wide Association Study) aussi présentées plus loin comptaient entre 298 (Rangkasenee *et al.*, 2013a) et 525 (Teyssède *et al.*, 2011) animaux. La disponibilité des animaux pour obtenir des cohortes de taille suffisante est une contrainte non négligeable, d'autant plus que tous les animaux recrutés ne seront pas forcément atteints par la maladie. La grande productivité de ces filières en Europe permet d'assurer des effectifs relativement conséquents. Pour les chevaux, la plupart des études recrutent des animaux présentés dans des centres vétérinaires pour des visites d'achat ou des bilans radiographiques de dépistage (comme Teyssède *et al.*, 2011). Certaines recrutent des chevaux directement chez des éleveurs, généralement des yearlings (comme McCoy *et al.*, 2016) Les porcs sont quand-à-eux souvent recrutés dans des centres d'élevage (comme pour Rangkasenee *et al.*, 2013a).

C. Des espèces au génome séquencé

L'intérêt pour le séquençage du génome du cheval s'est développé dans les années 90 avec le but d'élucider les mécanismes sous-jacents au développement des maladies héréditaires (Petersen et Coleman, 2020). En effet, Wade *et al.*, (2009), rapportent que le cheval peut être atteint par plus de 90 maladies héréditaires différentes pouvant servir de modèle pour la recherche en médecine humaine. En 1995 est formé le « Horse Genome Project » visant à réunir l'ensemble des données internationales connues sur le génome équin et finalement en 2006, le cheval est classé par le National Human Genome Research Institute comme espèce prioritaire pour l'effort collectif de

séquençage génomique (Petersen et Coleman, 2020). Une ébauche de génome de référence est réalisée en 2009 par Wade et al. (à partir du séquençage de l'ADN de Twilight, une jument Pur-sang) et est nommée EquCab2.0. Ce séquençage révèle une taille de génome comprise entre 2,5 et 2,7 Gb, répartis sur 31 autosomes (notés ECA pour Equus Caballus Autosome) et les chromosomes sexuels. De plus, la comparaison des chromosomes équins et humains révèle une synténie assez proche, avec 17 chromosomes équins soit (53% de l'ensemble de l'information génétique) contenant du matériel d'un chromosome humain, confirmant l'intérêt de cette espèce pour les progrès en génétique humaine. Ce génome est par la suite complété en partie par des séquences additionnelles récupérées sur un demi-frère de Twilight. Un nouveau génome de référence nommé EquCab3.0 est publié en 2018, présentant une meilleure évaluation du transcriptome : le nombre de trous est ainsi passé de 55 Mb (soit 2,2 % du génome) à 9 Mb (soit 0,34 % du génome). Cette référence continue d'être complétée régulièrement (Raudsepp *et al.*, 2019 ; Petersen et Coleman, 2020).

Raudsepp *et al.* (2019) indiquent que le séquençage du génome a permis d'ouvrir la voie au développement de nombreux marqueurs du génome, appuyés sur le polymorphisme de ce dernier. Notamment, plusieurs générations de puces à SNP (Single Nucleotide Polymorphism) se sont succédées permettant de faciliter la cartographie de plusieurs traits ou maladies de l'espèce comme par exemple le syndrome du poulain lavande. Dans la suite de cette thèse, la majorité des auteurs ont utilisé la puce Illumina EquineSNP50 qui comportait 54 602 SNPs issus de EquCab2.0 (Lykkjen *et al.*, 2010 ; Corbin *et al.*, 2011 ; Teyssède *et al.*, 2011).

Le séquençage du génome porcine est quand-à-lui mis en avant en 2003 avec la création du « Swine Genome Sequencing Consortium » visant à coordonner les recherches internationales (Groenen, 2016). En 2012, l'ensemble des données collectées par un séquençage Sanger en utilisant des chromosomes bactériens artificiels, puis un séquençage shotgun de l'ensemble du génome, mène à l'assemblage d'un génome de référence constitué de 2,6 Gb repartis entre 36 autosomes (notés SSC pour Sus Scrofa Chromosome) et les chromosomes sexuels (Groenen *et al.*, 2012). Selon Groenen (2016), près de 350 génomes complets ont été séquencés pour étudier leurs variations depuis 2013. Dans leur étude de 2012, ce même auteur et son équipe s'interrogeaient sur la pertinence du porc comme modèle biomédical, notamment pour l'humain. Les séquençages ont permis par exemple de comparer certaines séquences protéiques retrouvées chez le porc et l'humain, et de repérer des séquences où l'on retrouve des acides-aminés responsables de différentes maladies chez l'homme.

Dans les différentes études analysées dans cette thèse, les auteurs ont souvent recours, de manière analogue à la puce Illumina EquineSNP50 évoquée précédemment pour les chevaux, à la puce Illumina PorcineSNP60 contenant 62 163 SNPs répartis de manière équitable sur le génome (Rangkasenee *et al.*, 2013a; van Son *et al.*, 2018).

Les séquençages des génomes du porc et du cheval ont permis d'établir des génomes de références facilitant ainsi la recherche dans ces deux espèces. De plus, ils ont permis de confirmer l'existence de similarités entre les génomes de ces espèces et celui de l'homme, permettant d'en faire des modèles intéressants pour l'étude des facteurs génétiques de certaines maladies qui leurs sont communes, comme l'ostéochondrose. En ce qui concerne cette dernière, la fréquence de cette maladie chez le porc et le cheval et la grande disponibilité des individus, liée à des filières très prolifiques, en font des espèces de choix pour la recherche génétique.

2. Étude de l'héritabilité de l'ostéochondrose chez le cheval et le porc

A. Héritabilité et corrélation génétique chez le cheval

a. Notes sur les différents modèles de calculs de l'héritabilité

Dans une population donnée, l'héritabilité permet d'estimer la part de variabilité phénotypique qui peut être attribuée à une variabilité génétique. Elle permet donc d'estimer, pour une maladie, la part de responsabilité de la génétique dans sa physiopathologie. Comme la prévalence, c'est une donnée qui peut facilement varier en fonction de la méthode de calcul utilisée, de la taille de l'échantillon et des relations familiales entre les membres du groupe étudié. Dans les études d'héritabilité sur l'ostéochondrose, plusieurs modèles sont fréquemment utilisés parmi lesquels le modèle sire et le modèle animal. Le modèle sire ne prend pas en compte les relations familiales autres que la fraternité par le père (demi-frères) alors que le modèle animal prend en compte tous les parents de l'animal. En fonction des données utilisées, on peut aussi ajouter aux modèles précédents un modèle linéaire pour les données de type binaires ou à seuil lorsqu'il y a plusieurs catégories à utiliser (Distl, 2013).

b. Héritabilités par race

En s'intéressant aux héritabilités calculées dans plusieurs études ces dernières années, on retrouve des résultats (résumés dans le tableau 10) allant de 0,08 (Russell *et al.*, 2016) à 0,32 (Teyssède *et al.*, 2011), ce qui relève d'une héritabilité faible à moyenne. L'héritabilité la plus élevée parmi ces études est retrouvée chez le trotteur français avec 0,32 qui est une valeur cohérente avec l'intervalle d'héritabilité avancée par Teyssède *et al.* (2011) qui allait de 0,17 à 0,52. Ces mêmes auteurs parlent aussi d'un intervalle pour l'héritabilité chez les chevaux de selle qui irait de 0 à 0,37. Les trois valeurs annoncées dans le tableau 10 appartiennent bien à cet intervalle, et on retrouve donc bien une valeur maximale inférieure à celle des Trotteurs. Enfin, pour les Pur-sang, la valeur obtenue la plus récente était de 0,08 (Russell *et al.*, 2016), ce qui est une héritabilité très faible. Dans une autre étude sur les Pur-sang (Corbin *et al.*, 2011), les auteurs rapportent aussi une estimation de l'héritabilité très faible (mais non significative). Il semblerait à première vue que l'héritabilité ne soit pas la même entre ces trois types de chevaux, avec une plus grande valeur chez les Trotteurs et une valeur moindre chez les Pur-sang. La part de génétique dans le développement de l'ostéochondrose serait donc plus forte chez les Trotteurs que chez les chevaux de selle et les Pur-sang.

Tableau 10 : Héritabilités calculées pour l'ostéochondrose dans différentes études au cours de ces quinze dernières années chez le cheval

Étude	Année	Race	Modèle	Effectif	Héritabilité	Standard Error
McCoy <i>et al.</i>	2019	Trotteur américain	/	479	0,24	0,16
Russell <i>et al.</i>	2016	Pur-sang Australien	Sire	1671	0,08	0,06
McCoy <i>et al.</i>	2016	Trotteurs	/	180	0,19	0,38
Hilla et Distl	2013	Hanovrien	Linéaire et animal	7396	0,17	0,2
Castle	2012	Pur-sang Australien	/	1004	0,11	/
Teyssèdre <i>et al.</i>	2011	Trotteur Français	/	525	0,32	0,14
Jönsson <i>et al.</i>	2011	Selle Suédois	Linéaire et animal	3199	0,13	0,07
Van Grevenhof <i>et al.</i>	2009	KWPN	Linéaire et animal	811	0,23	0,09

Il est tout de même important de signaler que dans certaines études utilisées ici la standard erreur était assez élevée rendant la précision de l'estimation de l'héritabilité moins bonne et donc son interprétation plus complexe. Les grandes différences d'effectifs peuvent aussi beaucoup influencer sur les résultats, notamment pour McCoy *et al.* (2016), McCoy *et al.* (2019) et Teyssèdre *et al.* (2011) qui utilisent des effectifs très faibles comparés aux autres études.

c. Héritabilités par articulation

De nouveau, il est intéressant de détailler les résultats de l'héritabilité en fonction des articulations touchées par l'ostéochondrose. Si on compare les résultats de sept études présentées dans les tableaux 10, 11 et 12 (dont une partie des données sont issues d'une étude de Naccache *et al.*, 2018) on remarque d'abord qu'il y a des grandes variations avec des héritabilités allant de 0,01 à 0,43 pour les boulets, de 0 à 0,63 pour les jarrets et de 0,02 à 0,35 pour les grassets, ce qui balaye des valeurs d'héritabilités très faibles à assez élevées. Ricard *et al.* (2013) ont aussi calculé une héritabilité pour le carpe chez le Trotteur Français qui atteint 0,23 avec une standard error de 0,02.

Il semblerait que le jarret soit l'articulation pour laquelle l'héritabilité est la plus élevée, quelle que soit la race. L'étude de Zimmermann et Distl (2023) calcule des héritabilités, non pas à partir de pédigrées comme dans les autres études, mais à l'aide d'informations collectées par génotypage. Ils obtiennent des valeurs d'héritabilité plus élevées et estiment que cette méthode est plus fiable et plus facile à utiliser. Cela explique alors le fait qu'ils obtiennent des héritabilités beaucoup plus élevées que les autres études pour les trois articulations considérées. Si on met de côté cette étude réalisée différemment qui nous ferait considérer que le Hanovrien présente l'héritabilité la plus élevée toutes articulations confondues, on retrouve de grandes variations en fonction des races : le Selle Suédois présente alors l'héritabilité la plus élevée pour le boulet, le Trotteur Français pour le jarret et le Hanovrien pour le grasset. On peut également noter que pour l'ensemble des études, les standard errors sont un peu moins élevées que pour les calculs de l'héritabilité générale, même si elles restent pour certaines non négligeables.

Tableau 11 : Héritabilités calculées pour le boulet dans différentes études au cours de ces quinze dernières années chez le cheval (données issues en partie de Naccache *et al.*, 2018)

Étude	Année	Race	Modèle	Effectif	Héritabilité	Standard Error
Zimmermann et Distl	2023	Hanovrien	Linéaire	446	0,41 à 0,43	0,14
Russell <i>et al.</i>	2016	Pur-sang Australien	Sire	1671	0,02	0,10
Hilla et Distl	2013	Hanovrien	Linéaire et animal	7396	0,17	0,03
Ricard <i>et al.</i>	2013	Trotteur Français	Mixte	2106	Antérieurs 0,01 Postérieurs 0,29	Antérieurs 0,02 Postérieurs 0,06
Teyssède <i>et al.</i>	2011	Trotteur Français	/	525	0,27	0,13
Jönsson <i>et al.</i>	2011	Selle Suédois	Linéaire et animal	3199	0,32	0,16
Van Grevenhof <i>et al.</i>	2009	KWPN	Linéaire et animal	811	0,14	0,08

Tableau 12 : Héritabilités calculées pour le jarret dans différentes études au cours de ces quinze dernières années chez le cheval (données issues en partie de Naccache *et al.*, 2018)

Étude	Année	Race	Modèle	Effectif	Héritabilité	Standard Error
Zimmermann et Distl	2023	Hanovrien	Linéaire	446	0,62 à 0,63	0,12
Russell <i>et al.</i>	2016	Pur-sang Australien	Sire	1671	0	/
Hilla et Distl	2013	Hanovrien	Linéaire et animal	7396	0,35	0,04
Ricard <i>et al.</i>	2013	Trotteur Français	Mixte	2106	0,19	0,05
Teyssède <i>et al.</i>	2011	Trotteur Français	/	525	0,45	0,11
Jönsson <i>et al.</i>	2011	Selle Suédois	Linéaire et animal	3199	0,32	0,16
Van Grevenhof <i>et al.</i>	2009	KWPN	Linéaire et animal	811	0,36	0,11

Tableau 13 : Héritabilités calculées pour le grasset dans différentes études au cours de ces dix dernières années chez le cheval (données issues en partie de Naccache *et al.*, 2018)

Étude	Année	Race	Modèle	Effectif	Héritabilité	Standard Error
Zimmermann et Distl	2023	Hanovrien	Linéaire	446	0,23 à 0,25	0,11 à 0,12
Russell <i>et al.</i>	2016	Pur-sang Australien	Sire	1671	0,16	0,12
Hilla et Distl	2013	Hanovrien	Linéaire et animal	7396	0,35	0,04
Ricard <i>et al.</i>	2013	Trotteur Français	Mixte	2106	0,02	0,02
Jönsson <i>et al.</i>	2011	Selle Suédois	Linéaire et animal	3199	0,09	0,11
Van Grevenhof <i>et al.</i>	2009	KWPN	Linéaire et animal	811	0,05	0,05

d. Corrélation génétique

Hilla et Distl (2013) se sont attardés, en plus de leurs calculs d'héritabilité, sur la corrélation génétique de l'ostéochondrose entre l'atteinte de différentes articulations chez le Hanovrien. Leur étude est particulièrement intéressante car elle a été réalisée sur le plus gros effectif de chevaux jusqu'alors et est plus détaillée que d'ordinaire. Ils ont ainsi distingué plusieurs types de lésions : l'ostéochondrose (OC, tous stades confondus), l'*osteocondrosis dissecans* (OCD), les fragments ostéochondraux palmaires et plantaires (POF) et les fragments ostéochondraux dorso-distaux (DOF). Il est important de noter que les fragments ostéochondraux, s'ils peuvent être des lésions d'ostéochondrose, peuvent aussi admettre d'autres causes et notamment traumatique pour les POF.

Le tableau 14 présente les résultats de Hilla et Distl (2013) concernant les corrélations génétiques entre les différentes lésions étudiées. Les corrélations les plus élevées sont retrouvées entre les lésions d'OC et d'OCD quelle que soit l'articulation étudiée, soutenant l'idée que ces deux types de lésions peuvent être considérés comme un seul et même caractère du point de vue génétique. Il est intéressant de noter que les POF sont toujours négativement corrélés aux autres lésions. De même pour les DOF, les corrélations génétiques sont négatives ou proches de zéro ce qui a amené les auteurs à considérer le fait que les DOF et les POF doivent être traités comme des caractères différents des lésions d'OC et d'OCD lors des analyses génétiques. Les autres corrélations étudiées ne montraient pas de valeurs très élevées ou n'étaient pas significatives. On peut toutefois relever une valeur plus élevée que les autres pour la corrélation entre l'OC du jarret et l'OC du grasset, laissant entrevoir une origine génétique commune à l'atteinte de ces deux articulations.

Tableau 14 : Corrélations génétiques sans transformation entre différentes lésions d'ostéochondrose et leurs Standard Error calculées par Hilla et Distl (2013)

	OC Jarret	OC Grasset	OC Boulet	OCD Jarret	OCD Grasset	OCD Boulet	POF	DOF
OC Jarret	/	0,258 ¹ (0,047)	0,025 ¹ (0,022)	0,99	/	/	-0,238 ¹ (0,104)	-0,139 ¹ (0,029)
OC Grasset	0,258 (0,047)	/	0,155 ¹ (0,035)	/	0,97	/	-0,180 ¹ (0,074)	0,150 ¹ (0,031)
OC Boulet	0,025 (0,022)	0,155 (0,035)	/	/	/	0,99	-0,349 ¹ (0,123)	0,014 ¹ (0,032)
OCD Jarret	0,99	/	/	/	0,170 (0,092)	-0,119 (0,136)	-0,066 (0,074)	-0,364 ¹ (0,063)
OCD Grasset	/	0,97	/	0,170 (0,092)	/	-0,180 (0,179)	-0,054 (0,122)	0,007 (0,173)
OCD Boulet	/	/	0,99	-0,119 (0,136)	-0,180 (0,179)	/	-0,226 (0,118)	-0,026 ¹ (0,063)
POF	-0,238 (0,104)	-0,180 (0,074)	-0,349 (0,123)	-0,066 (0,074)	-0,054 (0,122)	-0,226 (0,118)	/	-0,308 ¹ (0,096)
DOF	-0,139 (0,029)	0,150 (0,031)	0,014 (0,032)	-0,364 (0,063)	0,007 (0,173)	-0,026 (0,063)	-0,308 (0,096)	/

¹ Corrélation génétique significative, seuil non précisé

Dans le tableau 15 tiré de la même étude, les corrélations génétiques pour chaque lésion sont cette fois-ci évaluées entre les membres antérieurs et postérieurs. Il semble y avoir une bonne corrélation (supérieure à 0,5) excepté pour les POF, pour laquelle le coefficient est négatif : il apparaît alors nécessaire de faire une distinction génétique entre les POF des antérieurs et ceux des postérieurs.

Tableau 15 : Corrélations génétiques sans transformation entre la présence de lésions d'ostéochondrose sur les membres antérieurs et sur les membres postérieurs et leurs Standard Error calculées par Hilla et Distl (2013)

	OC	OCD	POF	DOF
Membres antérieurs et membres postérieurs	0,597 (0,120)	0,792 (0,234)	-0,453(0,302)	0,706 (0,116)

Enfin le tableau 16, résume les résultats que les auteurs ont obtenu en distinguant, pour les POF et les DOF, les atteintes des antérieurs et des postérieurs. Il en ressort que les POF des postérieurs sont corrélés négativement avec toutes les formes d'OC et d'OCD, contrairement aux

POF des antérieurs qui sont eux corrélés, même faiblement, aux lésions d'OC et d'OCD des antérieurs. Ainsi, seuls les POF antérieurs semblent être intéressants à étudier dans le cadre de l'ostéochondrose. Les résultats des DOF sont apparus comme moins tranchés, avec une corrélation positive entre les DOF postérieurs et les atteintes des postérieurs.

Tableau 16 : Corrélations génétiques sans transformation entre la présence de lésions POF et DOF antérieures ou postérieures et la présence de lésions d'OC ou d'OCD sur les membres antérieurs et postérieurs et leurs Standard Error calculées par Hilla et Distl (2013)

	POF antérieur	POF postérieur	DOF antérieur	DOF postérieur
OC boulet antérieur	0,045 (0,244)	-0,258 (0,199)	-0,415 (0,086)	-0,186 (0,163)
OCD boulet antérieur	0,118 (0,224)	-0,181 (0,204)	-0,297 (0,103)	-0,105 (0,206)
OC boulet postérieur	-0,137 (0,141)	-0,242 (0,122)	0,420 (0,241)	0,253 (0,157)
OCD boulet postérieur	-0,144 (0,117)	-0,204 (0,117)	-0,061 (0,256)	0,315 (0,187)

Finalement, les auteurs concluent que chez les Hanovriens, quatre grands types de lésions devraient être étudiés séparément (car n'ayant pas de corrélation génétique suffisamment élevée entre eux) : l'OC/OCD des boulets et les POF antérieurs, l'OC/OCD des jarrets et des grassets, les POF des membres postérieurs et enfin les DOF des boulets. Ce constat permet de soulever l'idée qu'au-delà d'une classification histologique ou anatomique, il peut être pertinent de déterminer aussi une classification des lésions d'ostéochondrose en fonction des liens génétiques qu'elles peuvent avoir entre elles qui pourrait par la suite permettre de rechercher des mécanismes de pathogénie différents et d'envisager une sélection génétique plus efficace.

Il est cependant possible d'émettre quelques réserves sur les résultats de cette étude, avec notamment le fait que les auteurs utilisent les données obtenues avant corrections et non pas les corrélations résiduelles, qui donnent des résultats beaucoup plus bas et difficilement interprétables. De même, il est important de rappeler que cette étude ne concerne qu'une race de chevaux, et qu'il ne faut pas généraliser ces résultats à d'autres races sans se référer à une étude spécifique de corrélation génétique.

B. Héritabilité et corrélation génétique chez le porc

a. Héritabilité générale

Aasmundstad *et al.* (2013) rapportent que dans une étude de 2000, Jørgensen et Andersen ont déterminé une héritabilité sur la totalité des lésions rencontrées sur 2042 porcs (Landrace et Yorkshire) de 0,38. Dans leur propre étude, Aasmundstad *et al.* (2013) trouvent sur 1449 verrats Landrace une héritabilité générale de 0,31 (SE = 0,09), ce qu'ils considèrent comme une héritabilité moyenne à élevée. Yazdi *et al.* (2000) ont quant à eux trouvé des valeurs d'héritabilité proches dans la race Landrace et Yorkshire qui étaient en moyenne de 0,21. Ces différentes

valeurs semblent indiquer une héritabilité moyenne à légèrement élevée de l'ostéochondrose chez le porc et sont cohérentes avec l'intervalle de 0,1 à 0,5 donné par Rangkasenee *et al.* (2013a), fondé sur des études antérieures. Seules les races Landrace et Yorkshire sont retrouvées le plus fréquemment dans ces études et ne semblent pas présenter de différences majeures en termes d'héritabilité. Il serait intéressant de pouvoir comparer ces résultats avec ceux d'autres races afin d'évaluer le caractère changeant ou non de l'héritabilité de l'ostéochondrose en fonction des races chez le porc.

b. Héritabilité par articulation

Le tableau 17, présente les résultats de deux études : une étude de 2010 pour Storskrubb *et al.* (2010) (réalisée sur 326 Yorkshire Finlandais et 464 Landrace Finlandais avec un modèle linéaire) et une étude de 2013 pour Aasmundstad *et al.* (réalisée sur 2449 verrats Landrace avec un modèle animal multivarié). Ces deux groupes d'auteurs se sont intéressés à l'héritabilité de l'ostéochondrose sur les articulations du coude et du grasset. Les résultats obtenus sont difficilement comparables entre les deux études car Aasmundstad *et al.* (2013) ont choisi de calculer les héritabilités par site lésionnel et par membre et non par type d'articulation. Il est toutefois intéressant d'observer qu'ils trouvent des résultats différents selon qu'ils considèrent l'articulation droite ou gauche, même si ces différences ne sont pas très grandes. L'héritabilité la plus grande est de 0,21, soit une héritabilité plutôt moyenne et est observée pour le condyle médial droit de l'humérus, et pour les fémurs considérés dans leur entièreté. En revanche, on trouve une héritabilité très faible pour l'humérus entier du Landrace Finlandais et faible pour le condyle médial du fémur droit et latéraux des deux fémurs. Il semble donc plus intéressant de considérer l'articulation dans son entièreté plutôt que chaque site lésionnel individuellement pour passer d'une héritabilité faible à une héritabilité moyenne, mais les standard errors apparaissent assez élevées lorsque l'on considère les os en entier ce qui peut remettre en cause ce constat.

Tableau 17 : Héritabilités par articulation calculées par Aasmundstad *et al.* (2013) et Storskrubb *et al.* (2010) chez le porc

Articulation	Localisation	Étude	Race	Héritabilité	Standard Error
Coude (humérus)	Humérus droit, médial	Aasmundstad <i>et al.</i> (2013)	Landrace	0,21	0,08
	Humérus gauche, médial	Aasmundstad <i>et al.</i> (2013)	Landrace	0,17	0,07
	Humérus entier	Storskrubb <i>et al.</i> (2010)	Yorkshire Finlandais	0,17	0,20
	Humérus entier	Storskrubb <i>et al.</i> (2010)	Landrace Finlandais	0,04	0,13
Grasset (fémur)	Fémur droit, médial	Aasmundstad <i>et al.</i> (2013)	Landrace	0,09	0,06
	Fémur droit, latéral	Aasmundstad <i>et al.</i> (2013)	Landrace	0,14	0,07
	Fémur gauche, médial	Aasmundstad <i>et al.</i> (2013)	Landrace	0,08	0,05
	Fémur gauche, latéral	Aasmundstad <i>et al.</i> (2013)	Landrace	0,06	0,06
	Fémur entier	Storskrubb <i>et al.</i> (2010)	Yorkshire Finlandais	0,21	0,18
	Fémur entier	Storskrubb <i>et al.</i> (2010)	Landrace Finlandais	0,21	0,14

c. Corrélation génétique

Aasmundstad *et al.* (2013) se sont intéressés à la corrélation génétique entre l'atteinte d'un site particulier et d'une part la somme des scores lésionnels (donc la gravité de l'atteinte) et d'autre part l'atteinte d'autres zones de prédilection (tableau 18). Cette étude a été menée sur 1449 porcs de race Landrace, dont les lésions ont été objectivées grâce au scanner et les corrélations ont été calculées avec un modèle animal multivarié.

Tableau 18 : Corrélations génétiques (et leur Standard Errors) entre la somme des scores d'ostéochondrose et les sites lésionnels chez le Landrace selon Aasmundstad *et al.* (2013)

	Somme des scores d'OC	Humérus droit, médial	Humérus gauche, médial	Fémur droit, médial	Fémur droit, latéral	Fémur gauche, médial	Fémur droit, latéral
Somme des scores d'OC	/	0,94 (0,07)	0,92 (0,09)	0,38 (0,31)	0,61 (0,20)	0,84 (0,23)	0,26 (0,39)
Humérus droit, médial	0,94 (0,07)	/	0,96 (0,09)	0,46 (0,37)	0,24 (0,32)	0,68 (0,44)	NS
Humérus gauche, médial	0,92 (0,09)	0,96 (0,09)	/	0,01 (0,42)	0,24 (0,35)	0,42 (0,47)	NS
Fémur droit, médial	0,38 (0,31)	0,46 (0,37)	0,01 (0,42)	/	NS	NE	NS
Fémur droit, latéral	0,61 (0,20)	0,24 (0,32)	0,24 (0,35)	NS	/	NS	NE
Fémur gauche, médial	0,84 (0,23)	0,68 (0,44)	0,42 (0,47)	NE	NS	/	NS
Fémur droit, latéral	0,26 (0,39)	NS	NS	NS	NE	NS	/

NS : non significatif, corrélation génétique dont la standard error dépassait 0,5

NE : non estimée

Les auteurs ont montré une corrélation génétique positive plutôt moyenne à élevée entre la sévérité de l'atteinte et l'atteinte d'une localisation particulière, notamment pour les lésions des humérus et du fémur gauche. Pour la corrélation génétique entre l'atteinte de certaines localisations, on remarque qu'elle est particulièrement élevée pour une atteinte conjointe des deux humérus (avec une standard error plutôt faible). Les corrélations pour les autres localisations sont plutôt moyennes ou avec des standard errors trop élevées. Il est important de noter que les standard error pour la plupart des corrélations génétiques calculées restent élevées même si elles sont inférieures à 0,5. Les auteurs ajoutent qu'au vu des bonnes corrélations génétiques du trait « somme des scores lésionnels » avec les autres traits et de son héritabilité, il serait plus efficace d'orienter la sélection des porcs sur ce dernier.

Dans une autre étude, Storskrubb *et al.* (2010) ont quand-à eux étudié la corrélation génétique entre la présence de lésions d'ostéochondrose sur les antérieurs et la présence de lésions sur les postérieurs chez des Yorkshires Finlandais et Landraces Finlandais en considérant les deux humérus pour les antérieurs et les deux fémurs pour les postérieurs. Ils ont alors trouvé une corrélation positive de 0,31 (avec une standard error de 0,67 ce qui est très élevé et rend la

valeur peu fiable). Ils rapportent que dans d'autres études certains auteurs ont trouvé une corrélation plus forte (0,52 pour Jørgensen et Andersen, 2000) et d'autres une corrélation plus faible (-0,14 pour Luther *et al.*, 2007).

Storskrubb *et al.* (2010) se sont aussi intéressés à la corrélation génétique entre le pourcentage de viande sur la carcasse et les scores lésionnels d'ostéochondrose respectivement sur les humérus et les fémurs, en partant du principe que plus le pourcentage de viande est élevé plus les os ont de poids et de contraintes à supporter. Deux formules différentes ont été utilisées pour déterminer le pourcentage de viande : le Hennessy meat pourcentage et le test station meat pourcentage. Les résultats sont présentés dans tableau 19.

Tableau 19 : Corrélations génétiques (et leurs standard error) entre le pourcentage de viande sur la carcasse et les score d'ostéochondrose sur les humérus et les fémurs chez des Yorkshire Finlandais et des Landrace Finlandais calculés par Storskrubb *et al.* (2010)

	Score d'ostéochondrose sur les humérus	Score d'ostéochondrose sur les fémurs
Hennessy Meat pourcentage	-0,58 (0,76)	0,24 (0,29)
Test Station Meat pourcentage	-0,42 (0,62)	0,12 (0,24)

Les auteurs ont mis en évidence une corrélation génétique négative pour les humérus (qui impliquerait que les porcs avec un pourcentage de viande élevé seraient plus résistants à l'ostéochondrose) et au contraire une corrélation positive pour les fémurs (qui impliqueraient donc une plus forte sensibilité à l'ostéochondrose), les corrélations étant associées à des standard error non négligeables. Au vu de ces résultats et des études précédentes qui selon Storskrubb *et al.* (2010) n'avaient mis en évidence que des corrélations faibles, les auteurs concluent que le pourcentage de viande de la carcasse et l'ostéochondrose ne seraient probablement pas ou peu corrélés génétiquement parlant et que d'autres études seraient nécessaires pour confirmer ou infirmer ces résultats.

Enfin, Aasmundstad *et al.* (2013) ont cherché à déterminer la corrélation génétique entre la vitesse de croissance en jours et la somme des scores d'ostéochondrose (tableau 20). Ils ont montré l'existence d'une corrélation négative assez forte entre les deux, notamment avec le nombre de jours nécessaires pour atteindre 30 kg. Il y aurait donc un lien génétique entre le fait de prendre du poids rapidement et l'incidence de l'ostéochondrose. Ils s'attardent aussi sur le fait que cette corrélation semble diminuer avec des intervalles de poids plus élevés, laissant à penser que la période la plus à risque est celle la plus proche de la naissance, les auteurs supposant que cette différence est due à une plus grande immaturité du squelette pendant cette période. Ils rapprochent aussi ces données de l'intervalle fourni par Ytrehus *et al.* (2004a) selon lequel l'apport vasculaire au cartilage de croissance du fémur régresserait complètement entre 56 et 105 jours, et donc que les lésions peuvent moins se mettre en place passé ce stade.

Tableau 20 : Corrélations génétiques (et leurs standard error) entre la vitesse de croissance et la somme des scores lésionnels d'ostéochondrose chez le Landrace d'après l'étude d'Aasmundstad *et al.* (2013)

Nombre de jours entre	La naissance et 30 kg	30 et 50 kg	50 et 70 kg	70 et 90 kg	90 et 100 kg	La naissance et 100 kg
Corrélation génétique avec la somme des scores d'ostéochondrose détectée au scanner	-0,74 (0,14)	-0,31 (0,19)	-0,39 (0,20)	-0,02 (0,18)	0,12 (0,19)	-0,40 (0,17)

C. Conséquences pour la sélection et la recherche

L'ensemble des recherches menées sur l'héritabilité de l'ostéochondrose et ses corrélations génétiques, que ce soit chez le cheval ou le porc, permet d'ouvrir des voies de questionnement à la fois en recherche génétique et sur les pratiques de sélection en élevage.

Comme évoqué dans les paragraphes précédents, l'héritabilité peut fortement varier d'une race à l'autre, en particulier chez le cheval chez qui elle peut être très faible à moyenne. Les enjeux de la sélection génétique ne seront donc pas les mêmes en fonction de la race élevée. Au sein même d'une race, les héritabilités varient en fonction des articulations atteintes. D'après les auteurs il serait plus probable d'obtenir une diminution de la prévalence de l'ostéochondrose en concentrant la sélection sur certaines articulations, comme le jarret qui a montré une héritabilité maximale de 0,45 (Teyssèdre *et al.*, 2011) et qui est un site lésionnel fréquent (10,9% de prévalence dans cette même étude). De plus, les corrélations génétiques semblent indiquer qu'il est possible de regrouper entre elles certaines régions dont l'ostéochondrose aurait la même origine génétique. Chez le Hanovrien, on peut donc associer notamment les atteintes du grasset et du jarret d'une part et l'atteinte de tous les boulets confondus d'autre part. Enfin, des études de corrélations génétiques (notamment celle de Hilla et Distl, 2013) ont permis de confirmer qu'il était plus pertinent d'étudier génétiquement les lésions d'ostéochondroses séparément que sur l'ensemble de l'individu (les corrélations entre les lésions étant négatives ou proches de zéro). Elles ont aussi permis de soutenir, grâce à une corrélation génétique très proche de 1, l'idée que l'ostéochondrosisme dissecans et l'ostéochondrose étaient bien une seule et même entité pathologique avec les mêmes déterminismes génétiques.

Chez le porc, la situation est un peu différente, avec une héritabilité un peu plus élevée et plus constante que chez le cheval, sans grande variation entre les races à priori et qui apparaît plus faible lorsque l'on considère des articulations uniques (mais elle reste cependant moyenne à assez élevée donc peut se révéler intéressante). Parmi les éléments évoqués dans les paragraphes précédents, on peut en particulier retenir que Aasmundstad *et al.* (2013) ont montré que l'atteinte de certaines localisations (en particulier sur les humérus) est liée génétiquement à des atteintes générales plus sévères. Les mêmes auteurs ont aussi montré une corrélation

génétique positive avec une prise de poids rapide, ce qui démontre l'intérêt de la sélection pour les lignées à croissance moins rapide.

L'héritabilité est une donnée importante à calculer avant la mise en place d'études génomiques car elle peut en modifier la conception. Ainsi, chez le cheval il semble plus intéressant de considérer une articulation unique (héritabilité faible à assez élevée) plutôt que l'animal dans son entièreté (héritabilité faible à moyenne). Les héritabilités mises en évidence chez le porc étaient du même ordre que celles calculées chez le cheval, mais étaient moins élevées par articulation que sur l'ensemble de ces dernières, laissant supposer qu'il ne serait pas nécessaire de détailler les études par articulation. Enfin, les corrélations génétiques apportent de nouvelles informations sur les traits qui peuvent être étudiés ensembles ou non, pour faciliter la recherche. Chez le Hanovrien par exemple, il semble intéressant de différencier quatre catégories de lésions que sont l'ostéochondrose et les fragments plantaires des boulets, l'ostéochondrose des jarrets et des grassetts, les fragments plantaires des boulets et enfin les fragments dorsaux des boulets. Chez le porc il est important de retenir la corrélation entre l'atteinte des humérus et des fémurs avec la sévérité de la lésion et surtout celle entre la sévérité et la vitesse de croissance. Les mécanismes permettant une croissance accélérée seront donc à étudier pour rechercher une cause génétique à l'ostéochondrose chez le porc.

3. Analyses de liaison et d'association

A. Principe des analyses de liaison et d'association

D'après Teare et Barrett (2011), les analyses de liaisons sont des moyens de localiser dans le génome des loci associés à une maladie étudiée en utilisant des individus d'une même famille, dont certains sont atteints par ladite maladie. Cette étude est généralement la première étape de l'étude génétique d'une maladie car elle permet de trouver des zones d'intérêt dans le génome à investiguer par la suite. Ce type d'analyse est fondé sur le concept de liaison : deux loci qui sont physiquement proches sur un chromosome se séparent moins fréquemment pendant la méiose et en conséquence, ils sont plus fréquemment associés chez la descendance. Des marqueurs connus dans le génome sont donc utilisés pour chercher à déterminer si un ou plusieurs de ces marqueurs sont liés (donc proches) à un locus de la maladie, ce qui permettrait de situer ce dernier.

Selon Hattersley et McCarthy (2011), les analyses d'association consistent à rechercher des associations statistiques entre des variations du génome et un trait phénotypique (par exemple ici, le fait de présenter ou non des lésions d'ostéochondrose). Il est donc nécessaire pour ce type d'étude d'utiliser des individus non apparentés, avec un groupe d'individus sains (témoins) et un groupe d'individus malades (cas) ayant des conditions de vie similaires (on ne se place plus dans le cadre d'une famille comme pour les analyses de liaison). Il convient de réaliser un génotypage des individus étudiés pour un certain nombre de marqueurs et de déterminer les fréquences des différents allèles pour chaque marqueur dans les deux groupes. Toujours d'après Hattersley et McCarthy (2011), si on observe une différence significative de fréquence d'allèle pour un marqueur entre le groupe sain et le groupe malade, c'est soit que ces allèles influencent directement le phénotype malade, soit que ces allèles sont en déséquilibre de liaison avec d'autres allèles qui eux influencent directement le phénotype malade. D'après Teare et Barrett (2011), deux loci sont en

déséquilibre de liaison si dans l'ensemble de la population, ils sont retrouvés ensembles plus fréquemment que le hasard ne l'aurait fait. Deux loci en déséquilibre de liaison sont souvent proches sur le même chromosome, les études de liaisons permettent donc elles aussi de caractériser dans le génome des loci directement en lien ou proches du locus en lien avec la maladie étudiée.

B. Outils pour les études de liaison et d'association

a. QTL

Selon Distl (2013), un QTL (Quantitative Trait Locus) est une région du génome qui a une forte probabilité de contenir des gènes qui influencent l'expression phénotypique d'un caractère complexe. Cette dernière dépendra alors de l'interaction entre les différents QTLs impliqués et de l'environnement. Plus les variations phénotypiques peuvent être expliquées par un QTL, plus ce QTL a de la valeur pour la sélection génétique de ce trait.

b. Les différents marqueurs génétiques

Dans les études de liaison et d'association, plusieurs types de marqueurs génétiques sont employés : seront détaillés ici les microsatellites, les SNPs, les mutations indels et les ETSs.

Les microsatellites ou STR pour Short Tandem Repeat, sont des répétitions de petites séquences nucléotidiques (1 à 6 paires de bases) identiques de nombreuses fois. Ils sont nombreux dans les génomes, chez l'homme ils en représenteraient 3%. La majorité des microsatellites se situent dans des régions non-codantes du génome. Ils sont hautement polymorphiques et peuvent facilement être génotypés, ce qui en fait des marqueurs de choix pour les études génétiques (Pereira et Gusmão, 2013).

Un SNP (Single Nucleotide Polymorphism) est une substitution d'une base unique dans le génome. Les SNP sont très intéressants car ils sont très nombreux dans le génome (85% des variations du génome humain serait dû à des SNPs) et beaucoup plus stables que les STRs ce qui les rend très utiles dans les analyses de lignées (Pereira et Gusmão, 2013).

Les mutations indels sont des polymorphismes de longueurs où l'on observe soit une insertion, soit une délétion de nucléotides dans le génome. Ces sont les polymorphismes les plus abondants après les SNPs (à peu près un toutes les 7200 paires de bases chez l'homme) selon Pereira et Gusmão (2013).

Enfin, selon Parkinson et Blaxter (2009), les EST (Expressed Sequence Tags) sont des fragments d'ARNm de 200 à 800 paires de bases obtenues à partir du séquençage de clones, issus de bibliothèques d'ADNc, sélectionnés au hasard. Ils représentent donc la partie exprimée du génome et sont utilisés pour identifier des gènes de manière peu coûteuse.

C. Résultats chez le cheval

a. Présentation des études

D'après Distl (2013) et Metzger et Distl (2020), deux études différentes se sont intéressées particulièrement à la recherche de QTLs jouant un rôle significatif dans l'expression phénotypique de l'ostéochondrose : l'étude de Dierks *et al.* (2007) réalisée sur des Hanovriens et celle de Wittwer *et al.* (2007b) réalisée sur des Traits Allemands du Sud.

Dans l'étude de Dierks *et al.* (2007), 211 Hanovriens issus de 14 familles de demi-frères et sœurs avec le même père ont été inclus. Les auteurs se sont intéressés à plusieurs traits que sont : l'ostéochondrose sur les boulets et/ou les jarrets (notée pour toute cette partie OC boulet/et ou jarret), sur les boulets (OC boulet) et sur les jarrets (OC jarret), et l'*osteocondrosis dissecans* sur les boulets et/ou les jarrets (OCD boulet et/ou jarret), sur les boulets (OCD boulet) et sur les jarrets (OCD jarrets). La présence ou non de lésion a été déterminée par deux examens radiographiques. Les génomes ont été analysés une première fois avec 172 microsatellites (distance moyenne entre deux marqueurs de 16,9 cM) puis une deuxième fois, uniquement sur les chromosomes avec les statistiques de liaisons les plus élevées avec 88 marqueurs supplémentaires (diminuant la distance entre les marqueurs à 5 cM en moyenne). Les tests utilisés étaient des tests de liaison non paramétriques multipoints. Des QTLs significatifs à l'échelle du chromosome ($p < 0,05$) ont été retrouvés sur ECA2, 3, 4, 5, 15, 16, 19 et 21 et significatifs à l'échelle du génome ($p < 0,05$) sur ECA2, 4, 5 et 16.

Pour l'étude de Wittwer *et al.* (2007b), 117 Traits Allemands du Sud issus de neuf étalons ont été inclus et on a subi des radiographies pour déterminer leur statut par rapport à l'ostéochondrose. Comme dans la première étude, les auteurs ont différencié l'ostéochondrose sur les boulets et/ou les jarrets (OC boulet/et ou jarret), sur les boulets uniquement (OC boulet) et sur les jarrets uniquement (OC jarret) et l'*osteocondrosis dissecans* sur les boulets (OCD boulet). Ils étudient aussi les POF (Palmar or Plantar Osseous Fragments des boulets) dont ils considèrent que la physiopathologie dans cette race est identique à celle de l'ostéochondrose. Les génomes sont analysés une première fois avec 157 marqueurs (avec une distance moyenne de 17,7cM) puis les chromosomes qui montraient des zones d'intérêt ont été analysés à nouveau avec 93 marqueurs additionnels (avec une distance moyenne de 11,1 cM). Les tests utilisés étaient à nouveau des tests de liaison non paramétriques multipoints. A l'échelle du chromosome, des QTLs significatifs ($p < 0,05$) ont été identifiés sur ECA1, 4, 5, 8, 12, 13, 15, 16, 17, 18, 22, 23, 25, 26, 27, 28 et 31. A l'échelle du génome, des QTLs significatifs ($p < 0,05$) ont été trouvés sur ECA1, 4, 8, 18 et 23.

b. Résultats sur ECA2

La position des différents QTLs identifiés sur ECA2 par Dierks *et al.* (2007) est présentée dans le tableau 21. L'ensemble de ces QTLs sont situés entre 22,00 et 49,00 cM et se chevauchent en fonction des traits étudiés. On retiendra notamment la zone comprise entre 26,90 et 43,00 cM qui est significativement associée à tous les traits étudiés.

Cette zone comprise entre 22,00 et 49,00 cM (correspondant à l'intervalle 17,80-32,50 Mb sur ECA2) a été étudiée par Dierks *et al.* (2010) dans le but de confirmer et d'affiner la position de ce QTL dans la continuité de leur première étude, en utilisant les mêmes individus. Au total 62 microsatellites ont été cette fois utilisés. L'analyse d'association non paramétrique multipoint révèle des résultats significatifs ($p < 0,05$) au niveau du chromosome : entre 20,08 et 30,94 Mb pour l'OC du boulet et/ou du jarret, entre 26,89 et 29,47 Mb pour l'OCD du boulet et/ou du jarret, entre 15,65 et 30,94 Mb pour l'OC du boulet, entre 21,15 et 31,91 Mb pour l'OCD du boulet et enfin entre 26,89 et 33,05 Mb pour l'OC du jarret.

Tableau 21 : Positions des QTLs de ECA2 significatifs à l'échelle du chromosome et à l'échelle du génome pour selon l'étude de Dierks *et al.* (2007)

Positions (cM)	Marqueurs testés dans ces régions et leurs positions (cM)	Traits concernés
QTLs significatifs à l'échelle du chromosome		
22,00 – 49,00	UMNe323 (22,00) - COR037 (26,90) - COR090 (26,98) - TKY0003 (26,99) - AHT035 (31,40) - HMS054 (41,70) - AHT067 (43,00) - UM007 (43,41) - UCDEQ380 (49,00)	OC boulet
26,90 – 43,00	COR037 (26,90) - COR090 (26,98) - TKY0003 (26,99) - AHT035 (31,40) - HMS054 (41,70) - AHT067 (43,00)	OC boulet et/ou jarret – OCD boulet et/ou jarret - OC boulet – OC jarret - OCD boulet – OCD jarret
26,90 – 43,41	COR037 (26,90) - COR090 (26,98) - TKY0003 (26,99) - AHT035 (31,40) - HMS054 (41,70) - AHT067 (43,00) - UM007 (43,41)	OCD boulet
41,70 – 43,00	HMS054 (41,70) - AHT067 (43,00)	OC boulet et/ou jarret - OCD boulet - OCD jarret
41,70 – 49,00	HMS054 (41,70) - AHT067 (43,00) - UM007 (43,41) - UCDEQ380 (49,00)	OC jarret
QTLs significatifs à l'échelle du génome		
22,00 – 43,41	UMNe323 (22,00) - COR037 (26,90) - COR090 (26,98) - TKY0003 (26,99) - AHT035 (31,40) - HMS054 (41,70) - AHT067 (43,00) - UM007 (43,41)	OC boulet
26,90 – 26,99	COR037 (26,90) - COR090 (26,98) - TKY0003 (26,99)	OC boulet et/ou jarret
31,40 – 41,70	AHT035 (31,40) - HMS054 (41,70)	OCD boulet

De même, 43 SNPs et une mutation indel localisés dans 16 gènes d'intérêt issus du génome humain (c'est-à-dire des gènes ayant une action sur le cartilage et positionnés de telle sorte qu'ils recouvrent la zone entre 20 et 30 Mb) ont été utilisés. En particulier, une association significative ($p < 0,02$) a ainsi été mise en évidence entre les traits étudiés (sauf pour l'OCD du jarret) et des SNPs pour le gène NCDN. Ce gène code pour la neurochondrine, qui est une protéine régulant la phosphorylation d'une protéine-kinase agissant notamment dans les chondrocytes des cartilages de croissance. D'après les auteurs, des études menées précédemment sur des souris ont montré qu'une mutation sur ce gène entraînait une perturbation de la prolifération et de la différenciation des chondrocytes dans les plaques de croissances,

renforçant l'idée que le gène NDCN joue un rôle important dans ces phénomènes Dierks *et al.* (2010).

Selon la thèse de Komm (2010), dans cette étude, d'autres gènes sur ECA2 ont montré une association significative ($p < 0,05$) avec certains traits phénotypique étudiés : le gène FCN3 (Ficolin3, associé à l'OC et l'OCD du boulet) qui intervient dans la voie de la lectine donc dans l'immunité, le gène EXTL1 (Exostoses-Like 1, associé à l'OC et l'OCD du jarret) qui intervient dans le développement d'exostoses chez l'homme et le gène SNIP1 (Smad Nuclear Interacting Protein 1, associé à l'OCD du jarret) qui joue un rôle dans la prolifération cellulaire chez l'homme. Le gène MECR (Mitochondrial trans-2-Enoyl-CoA Reductase) est aussi mentionné comme significativement associé mais n'est pas détaillé par les auteurs. Le rôle éventuel de ces cinq gènes devra être exploré par d'autres analyses.

En résumé, 13 QTLs en lien avec l'ostéochondrose, dont certains se recoupent, et 5 gènes candidats ont été mis en évidence sur ECA2.

c. Résultats sur ECA4

Dans le tableau 22 sont présentées les différentes régions de ECA4 qui sont associées à l'ostéochondrose selon l'étude de Dierks *et al.* (2007) et celle de Wittwer *et al.* (2007b) respectivement menées sur des Hanovriens et des Traits Allemands du Sud. Les régions identifiées sont surtout associées à une atteinte des boulets.

Tableau 22 : Positions des QTLs de ECA4 significatifs à l'échelle du chromosome et à l'échelle du génome selon les études de Dierks *et al.* (2007) et Wittwer *et al.* (2007b)

Positions (cM)	Marqueurs testés dans ces régions et leurs positions (cM)	Échelle de significativité	Traits concernés	Étude
7,8 – 73,3	AHTO84 (7,8) – HMS06 (10,1) – UMNe063 (38,0) – LEX050 (57,83) – COR089 (70,0) – TKY830 (70,5) – HTG009 (73,3)	Chromosome	POF	Wittwer <i>et al.</i>
66,00 – 66,70	TKY0830 (66,00) -ASBO22 (66,51) – COR089 (66,70)	Chromosome	OC boulet	Dierks <i>et al.</i>
7,70 – 24,30	TKY0797 (7,70) – UMNe224 (24,30)	Génome	OC boulet et/ou jarret	Dierks <i>et al.</i>
7,8 – 10,1	AHTO84 (7,8) – HMS06 (10,1) –	Génome	POF	Wittwer <i>et al.</i>
70,0 – 70,5	COR089 (70,0) – TKY830 (70,5)	Génome	POF	Wittwer <i>et al.</i>

Dans une autre étude, Wittwer *et al.* (2008) se sont concentrés sur la région entre 70,0 et 73,3 cM pour confirmer son association avec l'OCD du boulet chez le Trait Allemand du Sud avec une analyse de liaison non-paramétrique multipoint réalisée sur 84 chevaux avec 22 SNPs et un

microsatellite. Ainsi, six gènes d'intérêt ont pu être mis en évidence mais seul un d'entre eux a montré une liaison significative ($p < 0,033$) pour trois SNPs situés à 72,2cM avec l'OCD du boulet : le gène AOA_H (Acyloxyacyl Hydrolase). Les auteurs estiment donc que ce gène pourrait être un bon marqueur de cette affection chez cette race. L'AOA_H est une lipase qui hydrolyse de manière sélective les chaînes d'acides gras d'endotoxines bactériennes, sa fonction dans la pathogénie de l'ostéochondrose et la formation de l'os n'est pas élucidée à ce jour.

Komm (2010) a réalisé une étude plus précise des QTLs identifiés par Dierks *et al.* (2007) chez les Hanovriens (avec un seuil de significativité toujours fixé à 0,05). Le QTL pour l'OC du boulet et/ou du jarret a pu être retrouvé entre 4,92 et 39,76 Mb. Pour l'OC du boulet des QTLs ont été précisés entre 7,42 et 13,10 Mb et entre 56,15 et 59,84 Mb. Enfin, un QTL pour l'OC du jarret a été identifié entre 3,62 et 6,24 Mb. Trois SNPs situés dans le QTL entre 4,92 et 39,76 Mb ont été montrés comme significativement associés pour l'OC du boulet et /ou du jarret. Deux d'entre eux sont retrouvés dans le gène HECW1 (HECT, C2 and WW domain containing E3 ubiquitin protein ligase 1) qui code une phosphoprotéine cytoplasmique régulant la prolifération cellulaire.

En résumé, neuf QTLs et deux gènes candidats associés à l'ostéochondrose ont été identifiés sur ECA4.

d. Résultats sur ECA5

Sur ECA5, Wittwer *et al.* (2007b) et Dierks *et al.* (2007) ont mis en évidence plusieurs QTLs associés significativement à l'ostéochondrose, notamment du boulet, présentés dans le tableau 20. Dierks *et al.* (2007) mettent notamment en avant une zone autour de 79,30 cM qui est significative à la fois pour les traits OC et OCD du boulet.

Tableau 23 : Positions des QTLs de ECA5 significatifs à l'échelle du chromosome et à l'échelle du génome selon les études de Dierks *et al.* (2007) et de Wittwer *et al.* (2007b)

Positions (cM)	Marqueurs testés dans ces régions et leurs positions (cM)	Échelle de significativité	Traits concernés	Étude
40,0	COR023 (40,0)	Chromosome	OC boulet	Wittwer <i>et al.</i>
44,31	UCD304	Chromosome	OC boulet et/ou jarret	Wittwer <i>et al.</i>
65,50 – 79,30	ASB010 (65,50) – TKY0911 (73,00) – UMNe455 (74,40) – TKY0801 (74,50) – LEX014 (79,30)	Chromosome	OCD boulet	Dierks <i>et al.</i>
79,30 – 100,10	LEX014 (79,30) – AHT107 (100,10)	Chromosome	OC boulet	Dierks <i>et al.</i>
79,30	LEX014 (79,30)	Génome	OCD boulet	Dierks <i>et al.</i>

Lampe *et al.* (2009a), ont cherché à affiner le lien entre l'OCD du boulet et la région comprise entre 65,50 et 100,1 cM chez le Hanovrien soit approximativement entre 78,29 et 98,39 Mb sur EquCab2, en poursuivant les analyses réalisées par Dierks *et al.* (2007) avec 29 microsatellites supplémentaires. L'analyse de liaison non paramétrique multipoint a montré des associations significatives ($p < 0,05$) à l'échelle du chromosome pour l'OC du boulet entre 79,65 et 89,31 Mb et pour l'OCD du boulet entre 76,69 et 92,77 Mb. Les auteurs soulignent que le fait que les deux régions se recoupent corrobore l'idée que les mêmes gènes interviennent dans l'OC et l'OCD et que l'OCD n'est qu'une forme plus avancée de la maladie. En résumé, sept QTLs ont été mis en évidence sur ECA5. Lampe *et al.* (2009a) ont ensuite cherché des gènes à la fois exprimés dans le cartilage des chevaux et situés entre 76,69 et 92,77 Mb sur ECA5. En tout, 22 gènes ont été identifiés et sont présentés dans le tableau 24. Cependant, leur éventuelle association avec l'ostéochondrose n'est pas montrée à ce jour.

Tableau 24 : Gènes exprimés dans le cartilage équin et localisés dans le QTL situé entre 76,69 et 92,77 Mb sur ECA 5 d'après Lampe *et al.* (2009a)

Gène	Nom	Position (Mb)
LMO4	LIM domain Only 4	76,72 – 76,74
HS2ST1	Heparan sulfate 2-O Sulfotransferase 1	76,95 – 77,12
SEP15	15 kDa Selenoprotein	76,12 – 77,16
SH3GLB1	SH3-domain GRB2-like endophilin B1	77,24 – 77,27
ZNHIT6	Zinc finger, HIT type 6	78,15 – 78,20
CYR61	Cysteine-Rich, angiogenic inducer 61	78,26 – 78,26
DDAH1	Dimethylarginine Dimethylaminohydrolase 1	78,36 – 78,48
PRKACB	Protein Kinase, cAMP- dependent, Catalytic, Beta	79,47 – 79,52
ELTD1	EGF, latrophilin and seven transmembrane domain containing 1	83,96 – 84,07
GIPC2	PDZ domain protein GIPC2	84,69 - 84,76
DNAJB4	DnaJ (Hsp40) homolog, subfamily B, member 4	84,78 - 84,79
FUBP1	Far Upstream element (FUSE) Binding Protein 1	84,83 – 84,86
FAM73A	Family with sequence similarity 73, member A	84,92 - 84,99
AK5	Adenylate Kinase 5	85,19 – 85,41
PIGK	Phosphatidylinositol Glycan, class K	85,45 – 85,56
ST6GALNAC3	ST6 (alpha-N-acetyl- neuraminy-2,3-beta- galactosyl-1,3)-N-acetylgalactosaminide alpha-2,6- sialyltransferase 3	85,95 – 86,45
NEGR1	Neuronal Growth Regulator 1	89,63 – 90,44
ZRANB2	Zinc finger, RAN-Binding domain containing 2	90,69 – 90,71
PTGER3	Prostaglandin E Receptor 3 (subtype EP3)	90,73 – 90,80
CTH	Cystathionase (cystathionine gamma-lyase)	91,20 – 91,22
SFRS11	Splicing Factor, arginine/serine-rich 11	91,37 – 91,39
LRRC7	Leucine Rich Repeat Containing 7	91,48 – 91,77

En plus de ces gènes, le gène COL24A1 (Collagen Type XXIV Alpha 1 Chain) situé à 78,1 Mb est apparu selon les auteurs comme un bon gène candidat pour l'ostéochondrose, même si son association avec cette dernière n'a pas été montrée. En effet, ce gène joue un rôle dans l'ossification en régulant la formation du collagène de type I (Lampe *et al.*, 2009a). Le rôle hypothétique de ces gènes mis en avant doit être exploré dans d'autres études.

e. Résultats sur ECA16

Pour ECA 16, les QTLs significatifs retrouvés par Dierks *et al.* (2007) et Wittwer *et al.* (2007b) sont présentés dans le tableau 25. De manière intéressante, les deux études montrent chez deux races différentes un marqueur commun associé significativement à l'OC du boulet à l'échelle du chromosome (COR011, 33 cM).

Tableau 25 : Positions des QTLs de ECA16 significatifs à l'échelle du chromosome et à l'échelle du génome selon les études de Dierks *et al.* (2007) et de Wittwer *et al.* (2007b)

Positions (cM)	Marqueurs testés dans ces régions et leurs positions (cM)	Échelle de significativité	Traits concernés	Étude
0,00 – 3,00	TKY0279 (3,00)	Chromosome	OCD jarret	Dierks <i>et al.</i>
33,00	COR011 (33,00)	Chromosome	OC boulet et/ou jarret – OCD boulet et/ou jarret – OC boulet – OC jarret – OCD boulet – OCD jarret	Dierks <i>et al.</i>
33,0 – 39,0	COR011 (33,0) – HMS20 (39,0)	Chromosome	OC boulet	Wittwer <i>et al.</i>
33,00 – 59,00	COR011 (33,00) – AHT038 (42,50) – TKY0350 (44,60) – TKY0871 (44,80) – LEX059 (45,00) – LEX048 (59,00)	Chromosome	OCD jarret	Dierks <i>et al.</i>
42,50 – 59,00	AHT038 (42,50) – TKY0350 (44,60) – TKY0871 (44,80) – LEX059 (45,00) – LEX048 (59,00)	Chromosome	OC jarret	Dierks <i>et al.</i>
33,00 – 45,00	COR011 (33,00) – AHT038 (42,50) – TKY0350 (44,60) – TKY0871 (44,80) – LEX059 (45,00)	Génome	OCD jarret	Dierks <i>et al.</i>

Dans une autre étude faisant suite à celle de Dierks *et al.* (2007), Lampe *et al.* (2009b) ont cherché à affiner les QTLs retrouvés sur ECA16. Une nouvelle étude de liaison non-paramétrique multipoint est réalisée en ajoutant 34 microsatellites et 15 SNPs entre 0,49 et 52,38 Mb et a montré des résultats significatifs ($p < 0,05$). Cette nouvelle analyse montre un QTL significatif à l'échelle du chromosome à 14,38 Mb pour l'OC des boulets et/ou des jarrets et entre 12,10 et 24,26 Mb pour l'OCD des boulets et/ou des jarrets. Pour l'OCD du jarret, deux régions entre 6,63 et 17,60 Mb et entre 17,60 et 45,18 Mb ont été identifiées, ainsi que deux régions entre 33,36 et

36,67 Mb, et 38,43 et 43,30 Mb pour l'OC du jarret. Enfin, pour l'OC du boulet, une région significativement associée a été identifiée entre 6,55 et 24,26 Mb. Les auteurs soulignent le fait que les QTLs pour l'OC du boulet et pour celle du jarret ne se recoupent pas, supportant l'idée que sur ECA16 ces deux traits seraient influencés par des gènes différents.

Selon Lampe *et al.* (2009b), cette étude a permis de mieux délimiter les QTLs impliqués dans l'ostéochondrose sur ECA16 et facilitera la recherche de gènes candidats parmi des gènes exprimés dans le cartilage. Dans la région comprise entre 17,60 et 45,18 Mb, les auteurs reconnaissent 75 gènes différents. Dans les gènes les plus proches des microsatellites associés significativement, les auteurs trouvent les gènes HYAL1, HYAL2 et HYAL3 (hyaluronidases 1, 2 et 3) qui codent pour des hyaluronidases qui dégradent l'acide hyaluronique, un des glycosaminoglycanes de la matrice extracellulaire qui intervient dans plusieurs fonctions dont notamment, la prolifération, la migration et la différenciation cellulaire. En cela, ils pourraient donc constituer de bons gènes candidats.

Ces études ont donc permis de mettre en évidence sur ECA16 treize QTLs et trois gènes candidats.

f. Résultats sur ECA18

Wittwer *et al.* (2007b) ont identifié des QTLs significatifs sur ECA18 présentés dans le tableau 26.

Tableau 26 : Positions des QTLs de ECA18 significatifs à l'échelle du chromosome et à l'échelle du génome selon l'étude de Wittwer *et al.* (2007b)

Positions (cM)	Marqueurs testés dans ces régions et leurs positions (cM)	Échelle de significativité	Traits concernés
78,2	TKY016	Chromosome	OCD jarret
45,9 – 54,0	COR096 (45,9) – TKY741 (54,0)	Génome	OCD boulet
78,2	TKY016	Génome	POF

Dans une autre étude Wittwer (2006) a étudié ces QTLs dans le but de les confirmer et de les affiner. L'auteur a donc utilisé une région comprise entre 45,9 et 87,6 cM (soit 26,25 à 67,02 Mb sur EquCab2) et 71 SNPs de cette région ainsi que 19 microsatellites. La région a ainsi été réduite à 31,0 – 56,1 cM. Des gènes candidats ont ensuite été recherchés dans cette région. Les valeurs les plus significatives ($p < 0,05$) de l'étude de liaison ont été atteintes pour l'OCD du boulet sur un SNP du gène GALNT13 (polypeptide N-acetylgalactosaminyltransferase 13), et pour l'OC du jarret sur un SNP du gène GALNT13 et du gène CMYA3 (Cardiomyopathy Associated 3). Des valeurs significatives ont aussi été atteintes pour des SNPs du gène ACVR1 (Activin A Receptor type 1) à la fois pour l'OCD du boulet et l'ostéochondrose du jarret.

Wittwer *et al.* (2009) ont ensuite réalisé des études d'associations avec 23 SNPs issus des trois gènes mentionnés précédemment. Deux SNPs du gène XIRP2 (Xin Actin Binding Repeat Containing 2), qui est en réalité le même gène que le gène CMYA3, ont montré une association significative ($p < 0,05$) avec l'OC du boulet, l'OCD du boulet et l'OC du jarret. Les autres SNPs n'ont

pas montré d'association significative. Les auteurs considèrent donc ce gène comme un bon candidat pour l'OC et l'OCD du boulet et du jarret chez le Trait Allemand du Sud. Des études supplémentaires sont nécessaires pour investiguer le rôle de ce gène dans la pathogénie de l'ostéochondrose.

Suite à cette étude, Lampe *et al.* (2009c) ont souhaité vérifier l'existence éventuelle chez le Hanovrien d'un QTL semblable à celui trouvé chez le Trait Allemand du Sud, qui n'aurait pas été détecté dans l'étude de Dierks *et al.* (2007). Ils ont pour cela augmenté le nombre de marqueurs utilisés, passant de 7 à 21 microsatellites pour ECA18. Un QTL a ainsi été mis en évidence, pas dans la région étudiée par Wittwer *et al.* (2009) chez le Trait Allemand du Sud, mais proche de la région à 78,2 cM qui était significative pour les POF et l'OCD du jarret selon Wittwer *et al.* (2007b). Plus précisément, ils ont mis en évidence un QTL entre 74,94 et 82,25 Mb pour l'OC du boulet et/ou du jarret, à 75,25 Mb pour l'OCD du jarret et entre 74,94 et 82,25 Mb pour l'OC du jarret. D'après les auteurs dans la séquence 74,94 à 82,25 Mb, des ETSs de 17 gènes sont retrouvés. En particulier, à 82,28 Mb, on retrouve le gène PTH2R (Parathyroid Hormone 2 Receptor) qui a été étudié en humaine pour son implication dans l'ostéo-arthrose. Les auteurs le présentent comme un gène candidat intéressant de par son rôle dans le métabolisme du calcium.

En tout, sept QTLs ont donc été identifiés sur ECA18, ainsi que quatre gènes candidats.

g. Résultats sur les autres chromosomes

Les tableaux 27 et 28 présentent les différents QTLs significatifs pour les autres chromosomes mis en évidence par les études de Dierks *et al.* (2007) et Wittwer *et al.* (2007b). Ces QTLs n'ont pour le moment pas fait l'objet de recherches approfondies pour rechercher des gènes candidats associés.

Tableau 27 : Positions des QTLs de ECA1, 3, 8,12, 13 et 15 significatifs à l'échelle du chromosome et à l'échelle du génome selon les études de Dierks *et al.* (2007) et de Wittwer *et al.* (2007b)

ECA	Positions (cM)	Marqueurs testés dans ces régions et leurs positions (cM)	Échelle de significativité	Traits concernés	Étude
1	150,0 – 194,2	COR006 (150,0) – HMS07 (156,5) – 1CA16 (156,7) – COR053 (193,5) – 1CA40 (194,0) – CO5076 (194,2)	Chromosome	OC boulet – OCD boulet	Wittwer <i>et al.</i>
	110,0 – 138,0	1CA20 (110,0) – LEX058 (115,5) – 1CA28 (117,0) – TKY002 (119,0) – 1CA43 (119,2) – 1CA25 (122,9) – TKY106 (125,0) – UCD493 (126,0) – UM043 (132,0) – AHT058 (134,6) – UM004 (134,8) – UCD440 (136,0) – HTG12 (137,0) – HMS15 (138,0)	Génome	POF	
3	20,70 – 30,20	COR028 (20,70) – COR033 (24,40) – SGCV18 (30,20)	Chromosome	OCD boulet – OCD jarret	Dierks <i>et al.</i>
8	79,3	COR003 (79,3)	Chromosome	POF	Wittwer <i>et al.</i>
	108,8	COR056	Génome	POF	
12	0,0	SG10 (0,0)	Chromosome	POF	Wittwer <i>et al.</i>
13	0,0	COR069	Chromosome	OCD boulet	Wittwer <i>et al.</i>
15	24,0 – 37,0	COR076 (24,0) – B-B (26,8) – LEX046 (37,0)	Chromosome	OC boulet	Wittwer <i>et al.</i>
	37	LEX046	Chromosome	OC	Wittwer <i>et al.</i>
	63,5	COR077 (63,5)	Chromosome	OC jarret	Dierks <i>et al.</i>

Tableau 28 : Positions des QTLs de ECA17, 19, 22, 23, 25, 26, 27, 28 et 31 significatifs à l'échelle du chromosome et à l'échelle du génome selon les études de Dierks *et al.* (2007) et de Wittwer *et al.* (2007b)

ECA	Positions (cM)	Marqueurs testés dans ces régions et leurs positions (cM)	Échelle de significativité	Traits concernés	Étude
17	46,6	COR032	Chromosome	OC – OC boulet	Wittwer <i>et al.</i>
19	0,00 – 2,00	COR062 (0,00) – AHT094 (2,00)	Chromosome	OCD	Wittwer <i>et al.</i>
21	16,00 – 24,50	UMNe229 (16,00) – HTG010 (24,50)	Chromosome	OC jarret – OCD jarret	Dierks <i>et al.</i>
22	0,0	HTG14	Chromosome	OC – OC boulet	Wittwer <i>et al.</i>
	57,1 – 79,7	COR016 (57,1) – HMS47 (65,3) – SG19 (79,7)	Chromosome	OC	
23	44,4	LEX053	Génome (chromosome)	OC (OC boulet)	Wittwer <i>et al.</i>
25	0,0	NV043	Chromosome	OC – OC boulet	Wittwer <i>et al.</i>
	30,1	COR018	Chromosome	OCD boulet	
26	7,0	UM005	Chromosome	POF	Wittwer <i>et al.</i>
27	0,0	COR031	Chromosome	OC boulet	Wittwer <i>et al.</i>
28	7,0	UM003	Chromosome	OC – OC boulet	Wittwer <i>et al.</i>
31	41,1	AHT034	Chromosome	OC jarret	Wittwer <i>et al.</i>

Les études de liaisons et d'associations réalisées jusqu'ici chez le cheval ont permis de mettre en évidence l'existence de 71 régions du génome (pouvant parfois se recouper entre elles) réparties sur 21 chromosomes pouvant être liées à l'ostéochondrose. Le nombre élevé de chromosomes possiblement impliqués marque ici la complexité de cette maladie. Plusieurs de ces QTLs ont été analysés plus précisément permettant de mettre en avant 15 gènes pouvant être candidats pour la pathogénie de l'ostéochondrose (résumés dans l'annexe 1) et qu'il serait intéressant d'étudier plus en détail. Ces études ayant été réalisées chez deux races différentes, il est important de noter que lorsque l'on retrouve des QTLs sur le même chromosome pour ces deux races, ils se recoupent rarement, laissant à penser qu'il y aurait des gènes différents impliqués dans la pathogénie de cette maladie en fonction des races. Cette supposition est à

nuancer, notamment avec l'étude de Lampe *et al.* (2009c) qui a montré qu'il était facile de ne pas identifier un QTL si les marqueurs utilisés étaient trop éloignés les uns des autres. Ainsi, l'utilisation des résultats dans d'autres races de chevaux peut être un moyen intéressant de confirmer les résultats mis en évidence dans les différentes études évoquées ici.

D. Résultats chez le porc

Dans une première étude, Andersson-Eklund *et al.* (2000) ont cherché à mettre en évidence des QTLs associés à une formation osseuse anormale, et notamment à l'ostéochondrose. Pour cela, ils ont utilisé un pedigree composé de 195 porcs issus d'un croisement entre des Large White Suédois et des sangliers. En tout, 236 marqueurs sont utilisés, avec environ 20 marqueurs par autosome. Les lésions d'ostéochondrose sur le fémur et l'humérus sont évaluées macroscopiquement et par examen radiologique et se voient attribuer un score de 0 à 3 et de 0 à 5 respectivement. Les différentes données ont été réparties en traits composés : le premier trait PC1_o exprimait alors le statut général par rapport à l'ostéochondrose et le deuxième trait PC2_o exprimait la différence entre les lésions des humérus et les lésions des fémurs. Deux QTLs ont été identifiés pour PC1_o : le premier sur SSC5 à 51 cM, qui atteignait une significativité à l'échelle du génome ($p < 0,05$) et le deuxième sur SSC13 à 64 cM (significatif à l'échelle du chromosome, $p < 0,05$). Pour PC2_o, un QTL a été identifié sur SSC5 à 41 cM et sur SSC15 à 83 cM (significatifs à l'échelle du chromosome, $p < 0,05$).

Les auteurs rapportent que le QTL sur SSC5 est comparable à une région d'un chromosome humain 12q14-q24 où se situe le gène CART1 (cartilage homoprotéine 1) codant pour une protéine du cartilage, qui pourrait donc être un bon gène candidat. De même, le QTL sur SSC13 serait homologue à la région 3p chez l'homme, où l'on retrouve les gènes P1T1 (Pituitary specific Transcription factor 1) et PTHR1 (parathyroid hormone receptor 1) qui, en intervenant sur des hormones de croissance ou impliquées dans le métabolisme osseux, pourraient donc aussi constituer des gènes candidats (Andersson-Eklund *et al.*, 2000).

Dans une autre étude, Lee *et al.* (2003), ont aussi cherché à identifier des QTLs significatifs pour l'ostéochondrose. Malheureusement, aucun des QTLs qu'ils ont pu identifier n'atteignait la significativité à l'échelle du chromosome. Il s'agissait de QTLs sur SSC7 à 132 cM et sur SSC16 à 52 cM. Ils soulignent tout de même qu'un QTL significatif trouvé pour les scores de conditions des membres et pour le scoring des allures a été identifié dans la même région que le QTL identifié par Andersson-Eklund *et al.* (2000) sur SSC13 (53 à 72 cM), soulevant la question d'une connexion entre ces scores et l'ostéochondrose.

Christensen *et al.* (2010), ont recherché des QTLs pour l'ostéochondrose du coude. Ils ont étudié six traits différents que sont : l'irrégularité du cartilage de la partie médiale du condyle huméral, l'épaississement du cartilage de la partie médiale du condyle huméral, la présence de lésions de l'os sous-chondral de la partie médiale du condyle huméral, la présence de fissure entre le cartilage et l'os sous-chondral de la partie médiale du condyle huméral, l'irrégularité de la gorge sagittale de l'humérus distal et la dépression du bord proximal du radius. L'ensemble de ces traits sont évalués avec un score de 0 à 5 sur 7172 porcs Duroc. Les analyses génétiques ont été réalisées avec 462 SNPs répartis sur 18 autosomes avec une distance moyenne de 3,96 cM.

L'analyse du génome a révélé des QTLs sur SSC1, 2, 4, 5, 6, 7, 10, 13 et 15, détaillés dans le tableau 29. Il est important de noter que plusieurs QTLs atteignaient la significativité à l'échelle du génome, avec des seuils de 5, 1 et même 0,1%, témoignant d'une grande significativité. La

puissance de cette étude par rapport aux autres résulte essentiellement du grand nombre d'animaux étudiés (Christensen *et al.*, 2010).

Tableau 29 : Liste des QTLs avec leurs positions, leurs échelles de significativité et les traits concernés mis en évidences par Christensen *et al.* (2010)

SSC	Position en cM et intervalle de confiance	Échelle de significativité	Traits concernés
1	51 (39-58)	Génome (0,1%)	Irrégularité du cartilage
	53 (44-60)	Génome (0,1%)	Épaississement
	27 (20-44)	Génome (0,1%)	Dépression bord proximal du radius
2	15 (6-22)	Génome (1%)	Épaississement
4	79 (62-83)	Génome (0,1%)	Irrégularité du cartilage
	75 (65-88)	Génome (0,1%)	Épaississement
	23 (16-32)	Chromosome (5%)	Lésion de l'os sous-chondral
	71 (58-80)	Génome (0,1%)	Lésion de l'os sous-chondral
	69 (53-90)	Génome (0,1%)	Fissure entre le cartilage et l'os sous-chondral
5	23 (18-42)	Génome (5%)	Fissure entre le cartilage et l'os sous-chondral
6	51 (34-90)	Génome (5%)	Dépression bord proximal du radius
	119 (110-144)	Chromosome (5%)	Dépression bord proximal du radius
7	5 (0-14)	Chromosome (5%)	Irrégularité du cartilage
	61 (54-64)	Génome (0,1%)	Irrégularité du cartilage
	57 (51-64)	Génome (1%)	Fissure entre le cartilage et l'os sous-chondral
	29 (18-36)	Génome (5%)	Irrégularité gorge sagittale
	31 (20-36)	Génome (0,1%)	Dépression bord proximal du radius
10	75 (70-86)	Génome (5%)	Lésion de l'os sous-chondral
	83 (76-100)	Génome (0,1%)	Fissure entre le cartilage et l'os sous-chondral
13	93 (82-100)	Génome (5%)	Dépression bord proximal du radius
15	53 (48-78)	Génome (0,1%)	Épaississement

Les auteurs de cette étude appuient le fait que les traits irrégularité du cartilage, épaississement, lésion de l'os sous-chondral et fissure entre le cartilage et l'os sous-chondral ont des QTLs qui se recoupent souvent, marquant l'idée que les facteurs génétiques qui influent ces traits sont les mêmes. Ils supportent l'idée d'utiliser uniquement le caractère épaississement du

cartilage pour la sélection contre l'ostéochondrose du coude, puisqu'il est le caractère le plus facile à évaluer. Le caractère dépression du bord proximal du radius est associé à des QTLs différents de ceux mentionnés précédemment, Christensen *et al.* (2010) en concluent que ce caractère est affecté par des gènes différents et doit être considéré comme un trait différent. Pour le dernier caractère étudié qui était l'irrégularité de la gorge sagittale, le fait que son unique QTL se recoupe avec celui de la dépression de bord proximal du radius font conclure aux auteurs qu'il ne s'agit pas d'un trait très intéressant à étudier. Les auteurs soulignent aussi le fait que le QTL identifié sur SSC5 est proche de celui identifié par Andersson-Eklund *et al.* (2000).

Laenoi *et al.* (2011) ont aussi recherché des QTLs pour différents traits dont l'ostéochondrose chez 310 porcs issus d'un croisement entre des Duroc et des Piétrain. Les lésions d'ostéochondrose ont été évaluées sur plusieurs sites par un examen histologique : la tête de l'humérus, la partie médiale du condyle huméral, la tête du fémur et la partie médiale du condyle fémoral. Parmi les différents marqueurs utilisés, les auteurs ont eu recours à 79 microsattellites et des SNPs inclus dans des gènes pour lesquels on suspecte une influence sur la qualité du cartilage (notamment COL10A1 et MMP3). Les différents QTLs significatifs à l'échelle du chromosome identifiés sont présentés dans le tableau 30.

Tableau 30 : Liste des QTLs, de leurs positions, des marqueurs et des traits étudiés associés identifiés par Laenoi *et al.* (2011)

SSC	Position (Intervalle de confiance)	Marqueurs	Traits étudiés
2	14 (0,0 -103,0)	S0155	Tête de l'humérus
3	13 (0,0 -95,5)	SW72-S0164	Tête de l'humérus
6	61 (29,0 -150,0)	S0087	Tête de l'humérus
10	70 (8,5-97,0)	S0070	Partie médiale du condyle fémoral
14	0 (0,0 -43)	SW857	Partie médiale du condyle huméral

Deux des QTLs identifiés pour les lésions de la tête humérale sont proches de QTLs identifiés précédemment par Christensen *et al.* (2010). Ainsi, le QTL situé à 14 cM sur SSC2 est proche de celui à 15 cM associé à un épaississement du cartilage et le QTL situé à 61 cm sur SSC6 est proche de celui situé à 51 cM associé à la dépression du bord proximal du radius. De même, une proximité existe entre le QTL pour les lésions de la partie médiale du condyle fémoral à 70 cM sur SSC10 et le QTL situé sur le même chromosome à 83 cM pour les lésions de l'os sous-chondral (calculé par Christensen *et al.*, 2010).

Ces études ont permis de mettre en évidence 25 QTLs associés à l'ostéochondrose chez le porc, dont certains se recoupent entre eux. Des études plus approfondies sur des QTLs pourraient permettre d'identifier de nouveaux gènes candidats pour l'ostéochondrose : trois gènes ont ainsi été mis en évidence par Andersson-Eklund *et al.* en 2000 (aussi recensés dans l'annexe 1).

E. Comparaisons entre le cheval, le porc et l'homme

Dierks *et al.* (2007) ont cherché à comparer les QTLs qu'ils ont identifiés dans leur étude avec ceux trouvés chez le porc par Andersson-Eklund *et al.* (2000). Les QTLs identifiés par ces derniers

sur SSC 5 et 15 ne correspondaient à aucun QTL identifié chez le cheval dans l'étude de Dierks *et al.* (2007). En revanche, une correspondance est probable entre le QTL sur SSC13 et celui trouvé sur ECA16. D'après Dierks *et al.* (2007), cette région de SSC13 est homologue à la région HSA3p chez l'homme qui contient le gène codant pour le gène POU1F1 (ou P1T1) et le gène PTHR1 évoqués précédemment. Ces deux gènes pourraient donc bien être impliqués dans la pathogénie de l'ostéochondrose chez ces deux espèces. Les deux QTLs qui n'avaient pas atteint le seuil de significativité dans l'étude de Lee *et al.* (2003) ne correspondaient pas non plus à un QTL identifié chez le cheval par Dierks *et al.* (2007).

Selon Andersson-Eklund *et al.* (2000), le QTL identifié sur SSC5 correspondrait chez l'homme à la région 12q14-q24. Dans cette région se trouverait un potentiel gène candidat : le gène CART1 évoqué dans la partie précédente.

D'après Wittwer *et al.* (2007b), le QTL éventuel mis-en-évidence par Lee *et al.* (2003) sur SSC16 serait en synténie avec la région HSA5p13 chez l'homme qui contiennent les gènes pour le Growth Hormone Receptor (GHR) et pour le Fibroblast Growth Factor (FGF). Ces deux gènes intervenant dans la croissance pourraient donc aussi être deux bons gènes candidats pour l'ostéochondrose.

Dans l'étude de Dierks *et al.* (2007), les auteurs ont utilisé des cartes comparatives entre le génome équin et humain pour identifier des gènes candidats. Par exemple, le QTL situé entre 22,00 et 43,41 cM sur ECA2 correspond à la région entre 22,65 et 38,90 Mb sur HSA1 où l'on retrouve le gène MATN1 qui code pour la Matrilin 1, une protéine de la matrice cartilagineuse. Le QTL sur ECA4 entre 7,70 et 24,30 cM correspond quand-à-lui à plusieurs QTLs sur HSA 7, qui abritent en particulier le gène LAMB1 qui code pour la laminine, une glycoprotéine de la matrice extracellulaire. Cette protéine est impliquée dans de nombreux processus comme la différenciation cellulaire, la migration, l'adhésion... On retrouve aussi le QTL à 75,30 cM sur ECA5, en synténie avec une région entre 73,20 et 73,40 Mb sur HSA1 dans lequel on retrouve le gène candidat SLC35D1 (Solute carrier family 35) qui code pour un transporteur essentiel pour la synthèse de chondroïtine sulfate très présent dans le cartilage. Enfin on trouve une synténie entre ECA16 (33,00-45,00 cM) et HSA3 (29,35-54,60) mettant en avant le gène PTHR1, évoqué précédemment. Une synthèse des gènes candidats mis en évidence en comparant les génomes humain, équin et porcin est présentée dans l'annexe 2.

Chez le cheval comme chez le porc, les études de liaison et d'association ont permis de mettre en évidence des QTLs et de potentiels gènes candidats à l'ostéochondrose. Chez le cheval, les différents auteurs ont mis en évidence 71 QTLs sur 21 chromosomes différents et 15 gènes candidats associés. Chez le porc, ce sont 25 QTLs sur 11 chromosomes différents et trois gènes qui ont été mis en évidence. En comparant les génomes du cheval, du porc et de l'homme, cinq gènes d'intérêts supplémentaires ont été détectés. Les différents gènes candidats évoqués participent à plusieurs phénomènes, comme la différenciation cellulaire, les synthèses et dégradations dans la matrice extracellulaire, le métabolisme du calcium ou encore le fonctionnement des hormones de croissance.

4. Genome Wide Association Studies

A. Principe

Selon Bates *et al.*, (2014) et Uffelmann *et al.* (2021), les études d'association pangénomique (GWAS) calculent la corrélation entre un trait phénotypique et des séquences du génome en évaluant les fréquences alléliques des variants. Les variants génétiques les plus utilisés sont les SNPs : des marqueurs répartis de manière régulière dans l'ensemble du génome permettent d'identifier les SNPs où le code génétique varie d'une paire de base entre les individus. Les SNPs présentant la plus grande corrélation avec la maladie permettent d'identifier des QTLs et donc de rechercher des gènes proches de ces derniers pouvant être liés au trait d'intérêt.

B. Synthèse des résultats des GWAS chez le cheval

a. Présentation des études

Selon Metzger et Distl, (2020), plusieurs auteurs ont utilisé des GWAS pour identifier de nouveaux QTLs chez le cheval. Les études utilisées dans la suite de cette partie sont présentées dans le tableau 31.

Chacune de ces études a défini un seuil de significativité à l'échelle du génome sur lequel se fonde leur sélection des QTLs. Pour l'étude de Lykkjen *et al.* (2010), un seuil de 5×10^{-5} a été appliqué à la p-value non corrigée pour exprimer une significativité modérée. Le même seuil est retrouvé dans l'étude de Teyssède *et al.* (2011). Pour Lampe (2010), une région était considérée comme un QTL potentiel à partir de trois marqueurs voisins démontrant d'une haute significativité avec la valeur $-\log_{10}(P)$ supérieure à 2,5. Pour Komm (2010) et Lewczuk *et al.* (2018), les résultats ont été considérés comme significatifs pour une valeur de p inférieure à 0,05. Corbin *et al.* (2011) ont utilisé un seuil empirique de $2,91 \times 10^{-6}$ pour leur p-value et enfin, McCoy *et al.* (2016) un seuil de $1,86 \times 10^{-4}$. Drabbe *et al.* (2022) ont quant-à-eux fixé un seuil de significativité de la p-value à 0,01.

Tableau 31 : Présentation des différentes études ayant eu recours à une GWAS chez le cheval

Étude	Année	Race	Effectif	Modèle	Traits étudiés
Lampe	2010	Hanovrien	154	Mixed model	OC boulet et/ou jarret OCD boulet et/ou jarret OC boulet OCD boulet OC jarret OCD jarret
Komm	2010	Hanovrien	154	Chi test	OC
Lykkjen <i>et al.</i>	2010	Trotteur norvégien	162	Mixed-model, chi test, régression logistique, régression logistique permutée	OCD jarret
Corbin <i>et al.</i>	2011	Pur-sang	348	Mixed model	OCD
Teyssèdre <i>et al.</i>	2011	Trotteur Français	525	Mixed model	OC OC boulet OC jarret
McCoy <i>et al.</i>	2016	Trotteur	182	Mixed model	OC jarret
Lewczuk <i>et al.</i>	2018	Pur-sang	201	Régression logistique	OC boulet OCD boulet
Drabbe <i>et al.</i>	2022	Selle Belge	407	Principe component	OC OC jarret OC grasset

b. Résultats sur ECA2

Le tableau 32 présente les quatre QTLs identifiés avec des GWAS par Komm (2010), Lampe (2010), Teyssèdre *et al.* (2011) et Lewczuk *et al.* (2018) sur ECA2. On notera que le QTL situé à 17,55 Mb selon Komm (2010) est compris dans l'intervalle identifié par Dierks *et al.* (2007) allant de 15,65 à 30,94 Mb associé à l'ostéochondrose du boulet. Cela permet de renforcer l'idée que ce QTL semble lié à l'ostéochondrose, au moins chez le Hanovrien, race étudiée par ces deux études.

Tableau 32 : QTLs identifiés sur le chromosome ECA2, leurs positions, leur seuil de significativité et les traits concernés selon Komm (2010), Lampe (2010), Teyssède *et al.* (2011) et Lewczuk *et al.* (2018)

Positions (Mb)	Marqueurs testés dans ces régions et leurs positions (Mb)	Significativité	Traits concernés	Étude
17,55	/	p<0,05	OC	Komm
76,23	BIEC2_490019	p<0,05	OCD boulet	Lewczuk <i>et al.</i>
104.1 – 104.4	BIEC2-504586 (104,13) – BIEC2-504592 (104,21) – BIEC2-504593 (104,23) – BIEC2-504623 (104,41) – BIEC2-504629 (104,45) – BIEC2-504630 (104,48)	$-\log_{10}(P) > 2,5$	OC boulet OCD boulet	Lampe
115,41	BIEC2-508227	$-\log_{10}(P) > 4,3$	OC OC jarret	Teyssède <i>et al.</i>

Komm (2010) a mis en avant quatre gènes candidats proches du QTL situé à 17,55 Mb. Le gène TIE1 (Tyrosine kinase with Immunoglobuline-like and EGF-like domains 1) situé entre 14,91 et 14,93 Mb code pour une protéine de surface des cellules endothéliales qui a un effet pro-inflammatoire en stimulant la production de molécules d'adhésion cellulaire. Le gène LEPRE1 (Leucine Proline-Enriched Proteoglycan 1) est quant à lui retrouvé entre 15,68 et 15,70 Mb : il code pour une enzyme nécessaire à une synthèse normale du collagène. Enfin, les gènes COL9A2 (Collagen, type IX, Alpha 2) et COL8A2 (Collagen, type VIII, Alpha 2), respectivement situés entre 17,77 et 17,81 Mb et 21,28 et 21,19 Mb, codent pour des chaînes alpha des collagènes de type IX et VIII. Les différents gènes candidats évoqués ici peuvent intervenir notamment dans la stabilité de la matrice extracellulaire.

c. Résultats sur ECA3

Le tableau 33 présente les QTLs identifiés sur ECA3 par des GWAS.

Tableau 33 : QTLs identifiés sur le chromosome ECA3, leurs positions, leur seuil de significativité et les traits concernés selon Komm (2010), Lampe (2010), Lykkjen *et al.* (2010), Teyssèdre *et al.* (2011), Corbin *et al.* (2011) et Drabbe *et al.* (2022)

Positions (Mb)	Marqueurs testés dans ces régions et leurs positions (Mb)	Significativité	Traits concernés	Étude
11,59	AX-103372999 (11,59)	$p < 0,05$	OC	Drabbe <i>et al.</i>
27,8 – 27,9	BIEC2-775047 (27,81) – BIEC2-775049 (27,85) – BIEC2-775055 (27,90)	$-\log_{10}(P) > 2,5$	OCD boulet	Lampe
64,2 – 64,6	BIEC2-786718 (64,21) – BIEC2-786980 (64,61) – BIEC2-786999 (64,63)	$-\log_{10}(P) > 2,5$	OCD boulet et/ou jarret	Lampe
68,81	BIEC2-789537	$-\log_{10}(P) > 4,3$	OC jarret	Teyssèdre <i>et al.</i>
70,40	/	$p < 0,05$	OC	Komm
84,89	BIEC2-798300	$-\log_{10}(P) > 4,3$	OC jarret	Teyssèdre <i>et al.</i>
88,4	BIEC2-799865 (88,4)	$p < 2,91 \times 10^{-6}$	OCD	Corbin <i>et al.</i>
100,39 – 107,92	/	$p < 5 \times 10^{-6}$	OC jarret	Teyssèdre <i>et al.</i>
104,94 – 110,12	/	$p < 5 \times 10^{-5}$	OC	Teyssèdre <i>et al.</i>
113,5	BIEC2-810282 (113,5)	$p < 5 \times 10^{-5}$	OCD jarret	Lykkjen <i>et al.</i>

Drabbe *et al.* (2022) ont aussi identifié plusieurs gènes candidats à l'ostéochondrose. Sur ECA3, un SNP montrant une association significative a été retrouvé dans le gène JAKMIP1 (Janus kinase and microtubule interacting protein 1) à 11,59 Mb. Ce gène permet une stimulation de la voie Wnt qui régule la différenciation des chondrocytes. Les auteurs évoquent aussi les gènes EVC1 (EvC Ciliary Complex Subunit 1) et EVC2 (EvC Ciliary Complex Subunit 2), tous deux situés sur ECA3, proches des SNPs étudiés. En effet, ces deux gènes permettent une régulation de la

voie Indian Hedgehog, voie évoquée précédemment comme impliquée dans la régulation de la différenciation des chondrocytes.

Naccache *et al.* (2018) ont validé l'association d'un SNP sur ECA3 situé à 105,54 Mb pour l'OCD ($p < 0,01$), l'OCD du jarret ($p < 0,001$) et l'OCD du boulet ($p > 0,05$ mais avant correction) qui correspond avec les deux QTLs identifiés par Teyssède *et al.* (2011). Les auteurs le rapprochent du gène LCORL (ligand dependent nuclear receptor corepressor-like gene) qui a été identifié comme étant associé à la taille des chevaux. Ainsi, sur ECA3, 10 QTLs et 4 gènes ont été mis en évidence.

d. Résultats sur ECA4

Le tableau 34 présente les QTLs mis en évidence sur ECA4 par Komm (2010), Lampe (2010), Teyssède *et al.* (2011) et Corbin *et al.* (2011). Il est intéressant de noter une proximité entre le QTL mis en évidence par Komm (2010) à 39,26 Mb et celui mis en évidence par Corbin *et al.* (2011) à 39,85 Mb témoignant d'un potentiel QTL commun chez les Hanovriens et les Pur-sang. Corbin *et al.* (2011) rappellent par ailleurs qu'il a été montré dans des études précédentes que ces deux races seraient très proches génétiquement parlant, avec près de 35% des gènes du Pur-sang retrouvés chez le Hanovrien.

Tableau 34 : QTLs identifiés sur le chromosome ECA4, leurs positions, leur seuil de significativité et les traits concernés selon Komm (2010), Lampe (2010), Teyssède *et al.* (2011) et Corbin *et al.* (2011)

Positions (Mb)	Marqueurs testés dans ces régions et leurs positions (Mb)	Significativité	Traits concernés	Étude
7,61	/	$p < 0,05$	OC	Komm
39,26	/	$p < 0,05$	OC	Komm
39,85	BIEC2-859811 (39,85)	$p < 2,91 \times 10^{-6}$	OCD	Corbin <i>et al.</i>
41,2 – 41,3	BIEC2-860632 (41,20) – BIEC2-860635 (41,20) – BIEC2-860673 (41,31) – BIEC2-860690 (41,36)	$-\log_{10}(P) > 2,5$	OC boulet et/ou jarret OC jarret	Lampe
58,66	BIEC2-867526	$-\log_{10}(P) > 4,3$	Cisaillement	Teyssède <i>et al.</i>

Ces différents auteurs ont cherché des gènes candidats pour l'ostéochondrose rattachés à ces QTLs. Le premier gène est rapporté par Lampe (2010) et Komm (2010) : il s'agit du gène COL28A1 (Collagen type XXVIII, Alpha 1) situé entre 41,12 et 41,29 Mb sur ECA4. Comme pour les gènes précédemment évoqués sur ECA2, ce gène participe à la synthèse du collagène. Komm (2010) évoque aussi le gène COL1A2 (Collagen, type I, Alpha 2) entre 37,98 et 38,01 Mb. Ce même auteur s'intéresse aussi à cinq autres gènes : TXNDC3 (Thioredoxin Domain Containing 3), SHFM1 (Split Hand/Foot Malformation type I), THSD7A (Thrombospondin, type I, Domain containing 7A), TAC1 (Tachykinin precursor 1) et CALCR (Calcitonin Receptor). TXNDC3 qui s'étend de 8,43 à 8,47 Mb et TAC1 situé entre 40,71 et 40,72 Mb seraient exprimés différemment

chez les sujets atteints d'ostéo-arthrite. Le gène SHFM1 (39,8 à 39,9 Mb) montre des changements dans des malformations congénitales des membres. Enfin les gènes THSD7A et CALCR1 seraient associés à des changements dans la densité osseuse. Sur ECA4, 5 QTLs et 5 gènes candidats ont été mis en évidence.

e. Résultats sur ECA5

Les QTLs identifiés dans les différentes études sur ECA5 sont présentés dans le tableau 35. Il est intéressant de noter qu'un QTL mis en évidence par Lykkjen *et al.* (2010) à 79,29 Mb chez des Trotteurs Norvégiens pour l'*osteocondrosis dissecans* du boulet se trouve être très proche d'un QTL pour le même trait mis en avant par Dierks *et al.* (2007) à 79,3 Mb sur des Hanovriens.

Tableau 35 : QTLs identifiés sur le chromosome ECA5, leurs positions, leur seuil de significativité et les traits concernés selon Komm (2010) et Lykkjen *et al.* (2010)

Positions (Mb)	Marqueurs testés dans ces régions et leurs positions (Mb)	Significativité	Traits concernés	Étude
23,48	BIEC2-898230	$-\log_{10}(P) > 4,3$	Articulation autre que boulet et jarret	Teyssèdre <i>et al.</i>
42,4	BIEC2-907168 (42,4)	$p < 5 \times 10^{-5}$	OCD jarret	Lykkjen <i>et al.</i>
50,02	BIEC2-908686	$-\log_{10}(P) > 4,3$	Cisaillement	Teyssèdre <i>et al.</i>
58,96	/	$p < 0,05$	OC	Komm
77,4	BIEC2-920265 (77,4)	$p < 5 \times 10^{-5}$	OCD jarret	Lykkjen <i>et al.</i>
79,2	BIEC2-921509 (79,2)	$p < 5 \times 10^{-5}$	OCD jarret	Lykkjen <i>et al.</i>

Pour les différents gènes candidats associés à ces QTLs, Komm (2010) et Lykkjen *et al.* (2010) identifient des gènes liés à la synthèse du collagène : COL11A1 (Collagen, type XI, Alpha 1) situé entre 63, 5 et 63,7 Mb pour le premier et COL24A1 (Collagen type XXIV, Alpha1), précédemment évoqué par Lampe *et al.* (2009) à 78,1 Mb. Komm (2010) propose aussi le gène CHI3L2 (Chitinase 3-like 2) entre 57, 05 et 57,07 Mb qui est plus exprimé dans le cartilage humain atteint d'ostéo-arthrite. Lykkjen *et al.* (2010) évoquent le gène CLCA4 (Chloride channel, Calcium Activated, family member 4) codant pour une protéine de transport, dans lequel est retrouvé le marqueur BIEC2-920265. Ainsi, pour ECA5, les différents auteurs ont mis en évidence 6 QTLs et 4 gènes candidats.

f. Résultats sur ECA10

Lykkjen *et al.* (2010) ont mis en évidence un QTL associé ($p < 5 \times 10^{-5}$) à l'*osteocondrosis dissecans* du jarret, situé entre 80,3 et 80,38 Mb, grâce à trois marqueurs : BIEC2-132730 (80,30 Mb), BIEC2-132748 (80,37 Mb) et BIEC2-132753 (80,38 Mb). D'après les auteurs, le gène candidat le plus proche de ce QTL est le gène LOC100073151 situé à 0,15 Mb de BIEC2-132748. Le gène LOC100073151 (protein-coding gene similar to serum/glucocorticoid regulated kinase) a une région en synténie avec une région sur le chromosome humain 6 où l'on retrouve le gène SGK1 (Serum/Glucocorticoid Regulated Kinase 1) qui joue un rôle important dans la réponse cellulaire au stress.

En 2018, Lewczuk *et al.* ont quant-à-eux mis en évidence plusieurs SNP significativement associés à l'OC et à l'OCD du boulet sur ECA 10. Pour l'OCD, les auteurs citent un marqueur à 7,89 Mb (BIEC2_102646) et deux à 66,96 Mb (BIEC2_130298, BIEC2_130301). Pour l'OC, un marqueur a été identifié à 72,68 Mb (BIEC2_137996). Quatre QTLs et un gène candidat ont donc été mis en évidence par les GWAS sur ECA10.

g. Résultats sur ECA12 et 14

Drabbe *et al.* (2022) ont mis en évidence un QTL situé à 27,64 Mb sur ECA12, significativement associé ($p < 0,05$) à l'ostéochondrose. Les auteurs ont ensuite mis en évidence un SNP sur le gène RTN3 (Reticulon 3) mais le lien potentiel avec l'ostéochondrose n'a pas été identifié. Ils évoquent aussi le gène VEGFB (Vascular Endothelial Growth Factor B) qu'ils estiment être un bon candidat car ce gène joue un rôle important dans l'angiogenèse.

Trois groupes d'auteurs différents ont identifié de nouveaux QTLs sur ECA14 en utilisant des GWAS. L'ensemble de ces huit QTLs sont présentés dans le tableau 36. Une étude de validation menée par Naccache *et al.* (2018) sur ECA14 a permis de mettre en évidence sept SNPs montrant une association significative avec différents traits, dans des QTLs identifiés précédemment. Pour l'OCD du boulet, une association est retrouvée à 16,40 Mb et à 73,86 Mb ($p < 0,05$ mais avant correction). Pour l'OCD du jarret, les zones concernées sont situées à 16,85 Mb, 18,19 Mb (aussi identifiée pour le trait OCD), 34,28 Mb, 34,39 Mb et 73,56 Mb ($p < 0,05$ mais avant correction). Enfin pour le grasset et le trait OCD, sont validés les SNPs situés à 34,80 et 73,86 Mb respectivement ($p < 0,05$ mais avant correction).

Parmi les gènes proches de ces SNPs présentés par Naccache *et al.* (2018), on retrouve les gènes MAT2B (Methionine Adenosyltransferase), qui agit dans la production des ostéoclastes, CCNG1 (Cyclin G1) qui est impliqué dans la différenciation et la prolifération des chondrocytes, GABRA6 (Gamma-Aminobutyric Acid type A receptor), ARGHAP26 (Rho GTPase Activating Protein) qui intervient dans le développement du cartilage, SPRY4 (Sprouty homolog 4, antagoniste des facteurs de croissance fibroblastiques) et enfin MCTP1 (Multiple C2 and Transmembrane domain). En tout, nouveaux 8 QTLs et 6 gènes candidats ont été identifiés.

Tableau 36 : QTLs identifiés sur le chromosome ECA14, leurs positions, leur seuil de significativité et les traits concernés selon Lampe (2010), Teyssèdre *et al.*, 2011 et McCoy *et al.* (2016)

Positions (Mb)	Marqueurs testés dans ces régions et leurs positions (Mb)	Significativité	Traits concernés	Étude
16,4-18,3	14.16401778 – 14.17534553 – 14.17626659 – 14.17858976 – 14.17866794	$p < 1,86 \times 10^{-4}$	OC jarret	McCoy <i>et al.</i>
33,6 – 36,2	14.33630011 – 14.34284113 – 14.34366588 – 14.36214363	$p < 1,86 \times 10^{-4}$	OC jarret	McCoy <i>et al.</i>
57,7 – 57,8	BIEC2-259867 (57,70) – BIEC2- 259869 (57,70) – BIEC2-259878 (57,82)	$-\log_{10}(P) > 2,5$	OC boulet et/ou jarret	Lampe
58,6 – 58,7	BIEC2-259991 (58,68) – BIEC2- 260004 (58,71) – BIEC2-260007 (58,71)	$-\log_{10}(P) > 2,5$	OC jarret	Lampe
67,97 – 77,90	/	$p < 5 \times 10^{-5}$	OC jarret	Teyssèdre <i>et al.</i>
68,00 – 78,91	/	$p < 5 \times 10^{-5}$	OC	Teyssèdre <i>et al.</i>
73,76 - 73,87	BIEC2-265953 - BIEC2-265956	$-\log_{10}(P) > 4,3$	OC jarret	Teyssèdre <i>et al.</i>
74,08	BIEC2-265995	$-\log_{10}(P) > 4,3$	OC	Teyssèdre <i>et al.</i>

h. Résultats sur ECA16

Les QTLs identifiés par Lampe *et al.* (2009b) et Komm (2010) sur ECA16 sont répertoriés dans le tableau 37. Le QTL identifié par Komm (2010) sur ECA16 à 39,04 Mb se retrouve dans un QTL évoqué précédemment par Lampe *et al.* (2009b) situé entre 38,45 et 43,30 pour l'ostéochondrose du jarret. Il est important de rappeler que ces études ont été réalisées sur la même population de Hanovriens.

Tableau 37 : QTLs identifiés sur le chromosome ECA16, leurs positions, leur seuil de significativité et les traits concernés selon Komm (2010), Lampe (2010) et Teyssèdre *et al.* (2011)

Positions (Mb)	Marqueurs testés dans ces régions et leurs positions (Mb)	Significativité	Traits concernés	Étude
3,47	BIEC2-328091	$-\log_{10}(P) > 4,3$	OC jarret	Teyssèdre <i>et al.</i>
13,42	BIEC2-329987	$-\log_{10}(P) > 4,3$	OC	Teyssèdre <i>et al.</i>
18,56	BIEC2-331093	$-\log_{10}(P) > 4,3$	OC jarret	Teyssèdre <i>et al.</i>
39,04	/	$p < 0,05$	OC	Komm
42,93	BIEC2-344288	$-\log_{10}(P) > 4,3$	OC boulet	Teyssèdre <i>et al.</i>
80,4	/	$p < 0,05$	OC	Komm
81,1	BIEC2-364637 (81,12) – BIEC2-364642 (81,12) – BIEC2-364644 (81,12) – BIEC2-364650 (81,15)	$-\log_{10}(P) > 2,5$	OC boulet	Lampe
82,3 – 82,8	BIEC2-364908 (82,39) – BIEC2-364943 (82,64) – BIEC2-364945 (82,66) – BIEC2-364993 (82,80)	$-\log_{10}(P) > 2,5$	OC boulet et/ou jarret	Lampe
86,18	BIEC2-365627	$-\log_{10}(P) > 4,3$	OC OC boulet	Teyssèdre <i>et al.</i>

Lampe (2010) identifie le gène WWTR1 (WW domain containing Transcription Regulator 1) situé entre 82,23 et 82,35 Mb comme un gène candidat. Ce gène intervient dans le contrôle de la différenciation des cellules souches mésenchymateuses en cellules osseuses ou en cellules adipeuses. Komm (2010) a recensé cinq autres gènes potentiellement impliqués dans le développement de l'ostéochondrose. CSPG5 (Chondroïtine Sulphate Proteoglycan 5) à 39,31 Mb et COL7A1 (Collagen, type VII, Alpha 1) à 38,40 Mb sont deux gènes proches du QTL situé à 39,04 Mb. Ils codent pour des composants de la matrice cartilagineuse que sont le collagène de type VII et la chondroïtine. Enfin pour le QTL situé à 80,4 Mb, l'auteur décrit les positions des gènes PCOLCE2 (Procollagen C-Endopeptidase enhancer 2) de 76,70 à 76,76 Mb, PLOD2 (Procollagen-Lysine, 2-Oxoglutarate 5-Dioxygenase 2) de 79,48 à 79,52 Mb et IGSF10 (Immunoglobulin Superfamily member 10) de 83,89 à 83,91 Mb. Les deux premiers gènes codent pour des protéines qui interviennent sur le procollagène, l'une pour le cliver, l'autre pour le stabiliser. Le

gène IGSF10 intervient quant-à-lui dans l'ossification et la différenciation cellulaire. En résumé, neuf nouveaux QTLs et six gènes candidats ont été mis en évidence sur ECA16.

i. Résultats sur ECA18

Sur ECA18, trois nouveaux QTLs ont été identifiés, par Lampe (2010), Lykkjen *et al.* (2010), Lewczuk *et al.* (2018) et Drabbe *et al.* (2022). Leurs caractéristiques sont exposées dans le tableau 38.

Tableau 38 : QTLs identifiés sur le chromosome ECA18, leurs positions, leur seuil de significativité et les traits concernés selon Lykkjen *et al.* (2010), Lampe (2010), Lewczuk *et al.* (2018) et Drabbe *et al.* (2022)

Positions (Mb)	Marqueurs testés dans ces régions et leurs positions (Mb)	Significativité	Traits concernés	Étude
13,79	AX-104631158 (13,79)	$p < 0,05$	OC	Drabbe <i>et al.</i>
20,52	BIEC2_408453 (20,52)	$p < 0,05$	OCD boulet	Lewczuk <i>et al.</i>
26,44	BIEC2_409553 (26,44)	$p < 0,05$	OCD boulet	Lewczuk <i>et al.</i>
36,4 – 38,7	BIEC2-410927 (36,40) - BIEC2-411132 (38,24) - BIEC2-411133 (38,24) - BIEC2-411142 (38,34) - BIEC2-411181 (38,73)	$-\log_{10}(P) > 2,5$	OC boulet et/ou jarret	Lampe
58,6	BIEC2-132756 (58,6)	$p < 5 \times 10^{-5}$	OCD jarret	Lykkjen <i>et al.</i>

Lampe *et al.* (2009c) ont identifié plusieurs gènes candidats pour la pathogénie de l'ostéochondrose sur ECA18. Tout d'abord, le gène NR4A2 (Nuclear Receptor subfamily 4, group A, member 2) situé entre 37,540 et 37,548 Mb qui code pour une protéine régulant l'action des cytokines et des facteurs de croissance dans des foyers inflammatoires chroniques. Sont aussi retrouvés les gènes ACVR1 (Activin A Receptor, type I) et ACVR1C (Activin A receptor, type IC) situés respectivement entre 38,51 et 38,55 Mb et entre 38,68 et 38,74 Mb. Toujours selon Lampe (2010), ces gènes codent pour des facteurs de croissance et de différenciation cellulaire. Pour rappel, le gène ACVR1 a déjà été mentionné comme gène candidat par Wittwer (2006). Ainsi sur ECA18, 5 nouveaux QTLs et 2 nouveaux gènes semblent liés à l'ostéochondrose.

j. Résultats sur ECA20

Sur ECA20, Komm (2010) a identifié un QTL associé à l'ostéochondrose à 14,22 Mb ($p < 0,05$). Cet auteur a cherché un gène à proximité de ce QTL pouvant être un bon gène candidat : un gène potentiel est le gène EDN1 (Preproendothelin 1) situé entre 12,00 et 12,01 Mb qui jouerait un rôle dans le développement du cartilage. Teyssède *et al.*, 2011 ont mis en évidence trois autres QTLs sur ECA20 : un premier à 13,04 Mb (BIEC2-519527) pour l'ostéochondrose du jarret, un second à

45 Mb (BIEC2-533812) pour les lésions de cisaillement et un dernier à 56,24 Mb pour les lésions d'ostéochondrose en général et pour les lésions de cisaillement (BIEC2-541255). Enfin, Lewczuk *et al.* (2018) ont identifié un SNP significativement associé avec l'OCD du boulet à 23,37 Mb (BIEC2_524840).

k. Résultats sur ECA27 et 28

Les différents QTLs identifiés par des GWAS sur ECA27 et ECA28 sont présentés dans le tableau 39.

Tableau 39 : QTLs identifiés sur les chromosomes ECA27 et ECA28, leurs positions, leur seuil de significativité et les traits concernés selon Lykkjen *et al.* (2010) et Teyssèdre *et al.*, 2011

ECA	Positions (Mb)	Marqueurs testés dans ces régions et leurs positions (Mb)	Significativité	Traits concernés	Étude
27	35,72	BIEC2-720009	$-\log_{10}(P) > 4,3$	OC boulet	Teyssèdre <i>et al.</i>
	38,40 – 39,19	BIEC2-721410 (38,40) - BIEC2-721414 (38,40) - BIEC2-722382 (39,19)	$p < 5 \times 10^{-5}$	OCD jarret	Lykkjen <i>et al.</i>
28	11,37	BIEC2-729305	$-\log_{10}(P) > 4,3$	Tension	Teyssèdre <i>et al.</i>
	17,95	BIEC2-732594	$-\log_{10}(P) > 4,3$	Cisaillement	Teyssèdre <i>et al.</i>
	19,53	BIEC2-733463	$-\log_{10}(P) > 4,3$	OC	Teyssèdre <i>et al.</i>
	19,65	BIEC2-733541	$-\log_{10}(P) > 4,3$	OC Cisaillement	Teyssèdre <i>et al.</i>
	23,78	BIEC2-735476	$-\log_{10}(P) > 4,3$	OC boulet	Teyssèdre <i>et al.</i>
	42,60 – 42,69	BIEC2-744792 (42,60) - BIEC2-744794 (42,60) - BIEC2-744801 (42,61) - BIEC2-744813 (42,69)	$p < 5 \times 10^{-5}$	OCD jarret	Lykkjen <i>et al.</i>

Lykkjen *et al.* (2010) proposent pour gènes candidats le gène FBXO25 (F-box protein 25) pour le QTL sur ECA 27 (situé en aval de ses marqueurs) et le gène TBC1 (TBC1 domain family, member 22A) sur ECA28 (qui comprend les marqueurs du QTL). Le premier gène code pour une protéine de la famille des F-box, qui régule des protéases de nombreux processus de signalisation cellulaire. Le deuxième code pour une protéine régulant des GTPases qui elles-mêmes permettent la transmission de signaux cellulaires.

I. Résultats sur les autres chromosomes

Le tableaux 40 à 45 rapportent les QTLs retrouvés sur les autres chromosomes par les auteurs grâce à des GWAS. Il est intéressant d'observer que sur ECA3, Lampe (2010) a confirmé et précisé la présence d'un QTL entre 27,8 et 27,9 Mb associé à la présence d'*osteocondrosis dissecans* du boulet qui avait été mis en évidence par Dierks *et al.* (2007) dans un intervalle plus large compris entre 20,70 et 30,20 Mb. De la même manière, Komm (2010) a décelé un QTL associé à l'ostéocondrose (en général) sur ECA19 vers 1,62 Mb sur des Hanovriens qui se recoupe avec l'intervalle de 0 à 2 Mb mis en évidence par Wittwer *et al.* (2007b) chez des Traits Allemands du Sud. Cependant, ce dernier concernait uniquement l'*osteocondrosis dissecans*.

Tableau 40 : QTLs identifiés sur ECA3, leurs positions, leur seuil de significativité et les traits concernés selon Lykkjen *et al.* (2010), Lampe (2010) Teyssède *et al.* (2011) et Lewczuk *et al.* (2018)

Positions (Mb)	Marqueurs testés dans ces régions et leurs positions (Mb)	Significativité	Traits concernés	Étude
43,1 – 44,6	BIEC2-20123 (43,13) – BIEC2-20129 (43,15) – BIEC2-20133 (43,25) – BIEC2-20135 (43,31) – BIEC2-20143 (43,35) – BIEC2-20208 (43,85) – BIEC2-20277 (43,95) – BIEC2-20528 (44,33) – BIEC2-20684 (44,63) – BIEC2-20693 (44,64) – BIEC2-20711 (44,66) – BIEC2-20718 (44,67)	$-\log_{10}(P) > 2,5$	OC boulet et/ou jarret OCD boulet et/ou jarret OC jarret OCD jarret	Lampe
43,1 – 43,3	BIEC2-20123 (43,13) – BIEC2-20129 (43,15) – BIEC2-20133 (43,25) – BIEC2-20135 (43,31) – BIEC2-20143 (43,35)	$-\log_{10}(P) > 2,5$	OC boulet	Lampe
52,99	BIEC2_22135	$p < 0,05$	OCD boulet	Lewczuk <i>et al.</i>
69,45	BIEC2_30646	$p < 0,05$	OCD boulet	Lewczuk <i>et al.</i>
70,95	BIEC2_29595	$p < 0,05$	OCD boulet	Lewczuk <i>et al.</i>
128,91	BIEC2-55545	$-\log_{10}(P) > 4,3$	OC jarret	Teyssède <i>et al.</i>
139,6	BIEC2-61415 (139,6)	$p < 5 \times 10^{-5}$	OCD jarret	Lykkjen <i>et al.</i>
147,61	BIEC2-63220	$-\log_{10}(P) > 4,3$	OC articulations autres que jarret et boulet	Teyssède <i>et al.</i>
174,62	BIEC2-83702	$-\log_{10}(P) > 4,3$	Cisaillement	Teyssède <i>et al.</i>

Tableau 41 : QTLs identifiés sur ECA6, 7, 8 et 11, leurs positions, leur seuil de significativité et les traits concernés selon Lampe (2010), Komm (2010), Teyssède et al. (2011) et Lewczuk et al. (2018)

ECA	Positions (Mb)	Marqueurs testés dans ces régions et leurs positions (Mb)	Significativité	Traits concernés	Étude
6	47,2 – 47,3	BIEC2-953013 (47,27) - BIEC2-953030 (47,35) - BIEC2-953043 (47,36) - BIEC2-953049 (47,37) - BIEC2-953053 (47,38)	$-\log_{10}(P) > 2,5$	OCD jarret	Lampe
	60,44	BIEC2-1178497	$-\log_{10}(P) > 4,3$	OC articulations autres que jarret et boulet	Teyssède et al.
7	17,02	/	$p < 0,05$	OC	Komm
	25,89	BIEC2-987750	$-\log_{10}(P) > 4,3$	Cisaillement	Teyssède et al.
	82,05	BIEC2_1008454	$p < 0,05$	OCD boulet	Lewczuk et al.
8	49,47	BIEC2-1050380	$-\log_{10}(P) > 4,3$	OC jarret	Teyssède et al.
	59,98	BIEC2-1055892	$-\log_{10}(P) > 4,3$	Tension	Teyssède et al.
	82,88	BIEC2-1064290	$-\log_{10}(P) > 4,3$	OC jarret	Teyssède et al.
11	3,24	BIEC2_141465	$p < 0,05$	OCD boulet	Lewczuk et al.
	17,78	BIEC2-141902	$-\log_{10}(P) > 4,3$	Cisaillement	Teyssède et al.

Tableau 42 : QTLs identifiés sur ECA13, leurs positions, leur seuil de significativité et les traits concernés selon Lampe (2010) et Teyssèdre et al. (2011)

Positions (Mb)	Marqueurs testés dans ces régions et leurs positions (Mb)	Significativité	Traits concernés	Étude
0,22 – 11,33	/	$p < 5 \times 10^{-5}$	OC	Teyssèdre <i>et al.</i>
2,16	BIEC2-203529	$-\log_{10}(P) > 4,3$	Tension	Teyssèdre <i>et al.</i>
6,92 – 12,88	/	$p < 5 \times 10^{-5}$	OC boulet	Teyssèdre <i>et al.</i>
7,55	BIEC2-207631	$-\log_{10}(P) > 4,3$	OC	Teyssèdre <i>et al.</i>
8,39 -8,49	BIEC2-208655 - BIEC2-208753	$-\log_{10}(P) > 4,3$	OC	Teyssèdre <i>et al.</i>
9,56	BIEC2-209278	$-\log_{10}(P) > 4,3$	OC	Teyssèdre <i>et al.</i>
9,89	BIEC2-209568	$-\log_{10}(P) > 4,3$	OC boulet	Teyssèdre <i>et al.</i>
15,3 – 15,4	BIEC2-212701 (15,32) – BIEC2-212705 (15,33) – BIEC2-212721 (15,41)	$-\log_{10}(P) > 2,5$	OCD boulet	Lampe

Tableau 43 : QTLs identifiés sur ECA3, leurs positions, leur seuil de significativité et les traits concernés selon Komm (2010), Teyssède et al. (2011) et Lewczuk et al. (2018)

ECA	Positions (Mb)	Marqueurs testés dans ces régions et leurs positions (Mb)	Significativité	Traits concernés	Étude
15	20,22	BIEC2-293832	$-\log_{10}(P) > 4,3$	OC jarret	Teyssède <i>et al.</i>
	24,69	BIEC2-296478	$-\log_{10}(P) > 4,3$	OC jarret	Teyssède <i>et al.</i>
	52,47	BIEC2-310861	$-\log_{10}(P) > 4,3$	Cisaillement	Teyssède <i>et al.</i>
	75,92 – 76,22	BIEC2-320543 - BIEC2-320636	$-\log_{10}(P) > 4,3$	OC articulations autres que jarret et boulet	Teyssède <i>et al.</i>
	82,17 – 82,29	BIEC2_323837 - BIEC2_323907	$p < 0,05$	OC boulet	Lewczuk <i>et al.</i>
	86,30 – 89,75	/	$p < 5 \times 10^{-5}$	OC	Teyssède <i>et al.</i>
	87,10 – 88,68	/	$p < 5 \times 10^{-5}$	OC boulet	Teyssède <i>et al.</i>
	87,91	BIEC2-325537	$-\log_{10}(P) > 4,3$	OC Cisaillement	Teyssède <i>et al.</i>
	89,62	BIEC2-326013	$-\log_{10}(P) > 4,3$	OC	Teyssède <i>et al.</i>
17	75,57	BIEC2-384530	$-\log_{10}(P) > 4,3$	OC articulations autres que jarret et boulet	Teyssède <i>et al.</i>
	79,68	BIEC2-387172	$-\log_{10}(P) > 4,3$	OC jarret	Teyssède <i>et al.</i>
19	1,62	/	$p < 0,05$	OC	Komm
	15,53	BIEC2_430250	$p < 0,05$	OC boulet	Lewczuk <i>et al.</i>

Tableau 44 : QTLs identifiés sur ECA22, 24, 25 et 26, leurs positions, leur seuil de significativité et les traits concernés selon Lampe (2010), Komm (2010) et Teyssèdre *et al.* (2011)

ECA	Positions (Mb)	Marqueurs testés dans ces régions et leurs positions (Mb)	Significativité	Traits concernés	Étude
	3,79	/	p<0,05	OC	Komm
	4,84	BIEC2-577112	-log ₁₀ (P) >4,3	OC boulet	Teyssèdre <i>et al.</i>
22	8,49	BIEC2-579755	-log ₁₀ (P) >4,3 et p<0,05	OC articulations autres que jarret et boulet et OC boulet	Teyssèdre <i>et al.</i> Lewczuk <i>et al.</i>
	42,6 – 42,9	BIEC2-599102 (42,63) – BIEC2-599165 (42,68) – BIEC2-599208 (42,69) – BIEC2-599209 (42,69) – BIEC2-599412 (42,90)	-log ₁₀ (P) >2,5	OCD boulet	Lampe
24	6,21	BIEC2_630333	p<0,05	OCD boulet	Lewczuk <i>et al.</i>
25	31,72	BIEC2-669447	-log ₁₀ (P) >4,3	OC	Teyssèdre <i>et al.</i>
	22,45	BIEC2-690165	-log ₁₀ (P) >4,3	Tension	Teyssèdre <i>et al.</i>
	24,19	BIEC2-690975	-log ₁₀ (P) >4,3	Cisaillement	Teyssèdre <i>et al.</i>
26	27,61	/	p<0,05	OC	Komm
	27,6 – 28,0	BIEC2-692043 (27,60) – BIEC2-692085 (27,71) – BIEC2-692087 (27,71) – BIEC2-692173 (28,02) – BIEC2-692176 (28,03) – BIEC2-692181 (28,03)	-log ₁₀ (P) >2,5	OC boulet	Lampe

Tableau 45 : QTLs identifiés sur ECA29, 30 et X, leurs positions, leur seuil de significativité et les traits concernés selon Lampe (2010), Komm (2010) et Lewczuk *et al.* (2018)

ECA	Positions (Mb)	Marqueurs testés dans ces régions et leurs positions (Mb)	Significativité	Traits concernés	Étude
	8,76	/	p<0,05	OC	Komm
29	16,8 – 17,1	BIEC2-755460 (16,80) - BIEC2-755465 (16,81) - BIEC2-755491 (16,94) - BIEC2-755521 (17,15)	$-\log_{10}(P) > 2,5$	OC jarret	Lampe
	8,65 – 8,70	BIEC2-817757 (8,65) - BIEC2-817839 (8,703) - BIEC2-817840 (8,704)	$-\log_{10}(P) > 2,5$	OC jarret	Lampe
30	12,1 – 12,2	BIEC2-820456 (12,18) - BIEC2-820475 (12,22) - BIEC2-820482 (12,23)	$-\log_{10}(P) > 2,5$	OC boulet et/ou jarret OCD boulet et/ou jarret OC boulet OCD boulet OCD jarret	Lampe
X	55,57	BIEC2-1125200 (55,57) - BIEC2-1125201 (55,57) - BIEC2-1125202 (55,57) - BIEC2-1125203 (55,57)	$-\log_{10}(P) > 2,5$	OCD boulet et/ou jarret OC boulet	Lampe
	26,85	BIEC2_1116623	p<0,05	OCD boulet	Lewczuk <i>et al.</i>

Plusieurs GWAS ont permis de faire progresser l'identification de QTLs associés à l'ostéochondrose chez le cheval. Ainsi, 57 régions du génome potentiellement liées à la maladie sur 28 chromosomes différents et 40 gènes candidats associés ont été découverts. Si la plupart des QTLs identifiés dans ces études l'étaient pour la première fois, quelques-uns sont retrouvés dans des études précédentes, et apparaissent donc comme des QTLs intéressants à préciser. De même, de nombreux gènes potentiellement impliqués dans la pathogénie de l'ostéochondrose ont pu être cités, et il serait intéressant d'étudier leurs expressions et leur rôle dans des études ultérieures. Un bon nombre de ces gènes impactent la synthèse du collagène et le métabolisme osseux. Lewczuk *et al.* (2018) postulent que les études peinent à trouver des résultats concordants à cause du manque d'unité dans l'évaluation des lésions et la caractérisation des traits étudiés. Selon ces mêmes auteurs, l'étude du trait *osteocondrosis dissecans* serait plus pertinente car plus facile à déterminer et qu'une caractérisation correcte du statut des chevaux serait la solution pour une sélection efficace.

C. Synthèse des résultats des GWAS chez le porc

a. Présentation des études

Des GWAS pour la recherche de QTL liés à l'ostéochondrose ont aussi été réalisées chez le porc et trois d'entre elles sont présentées dans le tableau 46. L'étude de Grindflek *et al.* (2014) présente un effectif bien plus grand que les deux autres études et donc une puissance statistique plus forte. Rangkasenee *et al.* (2013a) et Grindflek *et al.* (2014) ont fixé le seuil de significativité de leur QTLs pour un p inférieur à 5×10^{-5} et van Son *et al.* (2018) à un seuil de 1×10^{-4} .

Tableau 46 : Présentation des différentes études ayant eu recours à un GWAS chez le porc

Étude	Année	Race	Effectif	Modèle	Traits étudiés
Rangkasenee <i>et al.</i>	2013a	Large White	298	Logistic regression model	OC humérus OC fémur OC ulna
Grindflek <i>et al.</i>	2014	Norwegian Landrace	2503	Structured association	OC
van Son <i>et al.</i>	2018	Duroc	23	Mixed model	OC

b. Résultats

Les tableaux 47 et 48 ci-dessous présentent les différents QTLs identifiés par les études présentées précédemment. Sur SSC5, Rangkasenee *et al.* (2013a) ont identifié des SNP significativement associés à l'ostéochondrose proches du gène KRT8 (Keratin 8, 16,71 Mb). Ce gène jouerait d'après les auteurs un rôle dans des maladies endothéliales inflammatoires. Pour van Son *et al.* (2018), un SNP à 44,03 Mb sur SSC13 se trouve dans le gène CADPS (Calcium Dependent Secretion activator). Le rôle potentiel de ce gène dans la pathogénie de l'ostéochondrose n'a pas été identifié, ce gène codant pour l'exocytose de vésicules sécrétoires dans les cellules neuroendocrines.

Tableau 47 : QTLs identifiés sur les chromosomes SSC3, 5, 6, 8, 10 et 13, leurs positions et les traits concernés selon Rangkasenee *et al.* (2013a), van Son *et al.* (2018) et Grindflek *et al.* (2014)

SSC	Positions (Mb)	Marqueurs testés dans ces régions et leurs positions (Mb)	Traits concernés	Étude
3	63,32	MARC0017670 (63,32)	OC humérus	Rangkasenee <i>et al.</i>
	90,04	H3GA0010162 (90,04)	OC	Rangkasenee <i>et al.</i>
5	16,70	M1GA0007707 (16,70)	OC	Rangkasenee <i>et al.</i>
	83,51	MARC0069757 (83,51)	OC,OC ulna	Rangkasenee <i>et al.</i>
8	34,18	MARC0100227 (34,18)	OC	Rangkasenee <i>et al.</i>
	74,53	H3GA0025124 (74,53)	OC humérus	Rangkasenee <i>et al.</i>
10	11,77	ASGA0083649 (11,77)	OC	Rangkasenee <i>et al.</i>
13	36-46	rs325689994 (43,89) - rs342618352 (44,03)	OC	van Son <i>et al.</i>
	88,4- 98,6	/	OC	Grindflek <i>et al.</i>

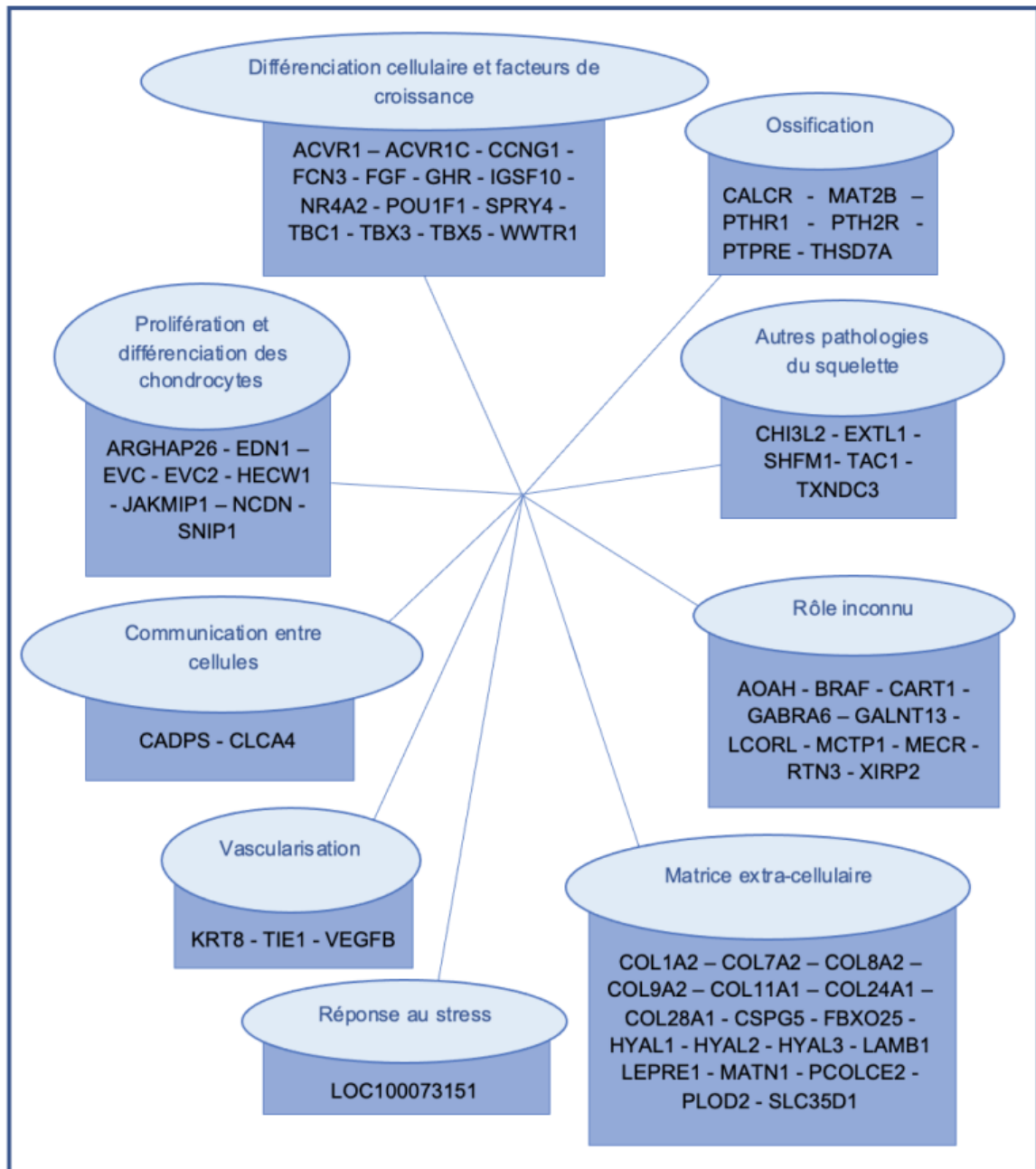
Tableau 48 : QTLs identifiés sur les chromosomes SSC14 et SSC18, leurs positions, leur seuil de significativité et les traits concernés selon Rangkasenee *et al.* (2013a)

SSC	Positions (Mb)	Marqueurs testés dans ces régions et leurs positions (Mb)	Traits concernés
	3,46	ASGA0060524 (3,46)	OC
	25,43	ALGA0076446 (25,43)	OC fémur
	36,10	MARC0098684 (36,10)	OC fémur
14	36,14	MARC0084086 (36,14)	OC fémur
	36,94	MARC0093124 (36,94)	OC fémur
	38,22	ASGA0062794 (38,22)	OC fémur
	144,90	M1GA0019792 (144,90)	OC humérus
	145,22	M1GA0019802 (145,22)	OC humérus
	2,44	ALGA0105690 (2,44)	OC ulna
18	7,49	MARC0024273 (7,49)	OC humérus
	15,77	MARC0007896 (15,77)	OC humérus

Rangkasenee *et al.* (2013a) ont utilisé les résultats de leur étude de QTLs pour identifier de potentiels gènes candidats. Sur SSC14, ils mettent en évidence les gènes TBX3 et TBX5 (T-box transcription factors 3 et 5) situés respectivement à 37,97 et 38,17 Mb qui appartiennent à une famille de gènes régulant la transcription. De même, proche de la région comprise entre 144,9 et 145,22 Mb, ils relèvent le gène PTPRE (protein tyrosine phosphatase receptor E à 144,44Mb) qui intervient dans le bon fonctionnement des ostéoclastes. Enfin, Rangkasenee *et al.* (2013a) ont détecté des SNPs vers 15,77 Mb sur SSC18, proche du gène BRAF (v-raf murine sarcoma viral oncogene homolog B1 à 7,41 Mb) qui est exprimé dans les chondrocytes. Cependant les auteurs rappellent qu'il a été montré que l'expression de ce gène n'était pas indispensable au bon développement des chondrocytes. En tout, les GWAS chez le porc ont mis en évidence 20 QTLs sur sept chromosomes ainsi que six gènes candidats.

Les GWAS ont permis de rechercher des zones d'intérêt associées à l'ostéochondrose à la fois chez le cheval et le porc. En portant l'analyse à une plus grande échelle, avec un plus grand nombre de marqueurs, 57 et 20 QTLs ont été identifiés, respectivement sur 28 chromosomes chez le cheval et sept chromosomes chez le porc. Suite à ces études 44 nouveaux gènes (résumés dans l'annexe 3) pouvant jouer un rôle dans la pathogénie ont pu être mis en évidence, ainsi que deux autres précédemment identifiés. Ces différents gènes interviennent dans différentes voies impliquées dans le bon développement du cartilage et de l'os, présentés dans la figure 17. Les voies qui semblent les plus impliquées sont celles de la différenciation cellulaire, de la prolifération et différenciation des chondrocytes, de la matrice extracellulaire et du processus d'ossification.

Figure 17 : Ensemble des gènes candidats à l'ostéochondrose identifiés par les études du génome, organisés en fonction de leurs rôles hypothétiques dans le développement de la maladie



D. Étude du polymorphisme de quelques gènes candidats

Dans la continuité des GWAS qui ont permis d'identifier de nombreux gènes candidats, certains auteurs ont étudié le polymorphisme de plusieurs gènes rapportés dans d'autres études comme associés à l'ostéochondrose. Par exemple, Wypchło et al. (2018) ont travaillé sur le polymorphisme de 7 SNPs, situés sur 7 gènes différents, qu'ils ont montré comme significativement associés ($p < 0,05$) à l'ostéochondrose dans une population de 198 pur-sang polonais. Parmi les gènes isolés sont retrouvés les gènes MATN1, HYAL1 et XIRP2, évoqués précédemment. Sont aussi identifiés les gènes CPVL (Carboxypeptidase Vitellogenic Like), FRZB (Frizzled Related Protein), COL5A2 (Collagen, type V, Alpha 2) et IGF1 (Insulin-like Growth Factor-1).

Selon les auteurs, le polymorphisme du SNP du gène MATN1 était associé à l'OC du boulet postérieur droit et celui du gène HYAL1 à l'OC du jarret gauche. La majorité des chevaux atteints étaient homozygotes pour les deux SNP, avec une base cytosine. Pour le gène XIRP2, un SNP est associé à l'OC du boulet postérieur droit (homozygotes avec une base guanine) et à l'OC du jarret gauche (homozygotes avec une base adénine). Wittwer et al. (2009) ont aussi étudié le polymorphisme du gène XIRP2 sur des Traits Allemands du Sud et ont mis en évidence des associations entre plusieurs SNPs et l'OC et l'OCD du boulet ainsi qu'avec l'OC du jarret ($p < 0,02$). Ces auteurs ont aussi comparé les fréquences génotypiques de SNPs pour les gènes GALNT13 et ACVR1 sans pouvoir mettre en évidence d'association significative avec la maladie.

Le gène CPVL est impliqué dans la maturation des monocytes en macrophages, et donc dans la réponse immunitaire. Dans cette étude, le SNP issu de ce gène était significativement associé à l'OC des boulets. Pour le gène FRZB, un SNP a montré une association avec l'OC du boulet postérieur gauche et pour le gène COL5A2 impliqué dans la formation du collagène, une association avec l'OC des grassetts. Enfin le gène IGF1, qui code pour une protéine modulant l'activité des facteurs de croissance, est associé à l'OC du jarret droit et du boulet postérieur droit. Selon Wypchło et al., le polymorphisme étudié sur CPVL se situe sur un exon et induit un changement de codon, pouvant affecter la structure et la fonction de la protéine qui en est issue. Pour les six autres SNP mis en évidence, ils sont situés sur des zones régulatrices de l'expression des gènes. L'ensemble des gènes étudiés semblent donc constituer de bons gènes candidats au développement de l'ostéochondrose chez les pur-sang polonais (Wypchło et al., 2018).

Sevane et al. (2016) ont étudié le polymorphisme de 48 SNPs, cette fois sur des pur-sang espagnols et ont mis en évidence trois génotypes associés significativement ($p < 0,05$) avec une prévalence plus élevée de l'ostéochondrose dans les gènes FAF1, FCN3 et COL1A2, dont seul le gène FCN3 a été précédemment identifié dans un QTL.

Sur le gène FAF1 (Fas associated factor 1 gene), le génotype GG au niveau du SNP rs68596812 était associé à une augmentation de la prévalence de l'ostéochondrose du boulet postérieur droit. Ce gène code pour une protéine qui intervient dans la régulation de la cascade Fas de l'apoptose et qui peut aussi inhiber la voie Wnt. Pour le gène FCN3 qui intervient dans l'immunité innée, un génotype TT sur le SNP g.8256C>T était associé à une fréquence plus élevée de l'ostéochondrose du grasset droit. Enfin un génotype TT sur le SNP rs68845626 du gène COL1A2 était associé à un score d'ostéochondrose plus élevé.

Zabek et al. (2013) se sont intéressés au polymorphisme du gène IHH avec 14 SNPs situés dans ce gène et dans un promoteur de ce dernier. Cependant, aucune différence significative n'a

pu être observée dans les fréquences alléliques entre les individus atteints et les individus sains. Les auteurs ayant utilisé des chevaux croisés, ils concluent qu'ils obtiendraient sûrement des résultats plus significatifs en se concentrant sur une race en particulier.

Chez le porc, (Rangkasenee et al., 2013b) ont travaillé sur les gènes KRT8, PTH1R et FAF1 (Fas-Associated Factor 1). Aucune association n'a pu être montrée entre l'ostéochondrose et le SNP issu de KRT8 (g.8,039G>A). En revanche, une association significative ($p < 0,05$) a pu être mise en évidence avec les lésions d'ostéochondrose pour ceux de FAF1 (g.380,941T>C) et de PTH1R (c.1,672C>T). Ce dernier provoque d'ailleurs un changement d'acide aminé pouvant donc altérer la fonction de la protéine associée.

Enfin, Laenoi et al. (2012) ont étudié le polymorphisme des gènes COL10A1 (Collagen, type XI, Alpha 1), TGF β 1 (Transforming Growth Factor beta 1) et MMP3 (Metalloprotéinase 3). Une association significative a été démontrée ($p < 0,05$) entre des lésions d'ostéochondrose et un SNP de TGF β 1 (g.180 G>A) et un autre de MMP3 (g.158 C>T). En revanche, aucune association significative n'a pu être montrée pour COL10A1 (g.72 C>T).

Les études de polymorphismes menées par différents auteurs à la fois chez le cheval et le porc permettent d'approfondir les recherches sur les différents gènes candidats. Ainsi, plusieurs gènes ont montré des génotypes particuliers qui semblent associés à la présence de lésions d'ostéochondrose. Ceci renforce donc l'idée d'un rôle de ces gènes dans la pathogénie de la maladie.

5. Étude de l'expression différentielle du transcriptome entre des animaux atteints d'ostéochondrose et des animaux sains

A. Méthodes d'analyses des différentes études et leurs limites

Afin d'étudier la transcription et la répartition des ARNs au sein du cartilage, les auteurs qui seront évoqués dans les parties suivantes ont recours à plusieurs techniques différentes, que sont l'hybridation *in situ*, les qPCR (quantitative Polymerase Chain Reaction) et RT-PCR (Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction) et le northern blot (Kinsley *et al.*, 2015 ; Mirams *et al.*, 2009, 2016 ; Riddick *et al.*, 2012 ; Semevolos *et al.*, 2002, 2005, 2018).

Selon Gall (2016), l'hybridation *in situ* est une technique permettant de détecter la présence de molécules d'ARN ou d'ADN spécifique sur une préparation cytologique ou histologique. Son principe est fondé sur la complémentarité entre la molécule recherchée et une sonde ADN ou ARN spécifique, monocaténaire. L'utilisation de sondes fluorescentes permet alors la localisation de la molécule recherchée dans l'échantillon étudié.

Selon Kralik et Ricchi (2017), la qPCR ou PCR en temps réel permet de mesurer la quantité d'un acide nucléique spécifique présent dans un échantillon à l'aide de réaction de polymérisation en chaîne et de fluorescence qui reflète la quantité d'acide nucléique à un instant donné. L'intensité de la fluorescence est mesurée après chaque cycle jusqu'à atteindre un seuil de détectabilité qui permet de déterminer de manière proportionnelle la quantité initiale de l'acide nucléique. D'après Farrell (2010), la RT-PCR est un processus d'amplification d'une molécule d'ARN, en convertissant cette molécule en ADNc qui est par la suite amplifié par un processus de

PCR classique. La RT-PCR en temps réel permet, comme la qPCR, de quantifier la quantité d'ARN initialement présente.

Lovatt et Eberwine (2013) décrivent le northern blot comme une méthode permettant d'analyser la taille et la quantité d'ARN spécifiques dans un mélange d'ARN. Les ARN sont isolés par une électrophorèse sur gel, transférés sur une membrane en nylon et les ARN d'intérêt sont couplés à des sondes qui leur sont complémentaires et qui peuvent être détectées par fixation d'anticorps.

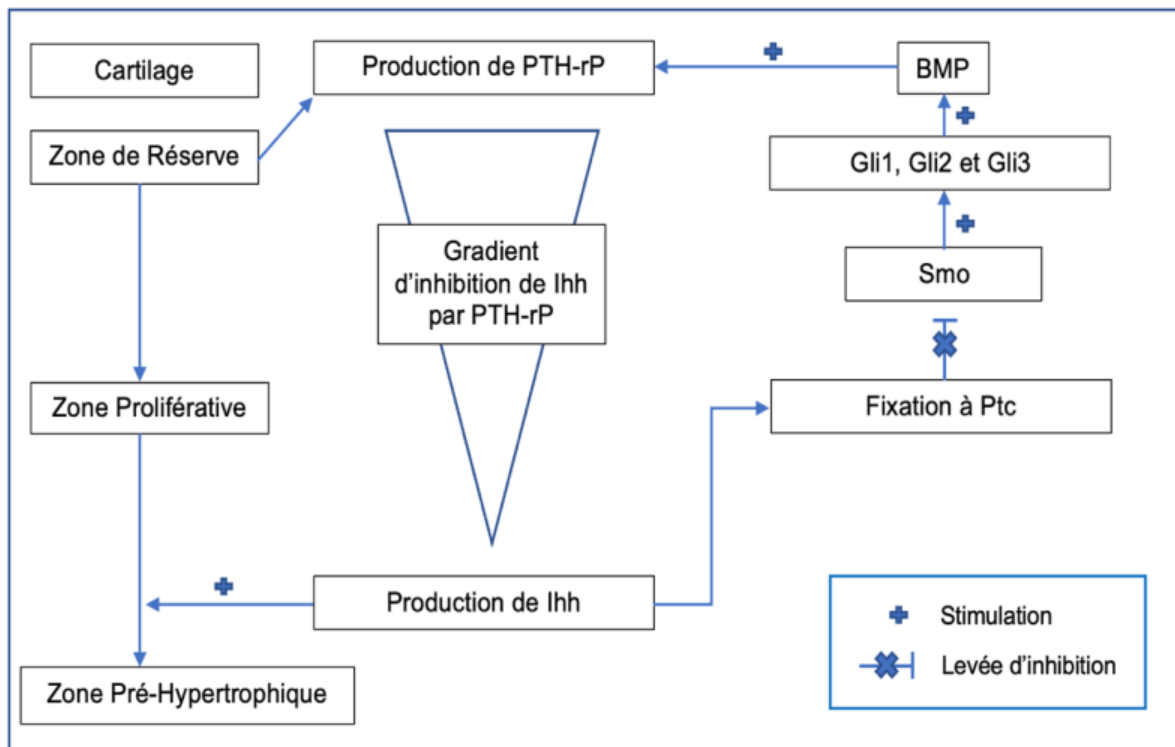
Les différents auteurs relèvent quelques limites à ces techniques. Par exemple, Semevolos *et al.* (2002) énoncent que le prélèvement des zones d'intérêt pour analyse n'est pas toujours précis, et que du tissu périphérique peut être pris en compte, pouvant fausser certaines mesures. Il est ainsi difficile d'avoir une séparation précise entre les zones ou les différents types du cartilage. Il en est de même pour l'étude de Kinsley *et al.* (2015) qui étudient de manière spécifique les canaux cartilagineux et redoutent l'incorporation de cellules endothéliales dans leurs échantillons. Une autre difficulté rencontrée est qu'il est impossible de différencier des changements primaires à la maladie de changements secondaires, qui interviennent pour tenter de réparer la lésion. Ces derniers peuvent être d'autant plus présents que les animaux sont âgés (Semevolos *et al.*, 2002). Enfin, Mirams *et al.* (2016) rapportent la nécessité d'une grande quantité de biomatériau pour pouvoir réaliser correctement l'ensemble des analyses souhaitées.

B. Étude différentielle au sein du cartilage

a. La voie Indian Hedgehog

Selon Semevolos *et al.* (2002), la voie Indian Hedgehog (schématisée sur la figure 18) est une cascade de réactions permettant le contrôle de la différenciation des chondrocytes au sein des cartilages de croissance. Selon Semevolos (2017), il y a dans la zone de réserve production de la protéine Parathyroid Hormone related Peptide (PTH-rP) qui agit en inhibant la protéine Indian Hedgehog (Ihh), elle-même permettant la différenciation en chondrocytes pré-hypertrophiques puis hypertrophiques. La protéine PTH-rP permet donc de limiter le nombre de cellules engagées dans la voie de l'hypertrophie. Lorsque les chondrocytes atteignent la zone de prolifération et sont suffisamment éloignés de l'influence de la protéine PTH-rP, ils se mettent à produire beaucoup d'Ihh. Selon Semevolos *et al.* (2005), elle vient alors se fixer sur un récepteur transmembranaire nommé Patched (Ptc) ce qui a pour effet de lever l'inhibition d'un second récepteur membranaire : Smoothed (Smo). Une fois activé, ce récepteur va stimuler la translocation dans le noyau des chondrocytes des facteurs de croissance Gli1, Gli2 et Gli3 qui provoquent l'activation de différents gènes et par ce biais, entre autres, la production de Bone Morphogenetic Proteins (BMPs). D'après Semevolos *et al.* (2002), ces BMPs sont impliquées dans la stimulation de la production de PTH-rP dans la zone de réserve et permettent donc un feedback négatif pour la production d'Ihh. Riddick *et al.* (2012), insistent sur le fait que le rôle de la voie Ihh n'a pas été totalement identifié pour les cartilages articulaires, et qu'il semblerait que les niveaux d'expression y soient plus faibles que dans le cartilage de croissance.

Figure 18 : Schématisation de la voie Indian Hedgehog décrite par Semevolos *et al.* (2002) et Riddick *et al.* (2012)



Plusieurs auteurs se sont interrogés sur le rôle éventuel de cette voie et donc du contrôle de la différenciation des cellules dans le développement de l'ostéochondrose. La première étude menée par Semevolos *et al.* en 2002 visait à comparer les différences moléculaires dans le cartilage entre onze poulains atteints d'ostéochondrose et onze poulains sains, entre six et dix-huit mois d'âge. Les auteurs supposaient trouver une augmentation de l'expression des gènes PTH-rP et lhh qui expliquerait l'apparition d'un retard dans la différenciation des chondrocytes et donc une rétention de cartilage pré-hypertrophique. Les auteurs ont mis en évidence une augmentation significative dans l'expression d'ARNm du gène PTH-rP ($p < 0,01$) dans le cartilage atteint d'ostéochondrose par rapport au cartilage sain. Pour la protéine lhh, il n'y avait pas de différence significative d'expression entre les individus malades et les individus sains ($p = 0,11$). Les auteurs concluent ici que la protéine PTH-rP pourrait jouer un rôle important dans la mise en place d'un retard d'ossification. Ils mettent aussi en avant dans cet article l'intérêt éventuel de réaliser plus d'études sur les protéines BMPs, des possibles intermédiaires entre les protéines lhh et PTH-rP.

En 2005, Semevolos *et al.* ont poursuivi ces recherches sur neuf poulains sains et neuf poulains malades entre six et dix-huit mois d'âge en s'intéressant plus particulièrement à l'expression des ARNm de lhh, Ptc, Smo et Gli. Ils ont ainsi mis en évidence une augmentation significative de l'expression de lhh dans le cartilage malade ($p < 0,01$) et une diminution de celle de Gli1 ($p = 0,014$). Pour l'expression de Ptc1, Smo et Gli3, aucune différence significative n'a été mise en évidence. Par hybridation, les auteurs ont montré que l'expression de lhh se concentrait essentiellement dans les parties les plus proches de la zone calcifiée, avec des zones de plus grandes expressions dans le cartilage atteint. De même pour les ARNm Smo, l'hybridation était plus intense pour le cartilage malade et la fixation se situait essentiellement dans les zones moyennes à profondes. Malgré l'augmentation de lhh, l'expression des gènes Gli1 et Gli3 n'était

pas augmentée, ce que les auteurs interprètent comme un signe qu'il n'y a pas d'excès local de stimulation par *Ihh*. Ils évoquent aussi l'hypothèse que l'activité de ces protéines soit augmentée sans que l'expression des gènes ne soit modifiée ou encore qu'il y ait une intervention de protéines inhibitrices de *Ihh*. De même, le manque d'expression de *Ptc* semble en faveur d'un défaut de stimulation par *Ihh* malgré sa surexpression ou d'un défaut de synthèse de la protéine à partir des ARNm.

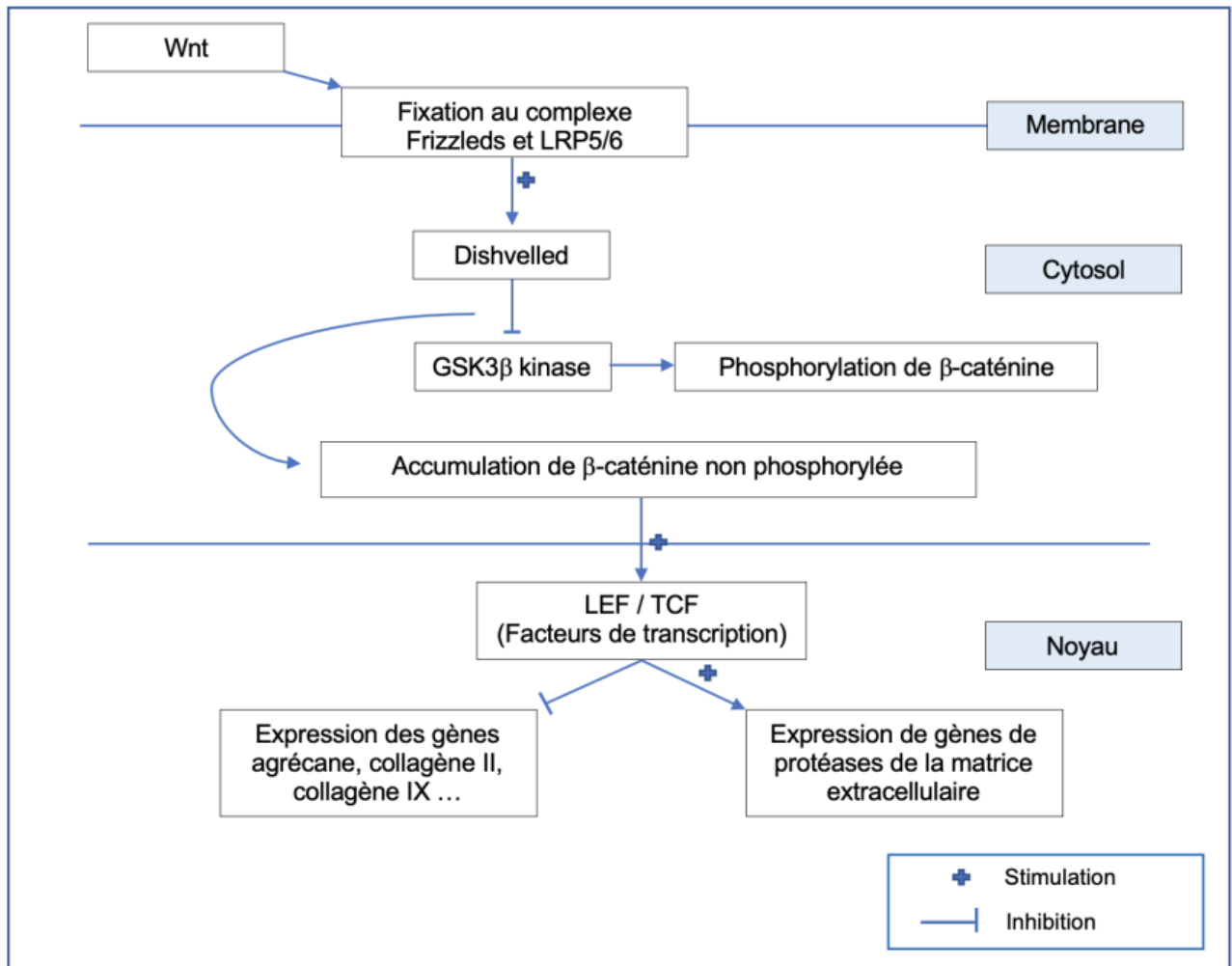
Riddick *et al.* (2012) se sont aussi intéressés à l'expression de *Ihh* et PTH-rP chez quinze poulains de moins de six mois mais contrairement aux études précédentes, ils n'ont pas utilisé uniquement du cartilage sur toute son épaisseur, mais ont aussi étudié plus spécifiquement la zone des canaux cartilagineux et la jonction ostéochondrale par microdissection au laser. Selon eux, ces deux zones sont particulièrement intéressantes car potentiellement liées à la pathogénie de la maladie (défaut de vascularisation au niveau des canaux et rétention de cartilage au niveau de la jonction ostéochondrale). Pour l'expression des gènes *Ihh* et PTH-rP, aucune différence significative n'a été mise en évidence entre les individus sains et malades au niveau des canaux cartilagineux et de la jonction ostéochondrale. En revanche, dans les échantillons comprenant la totalité de l'épaisseur du cartilage, on retrouve comme dans les études précédentes une augmentation significative de l'expression de *Ihh* ($p=0,037$) pour les tissus malades. Selon les auteurs, cela signifierait que l'expression des ARNm *Ihh* se ferait dans d'autres chondrocytes que ceux proches des zones étudiées ici. Aucune modification de l'expression d'ARNm de PTH-rP n'a été mise en évidence mais en revanche des différences sont observées au niveau de la protéine PTH-rP et seront évoquées dans une partie ultérieure.

Ces études semblent montrer une tendance à l'augmentation de l'expression des gènes *Ihh* et PTH-rP dans le cartilage atteint d'ostéochondrose par rapport à un cartilage sain et donc leur implication dans la pathogénie de la maladie. Une augmentation de la synthèse de PTH-rP pourrait entraîner un ralentissement de la différenciation. De même, une augmentation de *Ihh* pourrait exercer un rétrocontrôle positif sur la synthèse de PTH-rP et mènerait aux mêmes effets. Cependant, le manque de différence d'expression des ARNm des protéines intermédiaires permettant le lien entre *Ihh* et PTH-rP ne semble pas en faveur de cette hypothèse.

b. La voie Wnt

Selon Yasuhara *et al.* (2010), la voie Wnt/ β -caténine (schématisée dans la figure 19) régule le développement des chondrocytes en influençant leur métabolisme anabolique ou catabolique. Lorsque la protéine Wnt se fixe sur son récepteur (un complexe formé des protéines frizzleds et Low Density lipoprotein Receptor-related Protein 5/6 ou LRP5/6) une cascade intercellulaire se met en place pour inhiber notamment la phosphorylation de la protéine β -caténine (en agissant sur la kinase GSK3), qui peut ainsi échapper à la dégradation et s'accumuler. La protéine parvient donc à passer dans le noyau et interagir avec des facteurs de transcription (Lymphoid Enhancer Factor ou LEF et T Cell Factor ou TCF) pour inhiber l'expression de certains gènes comme ceux des collagènes II et IX et le gène agrécane, et en stimuler d'autres, comme des protéases matricielles. Selon Kinsley *et al.* (2015), la voie Wnt contient également une vingtaine de protéines Wnt et différentes protéines inhibitrices comme Secreted frizzled related proteins (Sfrp), Axin inhibition protein 1 (Axin 1), Wnt inhibitor factor-1 (Wif1), and Dickkopf-1 (Dkk1). Toujours d'après les mêmes auteurs, cette voie est aussi en étroite relation avec celle de l'acide rétinoïque, et des modifications de l'expression des gènes rétinoïde inducible serine carboxypeptidase (SC-PEP) et Retinoic Acid Receptor γ (RAR γ) peuvent survenir chez des chevaux atteints d'ostéochondrose.

Figure 19 : Schématisation de la voie Wnt décrite par Yasuhara *et al.* (2010)



Kinsley *et al.* (2015) se sont intéressés tout comme Semevolos *et al.* (2018) précédemment à l'expression différentielle des gènes au niveau des canaux cartilagineux et de la jonction ostéocondrale en particulier grâce à une microdissection au laser. Ils ont quant à eux étudié la voie Wnt sur dix-sept poulains de moins de six mois. Pour les échantillons prélevés proches de la jonction ostéocondrale, ils ont ainsi pu mettre en évidence une augmentation significative de β -caténine ($p=0,004$) et pour ceux prélevés proches des canaux vasculaires, une augmentation significative de β -caténine ($p=0,02$), de Wnt-5b ($p=0,04$), de Wif-1 ($p=0,02$), de Lrp6 ($p=0,02$), de Dkk-1 ($p=0,01$) et de Axin1 ($p=0,04$) pour la voie Wnt ainsi que de SC-PEP ($p=0,02$) pour la voie de l'acide rétinolique. Ils mettent aussi en évidence une diminution significative de Wnt-11 ($p=0,04$). Aucune différence significative n'a été mise en évidence lorsque la totalité de l'épaisseur du cartilage était prise en compte.

Cette étude montre une augmentation de l'expression de nombreux gènes de la voie Wnt, en particulier au niveau des canaux vasculaires. Selon les auteurs, la β -caténine exerce des effets différents selon le stade des chondrocytes : sur des chondrocytes matures proches de la jonction, elle entraîne la différenciation terminale et la sécrétion de protéines marqueurs de l'hypertrophie comme MMP-13 ou VEGF. En revanche sur des chondrocytes immatures, comme ceux qui entourent les canaux vasculaires, elle empêche l'hypertrophie et donc l'ossification de ces chondrocytes, fragilisant les canaux. Il est aussi intéressant de noter que l'expression de plusieurs

inhibiteurs de cette voie était augmentée. Dkk-1 a été mis en évidence comme un inhibiteur de l'angiogenèse dans les cellules endothéliales mais pas dans les chondrocytes, ce qui d'après Semevolos *et al.* (2001) pose un doute sur sa réelle pertinence ici. Les effets de Axin-1 et de Wif-1 sont quant à eux inconnus et les auteurs suggèrent que leur augmentation soit due à une réponse à l'augmentation de β -caténine. L'augmentation de Wnt-5b et la diminution de Wnt-11 peuvent aussi être à l'origine d'une inhibition de la différenciation terminale des chondrocytes.

Au sein de la pathogénie de l'ostéochondrose, une altération de cette voie paraît donc être une piste prometteuse à explorer, en engendrant une transcription exacerbée de gènes fragilisant la matrice extracellulaire au niveau des canaux cartilagineux et en prédisposant donc à une défaillance de ces derniers.

c. Facteurs de croissance

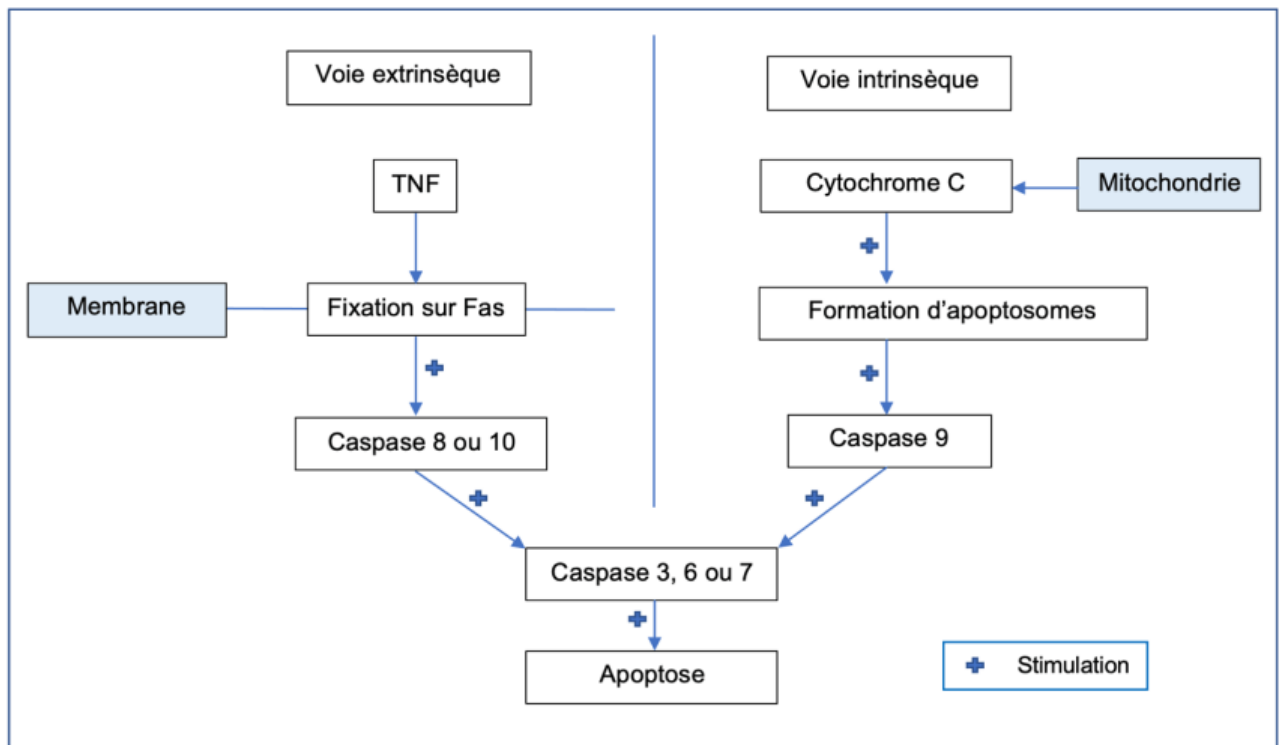
Plusieurs auteurs se sont intéressés à l'expression différentielle de gènes codant pour des facteurs de croissance et notamment le Transforming growth Factor β (TGF- β) et l'IGF-1. Selon Semevolos *et al.* (2001), la protéine TGF- β régule l'expression des gènes des protéines de la matrice, contrôle la prolifération cellulaire et intervient dans l'ostéogenèse. De même, l'IGF-1 intervient dans le métabolisme du cartilage, la prolifération cellulaire et la synthèse d'agrécan et de collagène. Les auteurs ont donc étudié l'expression différentielle de ces gènes dans le cartilage de onze chevaux sains et onze chevaux atteints d'ostéochondrose et âgés de huit à douze mois. Ils ont ainsi mis en évidence une augmentation significative des ARNm d'IGF-1 ($p=0,023$) mais une augmentation non significative pour les ARNm de TGF β 1 ($p=0,154$) dans le cartilage malade par rapport au cartilage sain. Ces résultats montrent une tendance vers une modification de l'expression de ces gènes et donc leur potentielle implication dans le développement de la maladie.

d. Marqueurs de l'apoptose

Selon Semevolos *et al.* (2018) il existe deux voies de l'apoptose (figure 20) : la voie intrinsèque et la voie extrinsèque. Pour la voie extrinsèque, une protéine de la famille des Tumor Necrosis Factor (TNF) se lie à un récepteur membranaire comme par exemple un récepteur Fas et active des caspases (8 ou 10) qui vont-elles-mêmes activer d'autres caspases (3, 6 et 7), jusqu'à entraîner la mort cellulaire. Pour la voie intrinsèque, du cytochrome C est relargué dans le cytosol par la mitochondrie ce qui entraîne la formation d'apoptosomes et conséquemment l'activation de caspases (9 puis 3,6 et 7 comme dans la voie extrinsèque). Les auteurs mentionnent aussi l'existence de molécules pouvant réguler l'apoptose comme Bcell lymphoma 2 (Bcl-2), Bcl-2 associated athanogene-1 (BAG-1) et thymosin- β 10.

Ces mêmes auteurs ont donc comparé l'expression des gènes impliqués dans l'apoptose dans le cartilage de 14 poulains, dont certains étaient atteints d'ostéochondrose. Ils ont étudié notamment des échantillons de la jonction ostéochondrale et proches des canaux cartilagineux. Ils ont ainsi mis en évidence une augmentation de l'expression des gènes caspases 10 ($p=0,04$), Fas ($p=0,02$), cytochrome C ($p=0,01$), et thymosin- β 10 ($p=0,04$) au niveau de la jonction ostéochondrale dans les échantillons atteints. Le seuil de significativité n'a pas été atteint pour les ARNm des gènes caspase-3, caspase-8, Bcl-2, BAG-1, et TNF α . Au niveau des canaux, seul l'ARNm de la protéine Fas montrait une augmentation significative dans le cartilage atteint ($p=0,002$). L'étude de la synthèse des protéines associées pourra permettre d'explorer cette tendance à l'augmentation de la transcription des gènes impliqués dans l'apoptose.

Figure 20 : Schématisation des voies extrinsèques et intrinsèques de l'apoptose décrite par Semevolos *et al.* (2018)



e. ARNm impliqués dans l'hypertrophie des chondrocytes

Mirams *et al.* (2016) se sont aussi intéressés à l'expression différentielle du transcriptome dans le cartilage sain et atteint sur cinq chevaux entre quatre et douze mois et ont mis en évidence une expression augmentée ($p < 0,05$) dans le cartilage atteint du gène *LRP4* (Low density lipoprotein Receptor-related Protein 4). Selon les auteurs, LRP4 est un récepteur qui se lie et renforce l'activité de la sclérostine, un antagoniste de la voie Wnt, qui chez les souris aurait pour effet de stimuler l'expression de gènes de la matrice extracellulaire et d'inhiber la dégradation d'agrécanes dans les chondrocytes hypertrophiques. Cette fonction de stimulation de l'anabolisme et d'inhibition du catabolisme de la matrice au niveau de la zone hypertrophique pourrait conduire à une rétention du cartilage. Ces mêmes auteurs ont aussi mis en évidence une augmentation significative ($p < 0,05$) de SPP1 (ostéopontin) et d'IBSP (Intégrin-Binding Sialoprotéine), qui sont deux composants de la matrice extracellulaire exprimés uniquement par les chondrocytes hypertrophiques, montrant ici une augmentation de l'anabolisme au niveau de la zone d'hypertrophie.

f. Autres ARNm

Mirams *et al.* (2009) et Riddick *et al.* (2012) se sont intéressés aux métalloprotéinases de la matrice (MMP), qui en ayant une action de dégradation du cartilage permettent de le résorber. Mirams *et al.* (2009) ont mené leur étude sur des poulains âgés de trois à six mois nourris pendant huit ou quinze semaines avec de la nourriture très riche pour induire des lésions précoces et Riddick *et al.* (2012) sur quinze poulains de moins de six mois. Ces derniers ont ainsi mis en évidence une augmentation significative de l'expression de MMP13 ($p = 0,02$) dans les échantillons proches des canaux cartilagineux des individus atteints et de MMP13 ($p = 0,007$) et MMP3

($p=0,049$) dans toute l'épaisseur du cartilage atteint. Mirams *et al.* (2009) montrent eux aussi une augmentation significative à huit semaines ($p<0,05$) et à 15 semaines ($p<0,005$) de l'expression de MMP13. Ces derniers auteurs s'attendaient à une diminution de l'expression de MMP13, entraînant un défaut de remaniement de la matrice. Riddick *et al.* (2012) concluent que MMP13 joue probablement un rôle dans la défaillance des canaux vasculaires au vu de son expression augmentée dans cette zone.

Semevolos *et al.* (2001) et Mirams *et al.* (2009) ont travaillé sur les modifications de l'expression des gènes de la matrice cartilagineuse et notamment les gènes des protéines agrécane et collagènes de type I, II et X. Aucun des auteurs ne met en évidence de différence entre les échantillons sains et atteints dans l'expression des gènes agrécane et collagène de type II. Cependant Semevolos *et al.* (2001) identifient une tendance à la diminution des ARNm du collagène de type II dans le cartilage atteint par la méthode d'hybridation *in situ*. Pour ces mêmes auteurs, il n'y a pas non plus de différence significative sur l'expression des gènes pour les collagènes de type I et X. En revanche, Mirams *et al.* (2009) montrent une augmentation significative d'expression pour le collagène de type I à huit ($p<0,05$) et quinze semaines ($p<0,01$) et uniquement à quinze semaines pour le collagène de type X ($p<0,05$). Il semblerait donc que l'expression des gènes du collagène n'ait pas le même comportement en fonction du type de collagène étudié.

Mirams *et al.* (2009) et Riddick *et al.* (2012) ont aussi étudié l'expression du gène VEGF, évoqué précédemment dans les recherches sur le génome. Selon Riddick *et al.* (2012), le facteur associé permet aux vaisseaux sanguins de traverser la zone hypertrophique et d'assurer l'apport vasculaire aux chondrocytes. Leur hypothèse était donc qu'un défaut de ce facteur engendrerait un défaut de vascularisation et une rétention du cartilage. Dans les deux études, aucune différence significative dans l'expression de l'ARNm n'a été mise en évidence, ce qui montre que le factor VEGF ne semble pas être impliqué dans la pathogénie précoce de l'ostéochondrose.

Riddick *et al.* (2012) se sont aussi intéressés au gène PDGF (Platelet Derived Growth Factor) qui joue un rôle dans la prolifération des chondrocytes et l'inhibition de l'ossification *in vitro*. Les auteurs ont mis en évidence une augmentation significative de l'expression de PGDF-A à la fois au niveau des canaux vasculaires ($p=0,03$) et de la jonction ostéochondrale ($p=0,04$). Ce gène pourrait donc jouer un rôle dans la mise en place d'un retard d'ossification du cartilage s'il agit de la même manière *in vivo*.

Mirams *et al.* (2009) ont investigué l'expression de quatre autres gènes : Sox9 qui est un facteur de croissance intervenant dans la différenciation des chondrocytes et la régulation de la production des protéines de la matrice, FGFR3 (Fibroblast growth factor receptor 3) qui participe à la régulation de la prolifération des chondrocytes et son ligand FGF18, Runx2 qui est impliqué dans la vascularisation du cartilage entre autres et CTGF (Connective tissue growth factor) qui régule la prolifération des chondrocytes et leur différenciation. Seul Runx2 a montré une expression différente avec une augmentation dans le cartilage malade à huit ($p=0,05$) et à quinze semaines ($p=0,005$). Runx2 stimule l'expression de gènes intervenant dans la différenciation terminale des chondrocytes, comme pour le collagène de type X, le gène MMP-13 et le gène Ihh.

Mirams *et al.* (2016) se sont aussi intéressés à l'expression différentielle du transcriptome dans le cartilage sain et atteint sur cinq chevaux entre quatre et douze mois. Ils identifient cinq autres gènes comme surexprimés dans le cartilage atteint par rapport au cartilage sain ($p<0,05$) :

le gène ATP6V0D2 (vacuolar H⁺ ATPase subunit V₀ d₂), ITGAV (Integrin α V), LUM (Lumican), CTSK (Cathepsin K) et TMSB4 (Thymosin β 4). Lumican est un composant de la matrice cartilagineuse, et ITGAV code pour une sous-unité de plusieurs récepteurs des protéines de la matrice. L'augmentation d'expression de cette dernière pourrait signaler des interactions altérées entre les protéines et les récepteurs, et donc une désorganisation de la matrice. TMSB4 est une protéine qui agit sur l'actine de la matrice et régule la migration cellulaire, l'angiogenèse ou encore le processus de guérison. ATP6V0D2 participe à la différenciation des ostéoclastes et à leur bon fonctionnement en permettant l'acidification du milieu, et donc participe à la dégradation de la matrice cartilagineuse. Enfin, CTSK est exprimée par les ostéoclastes et a une action protéolytique.

L'étude différentielle des transcriptomes a permis de mettre en avant de nombreuses voies moléculaires pouvant jouer un rôle dans la pathogénie de l'ostéochondrose ou de tester l'implication de gènes mis en évidence dans les études du génome. En tout, 29 ARNm ont été identifiés comme exprimés différemment entre le cartilage sain et le cartilage malade (synthétisés dans l'annexe 4). Différentes voies ont ainsi été mise en avant, notamment la voie Indian Hedgehog ou la voie Wnt qui interviennent directement sur la différenciation des chondrocytes. De même, des gènes de nombreux facteurs de croissances et de nombreuses protéines de la matrice extracellulaire semblent présenter des expressions différentielles, insinuant un rôle de ces derniers dans la mise en place de lésions d'ostéochondrose. Il est important de retenir qu'un grand nombre d'ARNm présente des différences d'expression entre les individus sains et ceux présentant des lésions, ce qui laisse encore une fois entrevoir la complexité de la pathogénie. Il faut aussi noter qu'il est parfois difficile de faire la différence entre un processus primaire et un changement secondaire à la maladie qui pourrait aussi influencer la transcription des gènes.

6. Étude différentielle du protéome entre des animaux atteints d'ostéochondrose et des animaux sains

A. Méthodes d'analyses des différentes études et leurs limites

Dans les études du protéome évoquées dans les parties suivantes, les auteurs ont recours à plusieurs techniques différentes que sont l'immunohistochimie, la spectrophotométrie de masse, le western blot, la chromatographie liquide et la protéomique shotgun (Desjardin *et al.*, 2014a, 2014b ; Chiaradia *et al.*, 2019, 2020).

Selon Magaki *et al.* (2019), l'immunohistochimie est une méthode permettant la localisation de protéines dans un tissu ou une cellule en utilisant la formation de complexes anticorps-antigènes. Ces anticorps sont eux-mêmes marqués avec des colorants ou des molécules fluorescentes pour pouvoir être visualisés sous un microscope.

Mahmood et Yang (2012) décrivent le western blot comme une technique permettant de séparer et d'identifier les différentes protéines d'un échantillon. Les protéines sont extraites d'un tissu et subissent une électrophorèse sur gel, permettant de les séparer en fonction de leur masse. Elles sont ensuite transférées sur une membrane où elles peuvent être identifiées avec des anticorps spécifiques.

La chromatographie liquide est une méthode permettant la séparation des molécules d'une solution en vue de leur identification. Cette séparation se fait par migration grâce à un liquide qui emporte les molécules. Elles sont ensuite répertoriées par un détecteur de fluorescence ou d'absorbance UV. Cette technique peut être couplée à une spectrophotométrie de masse (Lough et Wainer, 1995).

Selon Hoffmann et Stroobant (2007), la spectrophotométrie de masse est un procédé permettant l'identification de molécules. Ces dernières sont ionisées et séparées en fonction de leur rapport masse/charge et sont détectées en fonction de leur abondance, ce qui permet de déterminer la proportion de chaque molécule dans un échantillon donné.

Enfin, la protéomique shotgun est une méthode qui permet l'identification des protéines d'un mélange. Les protéines étudiées sont clivées en peptides par des enzymes puis séquencées par spectrophotométrie en tandem (Nesvizhskii et Aebersold, 2005).

Comme pour les analyses du transcriptome, les auteurs mettent en évidence plusieurs limites à ces analyses. Par exemple, Chiaradia *et al.* (2019) évoquent l'impossibilité de différencier une expression de protéine modifiée par un phénomène primaire ou bien par une réponse adaptative à l'apparition d'une lésion. Desjardin *et al.* (2014b) rappelle également l'importance de la classification des individus et de l'identification des témoins, notamment sur une maladie aussi dynamique que l'ostéochondrose où un individu considéré comme sain pourrait en réalité être un individu malade ayant présenté une résolution apparente de ses lésions. Ils précisent aussi que des poulains prédisposés génétiquement pourraient ne pas avoir rencontré les conditions environnementales nécessaires à l'expression de la maladie, et pourraient donc être considérés à tort comme sains. Finalement, Desjardin *et al.* (2014a) semblent considérer la protéomique shotgun comme la technique d'identification des protéines la plus efficace car elle permet d'éviter la perte de molécules de hauts poids moléculaires lors de l'analyse.

B. Études globales des protéomes du cartilage et de l'os sous-chondral

a. Protéome du cartilage

Chiaradia *et al.* (2019) ont cherché à décrire les différents changements du protéome entre des chondrocytes sains et des chondrocytes issus de lésions ostéochondrales équinées grâce à la réalisation d'électrophorèses et d'analyses par spectrométrie de masse. Ces analyses ont permis de mettre en évidence 64 peptides (correspondant aux produits de 26 gènes différents) qui étaient exprimés différemment entre les chondrocytes sains et les chondrocytes malades ($p < 0,05$). Les différents changements observés sont rapportés dans le tableau 49. Certaines protéines sont surexprimées, d'autres sous-exprimées ou ont une structure spatiale différente. Chiaradia *et al.* (2019) ont aussi montré que l'ensemble de ces protéines étaient étroitement corrélées d'un point de vue fonctionnel ($p < 1,0 \times 10^{-16}$). Les auteurs ont aussi investigué différents groupes fonctionnels reliant ces protéines, mettant en évidence plusieurs grandes fonctions touchées par ces changements : la glycolyse et la néoglucogénèse, le développement du cartilage et de la plaque de croissance, la régulation positive des protéines de l'importation, l'activité des médiateurs de l'adhésion cellulaire et les protéines du nucléoïde de la mitochondrie.

Tableau 49 : Protéines exprimées différemment entre le cartilage sain et le cartilage atteint d'ostéochondrose (Chiaradia *et al.*, 2019)

Modification	Protéines
Diminuées	AHCY (Adenosyl homocysteinase) - HSP90B1 (Endoplasmin) – OAT (Ornithine aminotransferase) – YWHAQ (14-3-3 protein theta)
Augmentées	ANXA1 (Annexin A1) - ANXA2 (Annexin A2) - ATP5B (ATP synthase subunit beta) - ERp44 (Endoplasmic reticulum resident protein 44) - ENO1 (Enolase 1) - ECHS1 (Enoyl-CoA hydratase) - L-LDH (L-lactate dehydrogenase) - MFGE8 (Lactadherin) - SUCLG1 (Succinyl-CoA ligase subunit alpha) – HADHB (Trifunctional enzyme subunit beta) - TPI1 (Triosephosphate isomerase) - VDACC2 (Voltage-dependent anion-selective channel protein 2)
Altérations	ACTG1 (Actin Cytoplasmic 1) – GAPDH (Glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase) – JUC (Junction plakoglobin) – SOD (Superoxyde dismutase) – VIM (Vimentin)
Fragmentations	CILP-1 (Cartilage Intermediate layer protein 1) - COL6A1 (Collagen type VI alpha-1 Chain) - COL6A2 (Collagen type VI alpha-2 Chain) - COL6A3 (Collagen type VI alpha-3 Chain) - HAPLN1(Hyaluronan and Proteoglycan Link protein 1)

Chiaradia *et al.* (2020) ont aussi étudié les différences de protéome dans les chondrocytes de 14 Pur-sang, dont la moitié présentaient des lésions d'ostéochondrose. Ils ont ainsi mis en évidence 56 protéines différemment exprimées ($p < 0,05$). Les protéines identifiées sont présentées dans le tableau 50.

Tableau 50 : Protéines exprimées différemment entre le cartilage sain et le cartilage atteint d'ostéochondrose (Chiaradia *et al.*, 2020)

Modification	Protéines
Diminuées	ALCAM (CD166 antigen) - COL1A1 Collagen type I alpha-1 Chain - CRABP2 (Cellular Retinoic Acid-Binding Protein 2) - CTHRC1 (Collagen triple helix repeat-containing protein 1) - DDX50 (ATP-dependent RNA helicase DDX50) - DUT (Deoxyuridine 5'-triphosphate nucleotidohydrolase, mitochondrial) - FABP5 (Fatty acid-binding protein, epidermal) - HMGCS1 (Hydroxymethylglutaryl-CoA synthase, cytoplasmic) - KPNA2 (Importin subunit alpha-1) - MBD3 (methyl-CpG-binding domain protein 3) - PPP3R1 (Calcineurin subunit B type 1) - PRUNE2 (Isoform 3 of Protein prune homolog 2) - RBBP7 (Isoform 2 of Histone-binding protein RBBP7) - SERPINE1 (Plasminogen activator inhibitor 1) - SKIL (Ski-like protein) - SSR1 (Translocon-associated protein subunit alpha) - STMN1 (Isoform 2 of Stathmin) - TPM3 (Tropomyosin alpha-3 chain)
Augmentées	ACTA1 (Actin, alpha skeletal muscle) - AGA (N(4)-beta-N-acetylglucosaminyl-L-asparaginase) - AP1B1 (AP-1 complex subunit beta-1) - CAT (Catalase) - CBF3 (Isoform 2 of Core-binding factor subunit beta) - CPM (Carboxypeptidase M) - COMMD3 (COMM domain-containing protein 3) - CTSD (Cathepsin D) - CYP1B1 (Cytochrome P450 1B1) - DNAJC8 (DnaJ homolog subfamily C member 8) - DNM1 (Dynamin-1) - DPYSL3 (Isoform LCRMP-4 of Dihydropyrimidinase-related protein 3) - FAP (prolyl endopeptidase FAP) - FBLIM1 (Isoform 2 of Filamin-binding LIM protein 1) - FBN1 (Fibrillin-1) - FOLR1 (Folate receptor alpha) - FOLR2 (Folate receptor beta) - FTH1 (Ferritin heavy chain) - GAA (lysosomal alpha-glucosidase) - GSN (Gelsolin O) - HEXA (Beta-hexosaminidase subunit alpha) - HEXB (Beta-hexosaminidase subunit beta) - HMOX1 (heme oxygenase 1) - HTRA1 (Serine protease HTRA1) - H1FO (Histone H1.0) - ITGA11 (Isoform 2 of Integrin alpha-11) - LMNA (Isoform C of Prelamin-A/C) - MMP13 (Collagenase 3) - MYLK (Myosin light chain kinase, smooth muscle) - PLBD2 (Putative phospholipase B-like) - PDLIM2 (Isoform 5 of PDZ and LIM domain protein 2) - PDLIM3 (PDZ and LIM domain protein 3) - PZP (Pregnancy zone protein) - RBP1 (Isoform 3 of Retinol-binding protein 1) - SOD2 (Superoxide dismutase [Mn], mitochondria) - S100A13 (Protein S100-A13) - TAGLN3 (Transgelin-3) - TPP1 (Tripeptidyl-peptidase 1) - SNX18 (Sorting nexin-18) - UCHL1 (Ubiquitin carboxyl-terminal hydrolase isozyme) - ZYX (Zyxin)

L'analyse des rôles de ces différentes protéines par ces auteurs a mis en avant plusieurs fonctions comme la dégradation et l'organisation de la matrice extracellulaire, l'activité exopeptidase, le fonctionnement des lysosomes, l'apoptose ou encore la différenciation des ostéoblastes.

Dans une première étude, Desjardin *et al.* (2014a) ont comparé les protéomes du cartilage et de l'os sous-chondral du relief intermédiaire du tibia chez deux Trotteurs Français sains et chez deux Trotteurs Français atteints d'ostéochondrose du jarret. Pour le protéome du cartilage, 54

protéines étaient sous-exprimées (présentées dans le tableau 51) et 29 surexprimées (présentées dans le tableau 52) dans le cartilage sain par rapport au cartilage malade.

Tableau 51 : Protéines dont l'expression était diminuée entre le cartilage sain et le cartilage atteint d'ostéochondrose dans l'étude de Desjardin *et al.* (2014a)

Protéines à l'expression diminuée

AAMDC (Adipogenesis Associated, Mth938 Domain Containing) - ACYP2 (Acylphosphatase 2, muscle type) - AK4 (Adenylate Kinase 4) - ASS1 (Argininosuccinate Synthase 1) - ATP5C1 (ATP synthase, H⁺ transporting, mitochondrial F1 complex, gamma polypeptide 1) - ATP5O (ATP synthase, H⁺ transporting, mitochondrial F1 complex, O subunit) - ARPC3 (Actin Related Protein 2/3 complex subunit 3) - ARPC4 (Actin Related Protein 2/3 Complex, subunit 4) - CAPNS1 (Calpain Small Subunit 1) - CCDC124 (Coiled-Coil Domain Containing 124) - CHAD (Chondroadherin) - COPZ2 (Coatomer Protein complex, subunit Zeta 2) - CRISPLD1 (Cysteine-Rich Secretory Protein LCCL Domain containing 1) - CRYL1 (Crystallin Lambda 1) - CRYZ (Crystallin Zeta) - CYB5A (Cytochrome b5 type A) - CYTL1 (Cytokine-like 1) - C1QTNF5 (C1q and Tumor Necrosis Factor related protein 5) - DDT (D-Dopachrome Tautomerase) - ETFA (Electron-Transfer-Flavoprotein, Alpha polypeptide) - FGF1 (Fibroblast Growth Factor 1) - FIBIN (Fin Bud Initiation factor homolog) - GSTA4 (Glutathione S-Transferase Alpha 4) - GSTT1 (Glutathione S-Transferase Theta 1) - HEBP2 (Heme Binding Protein 2) - HINT1 (Histidine Triad Nucleotide binding protein 1) - HSPB6 (Heat Shock Protein, alpha-crystallin-related, B6) - HYI (Hydroxypyruvate Isomerase) - LGALS3 (Lectin Galactoside-binding Soluble 3) - MIF (Macrophage migration Inhibitory Factor) - NAPA (N-ethylmaleimide-sensitive factor attachment Protein, Alpha) - NMRAL1 (NmrA-like family domain containing 1) - PFN1 (Profilin 1) - PGLS (6-Phosphogluconolactonase) - PHB (Prohibitin) - PRDX5 (Peroxiredoxin 5) - PROSC (Proline synthetase co-transcribed homolog) - PSMA1 (Proteasome Subunit alpha type 1) - PSMD14 (Proteasome 26S Subunit, non-ATPase, 14) - PYCRL (Pyrroline-5-Carboxylate Reductase-Like) - SARNP (SAP domain containing ribonucleoprotein) - RANBP1 (RAN binding protein 1) - REXO2 (REX2, RNA exonuclease 2 homolog) - RPL31 (Ribosomal Protein L31) - RPS28 (Ribosomal Protein S28) - RPS3 (Ribosomal Protein S3) - RPS15A (Ribosomal Protein S15a) - RPS27L (Ribosomal Protein S27-Like) - SH3BGL3 (SH3 domain Binding Glutamic acid-rich protein Like 3) - SRI (Sorcin) - S100A4 (S100 calcium binding protein A4) - S100A13 (S100 calcium binding protein A13) - TTR (Transthyretin) - TXNDC17 (Thioredoxin Domain Containing 17)

Les protéines mises en évidence appartiennent à différents mécanismes comme le maintien de la matrice extra-cellulaire, la synthèse protéique, la production d'énergie, le transport, le catabolisme, le métabolisme du calcium, l'apoptose, l'adhésion cellulaire et la réponse cellulaire au stress (selon Desjardin *et al.*, 2014a).

Tableau 52 : Protéines dont l'expression était augmentée entre le cartilage sain et le cartilage atteint d'ostéochondrose dans l'étude de Desjardin *et al.* (2014a)

Protéines à l'expression augmentée

CALD1 (Caldesmon 1) - CFB (Complement Factor B) – CKB (Creatine Kinase Brain) – COL2A1 (Collagen type II Alpha 1) - COL11A1 (Collagen type XI Alpha 1) - CBR3 (Carbonyl Reductase 3) - DSC1 (Desmocollin 1) - DSG1 (Desmoglein 1) - DSP (Desmoplakin) - FABP5 (Fatty Acid Binding Protein 5) - FBLN7 (Fibulin 7) – HSD17B12 (Hydroxysteroid 17-beta Dehydrogenase 12) - LPA (lipoprotein, Lp(a)) - OLFML3 (Olfactomedin-like 3) - PDIA3 (Protein Disulfide Isomerase family A member 3) – PHOSPHO1 (Phosphatase Orphan 1) - PLG (Plasminogen) - P4HA1 (Prolyl 4-Hydroxylase, Alpha polypeptide I) - RPL5 (Ribosomal Protein L5) - RPL10A (Ribosomal Protein L10a) – RPS3A (Ribosomal Protein S3A) - RRBP1 (Ribosome Binding Protein 1) - SPARC (Secreted Protein Acidic Cysteine-Rich) - SERPINH1 (Serpine Peptidase Inhibitor clade H, member 1) - SELM (Selenoprotein M) – SPP1 (Secreted Phosphoprotein 1) - TMEM43 (Transmembrane protein 43) – TNXB (Tenascin XB)

Les auteurs de cette étude ont comparé les positions des gènes associés aux protéines qui subissent un changement entre les cartilages des chevaux sains et ceux des chevaux malades avec les positions des différents QTLs identifiés par Lykkjen *et al.* (2010) et Teyssèdre *et al.* (2011). Ainsi, les gènes codant pour les protéines S100A13 (S100 calcium binding protein A13) et S100A4 (S100 calcium binding protein A4) sont situés proches du QTL identifié par Lykkjen *et al.* (2010) à 42 Mb sur ECA5 pour l'*osteocondrosis dissecans* du jarret. De même pour le même trait, la protéine HEBP2 (Heme Binding Protein 2) est codée par un gène proche du QTL identifié par ces mêmes auteurs à 81 Mb sur ECA10. Cinq autres protéines ont été associées à des QTLs identifiés par Teyssèdre *et al.* (2011). Sur ECA1, le gène codant pour RPS27L (Ribosomal Protein S27-Like) se situe proche de 129 Mb. Sur ECA7, le gène codant pour C1QTNF5 (C1q and Tumor Necrosis Factor related protein 5) se situe proche d'un QTL à 26 Mb pour l'*osteocondrosis dissecans*. Sur ECA8, un QTL pour l'*osteocondrosis dissecans* du jarret à 51 Mb rejoint la position des gènes DSG1 (Desmoglein 1) et DSC1 (Desmocollin 1). Enfin, à 3 Mb sur ECA16, le gène TMEM43 (Transmembrane protein 43) se trouve sur un QTL pour l'ostéochondrose du jarret. La mise en commun des résultats entre les études du génome et des protéines semble donc intéressante pour mettre en avant d'autres gènes candidats et fournir des pistes de recherches futures.

Dans une seconde étude, Desjardin *et al.* (2014b), ont comparé les protéomes des poulains atteints d'ostéochondrose et de poulains sains dans des échantillons de cartilage épiphysaire. Ainsi, ils ont mis en évidence 23 protéines dont l'expression était différente entre les individus sains et les individus atteints par la maladie ($p < 0,2$), présentées dans le tableau 53. A noter que les auteurs ont fait la différence entre les chevaux atteints par un stade précoce d'ostéochondrose (noté OC) ou par de l'*osteocondrosis dissecans* (notée OCD). Sont retrouvées une fois encore de nombreuses protéines de la matrice extracellulaire. Plusieurs protéines citées dans cette étude avaient déjà été mises en évidence par Desjardin *et al.* (2014a).

Tableau 53 : Protéines dont l'expression était modifiée entre le cartilage sain et le cartilage atteint d'ostéochondrose dans l'étude de Desjardin *et al.* (2014b) en fonction des traitements étudiés

Protéines	Modification	Trait
CKB (Creatine kinase brain) – CLU (Clusterin) - COL11A2 (Collagen type XI alpha 2) - FKBP10 (FK506 binding protein)	Diminuées	OC et OCD
COL6A1 (Collagen, type VI, alpha 1) - PSMB3 (Proteasome subunit beta type 3)	Augmentées	
MF12 (Antigen p97) - COL2A1 (Collagen type II alpha 1) - COL3A1 (Collagen type III alpha 1) - EEF1D (Eukaryotic translation Elongation Factor 1 delta) - NDUFS1 (NADH dehydrogenase Ubiquinone Fe-S protein 1) – SPARC (Secreted protein, Acidic, Cysteine-Rich)	Diminuées	OC
PDIA3 (Protein Disulfide Isomerase family A member 3) – VCP (Valosin-containing protein) - C14orf166 (UPF0568 protein C14orf166)	Augmentées	
ALB (Albumin) – AHSG (Alpha-2-HS-glycoprotein) - APOA1 (Apolipoprotein A-I) - SERPINA1 (Serpine peptidase inhibitor clade A member 1)	Diminuées	OCD
DDAH1 (Dimethylarginine dimethylaminohydrolase 1) - ENO1 (Enolase 1) - HAPLN1 (Hyaluronan and proteoglycan link protein 1) - MMP1 (Matrix metalloproteinase 1)	Augmentées	

b. Protéome de l'os sous-chondral

Ces mêmes études ont recherché les différences d'expression du protéome entre les individus atteints d'ostéochondrose et les individus sains, mais cette fois-ci dans l'os sous-chondral.

Dans l'os sous-chondral, Desjardin *et al.* (2014a) ont ainsi identifié 38 protéines surexprimées et 15 sous-exprimées chez les animaux malades par rapport aux sains, et parmi elles quatre étaient uniquement exprimées chez les animaux malades et deux chez les sains. Ces protéines étaient impliquées en particulier dans l'angiogenèse, la synthèse protéique, l'organisation de la matrice extracellulaire, l'apoptose, le métabolisme, l'adhésion cellulaire et les transports moléculaires. Les différentes protéines impliquées sont résumées dans le tableau 54.

Tableau 54 : Protéines dont l'expression était modifiée entre l'os sous chondral sain et l'os sous-chondral atteint d'ostéochondrose dans l'étude de Desjardin *et al.* (2014a)

Modification	Protéines
Diminuées	ACAT2 (Acetyl-CoA Acetyltransferase 2) – ANG (Angiogenin ribonuclease RNase A family 5) – BPIFA2 (BPI Fold containing Family A member 2) - CA1 (Carbonic Anhydrase I) – CLEC3A (C-type Lectin domain family 3 member A) - COMP (Cartilage Oligomeric Matrix Protein) - CPQ (Carboxypeptidase Q) - CRP (C-Reactive Protein, pentraxin-related) - DCN (Decorin) - FMOD (Fibromodulin) - NIPSNAP3A (Nipsnap Homolog 3A) – PRELP (Proline/arginine-rich End Leucine-rich repeat Protein) - PTGES3 (Prostaglandin E Synthase 3) – SERPINA6 (Serpine Peptidase Inhibitor clade A member 6) – SERPINB6 (Serpine Peptidase Inhibitor clade B member 6)
Augmentées	ACO2 (Aconitase 2) - ARCN1 (Archain 1) - CAPZB (Capping Protein muscle Z-line Beta) - CCT3 (Chaperonin Containing TCP1, subunit 3) - CCT5 (Chaperonin Containing TCP1, subunit 5) - CCT7 (Chaperonin Containing TCP1, subunit 7) - CDH13 (Cadherin 13, H-cadherin) - CFH (Complement Factor H) - CLU (Clusterin) – CTSB (Cathepsin B) - CTSZ (Cathepsin Z) – DCTN1 (Dynactin 1) - DDAH1 (Dimethylarginine Dimethylaminohydrolase 1) – EIF3B (Eukaryotic translation initiation factor 3 subunit B) - FGC (Fibrinogen Gamma Chain) – HADHA (Hydroxyacyl-CoA dehydrogenase/3-ketoacyl-CoA thiolase/enoyl-CoA hydratase alpha subunit) – HIST1H1C (Histone cluster 1, H1c) - HPX (Hemopexin) – IGHM (Immunoglobulin Heavy constant Mu) - ILK (Integrin-Linked Kinase) – LAMA4 (Laminin, alpha 4) - MATR3 (Matrin 3) - MVP (Major Vault Protein) – NT5E (5'-nucleotidase, ecto) – PARVA (Parvin, alpha) - RAB2A (RAB2A, member RAS oncogene family) - RPL10A (Ribosomal Protein L10a) - RPL24 (Ribosomal protein L24) - RPL26L1 (Ribosomal Protein L26-Like 1) - RPL35 (Ribosomal Protein L35) – RPS11 (Ribosomal Protein S11) - RPS24 (Ribosomal Protein S24) - STMN1 (Stathmin 1) - SPARC (Secreted Protein, Acidic, Cysteine-Rich) - S100A9 (S100 calcium binding protein A9) - VCP (Valosin Containing Protein) – YARS (tyrosyl-tRNA synthetase)

Desjardin *et al.* (2014a) ont aussi montré des liens avec des QTLs précédemment identifiés pour les protéines de l'os sous-chondral. Un premier QTL identifié par Lykkjen *et al.* (2010) à 42 Mb pour l'ostéochondrose du jarret sur ECA5 correspond à la position du gène CCT3 (Chaperonin Containing TCP1, subunit 3). Deux QTLs mis en évidence par Teyssède *et al.* (2011) respectivement à 26 Mb sur ECA7 et à 18 Mb sur ECA28 sont aussi proches des gènes ARCN1 (Archain 1) et DCN (Decorin).

Desjardin *et al.* (2014b) ont aussi mis en évidence 37 protéines exprimées différemment entre l'os sain et l'os présentant des lésions, présentées dans le tableau 55. Ces protéines sont impliquées dans plusieurs voies détaillées par les auteurs que sont l'organisation cellulaire, la communication entre cellule, le transport des protéines et la réponse à des stimuli.

Tableau 55 : Protéines dont l'expression était diminuée entre l'os sous-chondral sain et le cartilage sous chondral atteint d'ostéochondrose dans l'étude de Desjardin *et al.* (2014b)

Protéines	Modification	Trait
AHSG (Alpha-2-HS-Glycoprotein) - CA1 (Carbonic Anhydrase 1) - COL2A1 (Collagen, type II, Alpha 1) – TGFBI (Transforming Growth Factor, Beta-Induced)	Diminuées	
AZGP1 (Alpha-2-Glycoprotein 1, Zinc-Binding) - MFI2 (antigen p97) - APOA1 (Apolipoprotein A-I) – CLU (Clusterin) – FETUB (Fetuin B) – FGB (Fibrinogen Beta Chain) – FGG (Fibrinogen Gamma Chain) – SPARC (Secreted Protein, Acidic, Cysteine-Rich)	Augmentées	OC et OCD
ACTG1 (Actin, Gamma 1) - ACTN4 (Actinin, alpha 4) - ATP6V1A (ATPase, H ⁺ transporting, lysosomal, V1 subunit A) – ATIC (5-aminoimidazole-4-carboxamide ribonucleotide formyltransferase/IMP cyclohydrolase) – CKB (Creatine Kinase, Brain) – POTEJ (POTE ankyrin domain family, member J) - VIM (Vimentin)	Diminuées	
ACTA1 (Actin, alpha 1, skeletal muscle) - ACTN1 (Actinin, alpha 1) - F2 (coagulation factor II) - C4BPA (Complement component 4 binding protein, alpha) – DSP (Desmoplakin) – HP (Haptoglobin) – HPX (Hemopexin) – JUP (Junction Plakoglobin) – MVP (Major Vault Protein) – MTAP (Methylthioadenosine Phosphorylase) - SERPINA1 (Serpine Peptidase Inhibitor, clade A, member 1) - SERPING1 (Serpine Peptidase Inhibitor, clade G, member 1) - TTC38 (Tetratricopeptide repeat domain 38) – VCP (Valosin-Containing protein)	Augmentées	OC
ALB (Albumin)	Diminuées	
COL1A1 (Collagen type I alpha-1) - PSME2 (Proteasome activator subunit 2) - TALDO1 (Transaldolase 1)	Augmentées	OCD

Les quatre études analysées dans cette partie font état des différences quantitatives des protéines dans le cartilage et l'os sous-chondral entre des chevaux sains et des chevaux atteints d'ostéochondrose. Si un grand nombre de protéines sont citées, elles n'ont probablement pas toutes un rôle à jouer dans la pathogénie de la maladie, et des études approfondies sur ces protéines seront nécessaires pour déterminer si elles ont un rôle primaire ou s'il ne s'agit que de modifications secondaires aux lésions. Il serait particulièrement intéressant d'explorer le rôle des 11 protéines dont les gènes sont situés dans des QTLs précédemment identifiés.

C. Retour sur les principales protéines impliquées

Les études globales des protéomes ont permis de mettre en évidence un grand nombre de protéines exprimées différemment entre le cartilage sain et celui présentant des lésions d'ostéochondrose. Elles recoupent de nombreuses fonctions pouvant être impliquées, directement

ou non dans la pathogénie de la maladie. Plusieurs de ces fonctions et le rôle de certains gènes ont été approfondis par différents auteurs et sont présentés dans cette partie.

a. Chondrogenèse, prolifération et différenciation cellulaire

De nombreuses protéines évoquées dans les parties précédentes semblent avoir un impact direct sur le bon déroulement de la chondrogenèse. Certains agissent en régulant l'activité de facteurs de croissance. Par exemple, Thorp *et al.* (1995) ont étudié les facteurs de croissance dans le cartilage atteint d'ostéochondrose chez des porcs. Par immunohistochimie, ils mettent en avant une tendance à la diminution du marquage des facteurs IGF-1 et TGF- β dans et autour des lésions d'ostéochondrose par rapport au cartilage normal, dans lequel ces deux facteurs marquaient le cartilage épiphysaire et plus particulièrement la zone hypertrophique pour IGF-1. Selon les auteurs, le manque de facteurs de croissance dans les chondrocytes autour des lésions pourrait précéder les modifications de la matrice menant *in fine* au développement des lésions, signifiant que cette déficience joue un rôle précoce dans la mise en place de la maladie. Il empêcherait l'hypertrophie des chondrocytes et précéderait la dégradation de la matrice.

D'après Chiaradia *et al.* (2019), la protéine vimentine présente une expression altérée dans des chondrocytes atteints d'ostéochondrose. D'après Bobick *et al.* (2010), la vimentine est une protéine pouvant jouer un rôle de stimulation de la chondrogenèse et la diminution de son excrétion entraînerait une diminution de l'excrétion d'autres facteurs de croissance que sont SOX5, SOX6 et SOX9. Rappelons que le gène SOX9 a été évoqué par Mirams *et al.* (2009) mais aucune association significative n'a été mise en évidence avec l'ostéochondrose.

Suite à leurs résultats sur le transcriptome, Riddick *et al.* (2012) ont aussi étudié l'expression de la protéine PDGF-A (qui intervient dans la prolifération des chondrocytes), mais n'ont pas relevé de différence significative entre le cartilage sain et le cartilage atteint. Cette protéine était retrouvée essentiellement dans les ostéoclastes et chondroclastes au niveau de la jonction ostéochondrale. Les auteurs espéraient un résultat significatif étant donné la différence d'expression des ARNm de ce gène. Ils suggèrent un manque de spécificité des anticorps utilisés pour la détection de la protéine et soutiennent qu'une augmentation de la synthèse de PDGF-A pourrait retarder la maturation des chondrocytes.

Ainsi, l'expression de plusieurs facteurs de croissance semble pouvoir impacter directement ou via d'autres protéines le développement des chondrocytes, mais aucune différence significative n'a pu être mise en évidence. Une diminution de leur expression pourrait retarder l'hypertrophie chondrocytaire et donc empêcher une ossification optimale.

b. Stabilité de la matrice extracellulaire

L'instabilité de la matrice extracellulaire semble aussi être une notion clé dans la pathogénie de l'ostéochondrose. En effet, van de Lest *et al.* (2004) rappellent qu'un processus essentiel à l'ossification endochondrale est la transformation de cette même matrice. Dans leur étude, Desjardin *et al.* (2014b) avancent l'hypothèse que les stades précoces de l'ostéochondrose seraient dus à sa structure altérée et que les stades tardifs seraient quant-à-eux dus à un défaut ou à un retard de minéralisation de cette matrice désorganisée. Une matrice extracellulaire de cartilage est composée de collagène de type II entremêlé à des protéoglycanes. Dans la matrice osseuse est plutôt retrouvé du collagène de type I qui permet en partie la minéralisation de l'ensemble selon van de Lest *et al.* (2004). Ils supposent donc que des modifications du

métabolisme du collagène peuvent jouer un rôle dans le développement de lésions d'ostéochondrose. Ils en ont étudié différents composants (collagène, hydroxylysine, les cross linking du collagène et les glycosaminoglycanes) dans le cartilage et l'os sous-chondral dans des lésions précoces, avancées et terminales d'ostéochondrose sur 43 poulains. Ainsi, le contenu total en collagène du cartilage était significativement diminué ($p < 0,001$) entre le cartilage témoin et les différents stades des lésions et entre l'os sous-chondral témoin et celui atteint de lésions précoces ($p < 0,01$). Une tendance non significative à l'augmentation de ce contenu est relevée dans les lésions plus avancées de l'os sous-chondral. Aucun changement n'a été observé pour l'hydroxylysine. Pour le cross link entre le collagène et l'hydroxylysylpyridinoline (HP) une diminution significative a été mise en évidence dans les lésions précoces dans le cartilage ($p < 0,01$). Pour celui avec de la lysylpyridinoline (LP), le niveau d'expression était trop faible dans le cartilage pour être observé, et une diminution significative s'est manifestée dans l'os sous-chondral pour les lésions sévères ($p < 0,01$). Enfin, les glycosaminoglycanes sulfatés étaient diminués significativement dans le cartilage pour les lésions les plus sévères ($p < 0,05$). Pour les auteurs, la diminution du contenu en collagène peut être causée par différents mécanismes : une synthèse insuffisante (la synthèse de collagène étant un processus long et complexe, il serait plus à même d'être perturbé en cas de croissance rapide), une insertion difficile dans la matrice ou une augmentation de l'activité des collagénases. Pour les glycosaminoglycanes, le fait que des différences soient observées uniquement dans des lésions tardives oriente plus vers une modification secondaire du cartilage due à la pathologie. Les auteurs concluent que même si les études semblent montrer un rôle conséquent du collagène dans la pathogénie de l'ostéochondrose, les changements qu'il subit seraient plutôt la conséquence de modifications dans d'autres chaînes de régulation qu'un événement primaire.

D'autres auteurs comme Chiaradia *et al.* (2019) ont aussi mis en évidence des changements dans le collagène du cartilage atteint d'ostéochondrose. Plus précisément, ils identifient ($p < 0,05$) des fragmentations du collagène de type VI dans des chondrocytes atteints d'ostéochondrose. De même, ils ont noté une baisse d'expression de l'enzyme OAT qui permet la synthèse d'un acide aminé important dans la synthèse du collagène : la proline. Laverty *et al.* (2002) se sont eux intéressés à la dégradation du collagène de type II dans du cartilage de chevaux mis en culture. Ils ont pu mettre en évidence une augmentation significative ($p < 0,05$) de la production de COL2-3/4Cshort, un produit de dégradation du collagène de type 2, au cours du temps dans les lésions par rapport au cartilage non atteint. Les auteurs concluent à une augmentation de l'activité de collagénases sur le cartilage de type II dans les lésions d'ostéochondrose qui selon eux pourrait expliquer la diminution des cross-link mis en évidence dans d'autres études et une inhibition de la maturation des chondrocytes. Desjardin *et al.* (2014b) ont quant-à-eux montré une surexpression ($p < 0,05$) de COL6A1 (Collagen, type VI, Alpha 1) et une sous expression ($p < 0,05$) de COL2A1 (Collagen, type II, Alpha 1), COL3A1 (Collagen, type III, Alpha 1), COL11A1, COL11A2 (Collagen, type XI, Alpha 2), et SPARC (Secreted Protein, Acidic, Cysteine-Rich). Selon les auteurs, ces différentes protéines participent au maintien d'une structure régulière du collagène de type II. Marchant et Semevolos (2022) mettent d'ailleurs en évidence une diminution significative de l'expression du collagène de type IIB ($p = 0,03$) dans la partie périphérique du cartilage articulaire. L'altération du collagène mène selon Chiaradia *et al.* (2019) à une diminution de l'adaptation du cartilage en élasticité et en flexibilité face à des contraintes mécaniques.

Wardale et Duance (1994) se sont intéressés au contenu en collagène de cartilage de porc atteints d'ostéochondrose. Ils ont signalé une diminution significative ($p < 0,05$) du contenu total en collagène du cartilage articulaire et de la plaque de croissance métaphysaire chez les individus malades. De même, ils ont observé une augmentation substantielle du pourcentage de collagène de type I et une diminution de celui des types II, IX et XI. Selon les auteurs, l'augmentation relative du collagène de type I par rapport au type II est aussi retrouvée dans des affections comme l'ostéoarthrite et est interprétée comme une réponse réparatrice. Ils supputent également qu'il n'y ait pas plus de synthèse de collagène de type I, mais plutôt une perte du type II, en lien avec la perte globale de collagène observée chez les individus malades. Les auteurs ont ensuite réalisé un test d'extraction à la pepsine qui semblait montrer un défaut d'extraction des collagènes de type I et II dans les cartilages avec des lésions, soulignant possiblement une résistance à la dégradation et donc au remplacement du cartilage par de l'os. Ils observaient aussi une diminution significative des cross-linking hydroxylsyl-ketonorleucine, pouvant être à l'origine d'un affaiblissement de la matrice. Les auteurs rappellent qu'une modification de la formation de ces cross-linking peut être liée à un déficit en cuivre. Enfin, l'immunolocalisation montrait une désorganisation de la coloration de la matrice pour le collagène de type I et VI, ce dernier se prolongeant plus profondément dans le cartilage. De même, le collagène de type X qui était absent dans le cartilage sain marquait le cartilage malade et le signal pour celui de type IX semblait plus intense. Aucun changement n'était observé pour le marquage du collagène de type II. Pour les auteurs, ces résultats semblent en faveur d'un défaut de dégradation du cartilage lors de l'ossification, notamment par le fait qu'il n'existait pas de démarcation nette du marquage du collagène de type IX au niveau de la jonction ostéochondrale, avec même des marques étendues dans l'os. Ainsi, des chondrocytes hypertrophiques entourés de ce reste de matrice cartilagineuse pourraient subsister dans l'os et créer des zones de fragilité.

D'après Chiaradia *et al.* (2019), le gène HALPN1 (Hyaluronan and Proteoglycan Link protein 1) dont l'expression est altérée dans les chondrocytes atteints d'ostéochondrose (ce qui a aussi été montré par Desjardin *et al.*, 2014b) code pour une protéine qui permet de stabiliser la matrice en agissant sur l'acide hyaluronique et sur les protéines agrécanes. Selon Roughley et Mort (2014), les agrécanes sont des protéoglycanes sur lesquelles se fixent différentes chaînes (chondroïtine sulfates et des kératane sulfates) et qui donne au cartilage une grande résistance à la compression. Un manque de stabilisation de cette protéine pourrait donc expliquer en partie la moindre résistance du cartilage et l'apparition de lésions ostéochondrales. De plus, selon Chiaradia *et al.* (2019), la synthèse de cette protéine et celle de la protéine CILP-1 qui intervient dans la bonne structuration du cartilage sont modulées par le gène SOX-9, évoqué précédemment.

Au-delà de ces composants, Chiaradia *et al.* (2020) mentionnent que la stabilité de la matrice extracellulaire repose sur le ratio entre les protéases et les inhibiteurs de ces protéases. Après l'étude des ARNm, Riddick *et al.* (2012) ont étudié la répartition des protéines MMP-3 et MMP-13 (deux métalloprotéases responsables de la dégradation du collagène) dans le cartilage sain et atteint, mais n'ont pas pu mettre en évidence de différence significative. MMP-3 se localisait essentiellement dans les couches superficielles et profondes et MMP-13 au niveau de la jonction ostéochondrale et des canaux. Les auteurs rappellent que la forme 3 agit sur les protéines agrécanes et la forme 13 sur le collagène de type II. Marchant et Semevolos (2022) montrent quant-à-eux une augmentation significative ($p = 0,02$) de l'expression de MMP3 dans la périphérie du cartilage malade. Chiaradia *et al.* (2020) ont aussi mis en évidence une augmentation de

MMP13 dans le cartilage malade. Au vu de l'expression élevée des gènes mais du manque de différence significative pour les protéines, les auteurs suggèrent d'étudier l'activité de ces protéines dans des études ultérieures, ces protéines ayant le potentiel pour affaiblir la matrice cartilagineuse. Chiaradia *et al.* (2020) ont aussi montré une diminution de la protéine Serpin1, un inhibiteur de protéase, dans le cartilage malade et inversement une augmentation de deux protéases : prolylendopeptidase et HTRA1 (Serine protease HTRA1). De même, ils ont constaté une augmentation des protéines lysosomales comme HEXA (Beta-hexosaminidase subunit Alpha), HEXB (Beta-hexosaminidase subunit Beta), lysosomal alpha-glucosidase, N(4)-(beta-N-acetylglucosaminy)-L-asparaginase et Cathepsin D. Ils rappellent que des phénomènes d'exocytose lysosomales existent et peuvent donc expliquer l'implication de ces protéines dans les dégradations extracellulaires. Il existe donc chez les sujets atteints d'ostéochondrose un déséquilibre des enzymes pouvant détruire les composants de la matrice.

D'autres protéines sont mentionnées comme impliquées dans la stabilité de la matrice extracellulaire. Chiaradia *et al.* (2019) ont mis en avant des changements dans l'expression de la protéine JUP (Junction Plakoglobin), qui selon eux est une protéine essentielle à l'adhésion intercellulaire et à la matrice extra-cellulaire, de même que les protéines YWHAQ (14-3-3 protein theta) et ERp44 (Endoplasmic reticulum resident protein 44). Ils présentent aussi des annexines codées par les gènes ANXA1 (Annexin A1) et ANXA2 (Annexin A2) comme sur-exprimées dans le cartilage atteint d'ostéochondrose. Toujours selon ces auteurs, ces protéines sont responsables de réarrangements du cytosquelette et sont impliquées dans différents processus de contrôle de la prolifération et de la différenciation cellulaire mais aussi de l'apoptose. Une autre protéine, VDAC2 (Voltage-dependent anion-selective channel protein 2), augmentée dans les chondrocytes atteints d'ostéochondrose, intervient dans des phénomènes d'apoptose. Desjardin *et al.* (2014b) soulignent aussi une sous expression de la glycoprotéine CLU (clusterine) qui protège les cellules contre les forces biomécaniques et de la protéine MFG-E8 (Lactadherin) qui intervient aussi dans la stabilisation de l'adhésion des cellules à la matrice. Marchant et Semevolos (2022) mettent en évidence une diminution de la lubricine ($p=0,01$) dans la périphérie du cartilage atteint, qui est une protéine sécrétée par les chondrocytes qui participe à la protection des chondrocytes lors du mouvement.

Ainsi, dans les lésions du cartilages typiques d'ostéochondrose, il est possible de suspecter une atteinte de la matrice extra-cellulaire à plusieurs niveaux : une altération de ses composants (et notamment du collagène et de ses cross-linking), une dysrégulation des protéines qui dégradent ces derniers ou les stabilisent, ou encore un défaut d'adhésion entre les cellules et la matrice. L'ensemble de ces phénomènes peuvent co-exister et aggraver la fragilité extra-cellulaire.

c. Protéines de l'os sous-chondral

Desjardin *et al.* (2014b) affirment que les changements du protéome dans l'os sous-chondral sont beaucoup moins importants que ceux dans le cartilage, renforçant l'idée que l'ostéochondrose est une maladie qui atteint surtout ce dernier. Cependant, ils ont tout de même identifié certains changements, notamment dans des protéines impliquées dans la minéralisation. Par exemple, ils rapportent une moindre expression de CA1 (Carbonic Anhydrase 1) et d'angiogénine, ce qui serait associé à un défaut d'angiogenèse et un retard dans le déploiement des ostéoclastes et des ostéoblastes. De même, ils mettent en évidence des changements dans le protéome associé au métabolisme des lipides, qui selon eux sont primordiaux pour le développement osseux, comme une diminution de l'enzyme ACTA2 qui implique une moins bonne utilisation du cholestérol.

Desjardin *et al.* (2014b) ont également montré une augmentation de l'ostéonectine dans l'os sous-chondral de poulains atteints d'ostéochondrose. Selon eux, cette protéine stimule l'angiogenèse et inhibe la minéralisation osseuse. De même, plusieurs protéines différemment exprimées entre le tissu sain et le tissu malade montrent un lien avec le métabolisme lipidique. En particulier, l'apolipoprotéine A1 altère la densité et l'architecture osseuse. De même, la protéine AZGP1 (Alpha-2-Glycoprotein 1, Zinc-Binding) qui est surexprimée dans l'os atteint est une adipokine dont (Zhang *et al.*, 2012) ont montré une association avec le poids, la longueur du corps et périmètre au niveau du corps chez les bovins.

Les protéines de l'os sous-chondral peuvent donc présenter un intérêt dans l'étude de l'ostéochondrose car elles pourraient intervenir dans le retard d'ossification, que ce soit par des modifications de la vascularisation ou par le métabolisme lipidique pouvant altérer la qualité de l'os déposé.

d. La voie Indian Hedgehog

Riddick *et al.* (2012) se sont intéressés à la répartition spatiale des protéines Ihh et PTH-rP dans le cartilage sain et malade. Ils n'ont pas observé de différence significative dans l'expression de la protéine Ihh au niveau des canaux cartilagineux, de la jonction ostéochondrale et des échantillons avec l'épaisseur complète du cartilage. Le marquage était d'une intensité moyenne au niveau de la jonction, des canaux et des couches superficielles du cartilage. En revanche, il y avait une plus forte expression de PTH-rP dans le cartilage malade au niveau de la jonction ostéochondrale ($p=0,01$). Le marquage était modéré et essentiellement retrouvé au niveau de la matrice superficielle et profonde et de la jonction ostéochondrale. Ces résultats ne sont pas en accord avec ceux qu'ils avaient obtenus pour les ARNm, évoqués précédemment, où il n'y avait pas de changement pour PTH-rP et une augmentation pour Ihh (mais ils sont en accord avec ceux de Semevolos *et al.*, 2002). Pour les auteurs ces différences entre les études des gènes et des protéines peuvent être dues soit à une régulation de la traduction, soit à un manque de sensibilité et de spécificité de leurs méthodes d'analyses. Les auteurs supposent tout de même que la répartition régionale différente de la synthèse de PTH-rP indique des différences dans le fonctionnement des chondrocytes et dans leur stade de différenciation et donc un rôle potentiel de cette protéine dans la pathogénie.

Semevolos *et al.* (2002) ont aussi utilisé l'immunohistochimie pour comparer du cartilage de cheval sain et atteint. Ils ont décrit, une plus grande expression de la protéine PTH-rP dans la zone hypertrophique des cartilages atteints par rapport au cartilage sain, ce qui, en accord avec leur étude des ARNm de PTH-rP, leur laisse supposer qu'elle joue bien un rôle dans le retard de l'hypertrophie des chondrocytes et donc de l'ossification dans les lésions précoces d'ostéochondrose. Ils nuancent toutefois leur propos, en rappelant qu'il pourrait aussi s'agir d'une réponse à la lésion. Semevolos *et al.* (2005) se sont intéressés à la répartition des protéines Ptc dans le cartilage, mais n'ont pas pu mettre en évidence de différence significative entre le cartilage sain et le cartilage malade.

Marchant et Semevolos (2022) ont de même étudié l'expression des protéines dans le cartilage de chevaux malades et de chevaux sains, mais dans la partie marginale des articulations. Cependant, ils ne mettent pas en évidence de différence significative dans l'expression des protéines PTH-rP et Ihh.

Les études de la répartition des protéines de la voie Ihh dans le cartilage n'ont pas toutes montré de différences aussi marquées que l'étude des ARNm associés, mais semblent en faveur d'une augmentation de la synthèse de PTH-rP. Les différences observées soutiennent bien l'hypothèse selon laquelle il existe une dysrégulation de cette voie dans la mise en place de l'ostéochondrose qui semble se manifester essentiellement au niveau de la zone hypertrophique.

e. La voie Wnt

Kinsley *et al.* (2015) ont, suite à leur étude différentielle des ARNm, cherché à évaluer l'expression des protéines associées par immunohistochimie pour renforcer leur hypothèse de l'implication de la voie Wnt dans la pathogénie de l'ostéochondrose. Que ce soit au niveau des canaux, de la jonction ostéochondrale ou dans toute l'épaisseur du cartilage, aucune différence significative n'a pu être mise en évidence entre les échantillons atteints et les échantillons sains pour les protéines β -caténine, Wnt-4, Wnt-11, et Dkk-1. Le marquage de β -caténine se trouvait essentiellement en profondeur, proche de la jonction ostéochondrale et légèrement autour des canaux. Le marquage de Wnt11 était plus fort et localisé aux couches superficielles ainsi qu'aux alentours des canaux vasculaires et à la jonction ostéochondrale, mais avec un signal moins marqué. Les protéines Wnt-4 et Dkk-1 avaient un signal moins marqué, essentiellement en profondeur proche de la jonction ostéochondrale et légèrement proche des canaux.

A la différence des précédents auteurs, Marchant et Semevolos (2022) ont pu mettre en évidence une diminution significative de l'expression de β -caténine dans les couches superficiels et moyennes du cartilage ($p=0,03$ et $p=0,02$) et une augmentation de Dkk-1 dans les couches profondes et superficielles ($p=0,01$ et $p=0,006$). Cependant, contrairement à l'étude de Kinsley *et al.* (2015) leur étude se concentre sur la périphérie du cartilage, et non en son centre. Ses résultats semblent soutenir une diminution de la voie Wnt en marge de l'articulation.

Bien que l'expression des ARNm soit modifiée, celle des protéines ne semble pas suivre la même tendance. Les seules différences significatives sont observées dans la périphérie du cartilage. Les auteurs suggèrent soit qu'il y a eu un manque de sensibilité de leurs méthodes d'analyse des protéines (possiblement due à l'usage d'anticorps humains et non équins) soit qu'il faut reconsidérer la pertinence clinique des résultats précédents.

f. Apoptose

Semevolos *et al.* (2018) ont étudié par immunohistochimie la répartition de quatre protéines de l'apoptose : Caspase 10, Fas, Cytochrome C et Thymosin- β 10. Pour les protéines caspase-10 (qui étaient essentiellement situées dans les chondrocytes pré-hypertrophiques) et thymosin- β 10, aucune différence n'a été mise en évidence. La protéine Fas était significativement plus exprimée dans la matrice des couches profondes ($p<0,01$) et moins exprimée dans les couches profondes et la jonction ostéochondrale ($p<0,05$) des cartilages atteints par rapport aux normaux. Le cytochrome c était aussi significativement moins présent dans les mitochondries des couches moyennes et profondes ($p=0,02$), indiquant un possible transfert du cytochrome c vers le cytosol et donc une activation de la voie intrinsèque. De même, Marchant et Semevolos (2022) ont montré que le cytochrome c était aussi moins présent dans les mitochondries de la partie moyenne de l'épaisseur du cartilage en région marginale ($p=0,04$). A noter que ces auteurs n'ont pas mis en évidence de différence significative pour les protéines capsase 10 et thymosine B10. L'hypothèse de Semevolos *et al.* (2018) était que les lésions d'ostéochondrose sont le siège de plus

d'apoptoses ; cependant, le pourcentage de mort cellulaire ne différait pas entre les cartilages témoins et les cas dans cette étude. La méthode utilisée ne différenciait pas l'apoptose d'une mort cellulaire classique, ce qui rend cette observation plus difficile à interpréter. Ces résultats associés à l'étude de l'expression des gènes de l'apoptose tendent à soutenir l'implication des voies extrinsèque et intrinsèque de l'apoptose dans les lésions d'ostéochondrose, notamment dans la partie profonde du cartilage. Cependant, les auteurs ajoutent que d'autres mécanismes de mort cellulaire peuvent aussi être modifiés dans la pathogénie de l'ostéochondrose et mener à l'activation de l'apoptose, comme une réponse pour essayer d'enclencher l'ossification de la matrice et non comme un phénomène primaire de la pathogénie.

g. Protéines des organites

Desjardin *et al.* (2014a) ont montré plusieurs sous-expressions de protéines impliquées dans des fonctions mitochondriales : dans le transport d'électrons (ATP5C1 pour ATP synthase, H+ transporting, mitochondrial F1 complex, gamma polypeptide 1 et ETFA pour Electron- Transfer-Flavoprotein, Alpha polypeptide), la production d'énergie (LGALS3 pour Lectin Galactoside-binding Soluble 3, AK4 pour Adenylate Kinase 4, HEBP2 pour Heme Binding Protein 2, et CYB5A pour Cytochrome b5 type A) ou le stress oxydatif (PRDX5 pour Peroxiredoxin 5). Le manque d'expression de ces protéines peut témoigner d'un dysfonctionnement mitochondrial. Les auteurs rappellent que la mitochondrie joue un rôle important dans certains processus pathologiques articulaires comme l'ostéo-arthrose. Desjardin *et al.* (2014a) suggèrent aussi un rôle du réticulum endoplasmique dans la pathogénie de l'ostéochondrose en supposant un déficit du procédé de dégradation des protéines assurés par cet organite. Ils ont ainsi mis en évidence dans le cartilage touché par l'ostéochondrose un manque des protéines PSMA et PSMD14, qui sont des protéines d'un complexe de protéasome. Ces observations peuvent être rapprochées des anomalies morphologiques observés sur les mitochondries et les réticulums endoplasmiques de chondrocytes issus de lésions évoquées précédemment.

Selon Desjardin *et al.* (2014a), une altération des mitochondries, avec en particulier une augmentation du volume mitochondrial pourrait impacter de multiples voies cellulaires et notamment la production d'énergie (évoquée plus loin) et les phénomènes d'apoptose (évoqués précédemment). Selon leur hypothèse, un stress énergétique des chondrocytes pourrait engendrer plusieurs changements, comme un gradient osmotique entre la mitochondrie et le cytosol altéré, un défaut dans le transport de l'eau ou des échanges d'ions mal régulés. Les auteurs ont d'ailleurs mis en évidence une diminution des protéines SRI (Sorcin) et NMRAL1 (NmrA-like family domain containing 1) qui permettent de réguler les flux des ions calcium et potassium dans le cytoplasme. Il est important de rappeler que les concentrations en ces ions dans la ration peuvent être considérées comme des facteurs de risques de développer la maladie.

Les auteurs évoquent aussi le rôle potentiel des lésions du réticulum endoplasmique. Elles pourraient par exemple stimuler la synthèse de protéines engageant la voie de l'apoptose. Cependant, les auteurs n'ont pas pu mettre en évidence la présence de ce mécanisme dans les lésions d'ostéochondrose. De même, elles pourraient engendrer l'accumulation de protéines anormales et donc altérer la production des chondrocytes, en particulier pour les protéines de la matrice extracellulaire (Desjardin *et al.*, 2014a)

Desjardin *et al.* (2014b) ont aussi fait l'hypothèse de la présence d'une dysrégulation de la synthèse protéique des chondrocytes à travers la surexpression de protéines impliquées dans les

vésicules de transports (VCP pour Valosin-containing protein) et dans les dégradations menées par le protéasome (PSMB3 pour Proteasome subunit beta type 3) ainsi qu'à travers la sous-expression de protéines chaperonnes (FKBP10 pour FK506 binding protein) et d'un facteur de translation et d'élongation (EEF1D pour Eukaryotic translation Elongation Factor 1 delta). Les auteurs rapprochent ces trouvailles d'une possible maladie du stockage dans les réticulums endoplasmiques. Ils développent cette théorie en montrant une expression différente de la protéine HSPA1A, qui est une protéine intervenant dans l'organisation spatiale de plusieurs glycoprotéines, entre les lésions précoces et tardives d'ostéochondrose. Selon eux, dans les lésions précoces, cette protéine est plus exprimée, ce qui révélerait une réponse au stress du réticulum endoplasmique alors qu'elle l'est moins dans les lésions d'ostéochondrose disséquante qui relèveraient d'un défaut de fonctionnement de ce même réticulum. Desjardin *et al.* (2014b) rapportent que certaines protéines du cytosquelette sont aussi surexprimées dans le cartilage malade comme VIM (vimentin), ACTG1 (Actin Cytoplasmic 1) et ACTA1 et peuvent limiter la différenciation des chondrocytes.

Une déficience de fonctionnement des organites chondrocytaires apparaît donc comme une nouvelle piste permettant de relier différents phénomènes observés ou supposés dans les lésions d'ostéochondrose que sont les défauts de production d'énergie, l'apoptose et la fragilisation de la matrice extra-cellulaire.

h. Production d'énergie

Comme évoqué dans la partie précédente, un défaut de production d'énergie est soupçonné dans les anomalies observées dans l'ostéochondrose. Chiaradia *et al.* (2019) ont ainsi mis en évidence une augmentation de plusieurs enzymes permettant la production d'énergie dans le cytosol pour TPI1 (Triosephosphate isomerase), GADPH, L-LDH (L-lactate dehydrogenase) et ENO1 (Enolase 1) et dans la mitochondrie pour SUCLG1 (Succinyl-CoA ligase subunit alpha), HADHB (Trifunctional enzyme subunit beta), ECHS1 (Enoyl-CoA hydratase) et ATP5B (ATP synthase subunit beta). Selon eux, il s'agit plutôt d'une réponse au manque d'approvisionnement vasculaire dans les lésions ostéochondrales qu'une cause de cette maladie.

Desjardin *et al.* (2014a) ont aussi montré une sous-expression de la protéine CKB (Creatine Kinase Brain) dans le cartilage atteint d'ostéochondrose. Selon eux, cette protéine permettrait le passage d'un métabolisme oxydatif à la glycolyse lorsque les chondrocytes passent au stade de l'hypertrophie. Une défaillance de production d'énergie à ce stade pourrait engendrer un défaut d'énergie par impossibilité d'utiliser la glycolyse et manque d'oxygène et par la suite en défaut de maturation du cartilage.

Les processus de production énergétiques semblent être modifiés lors d'atteinte par l'ostéochondrose. D'un côté, une augmentation de certaines enzymes marque plutôt la réponse à un stress oxydatif tandis que le manque d'autres enzymes signale plutôt un défaut de changement de source énergétique.

i. Autres

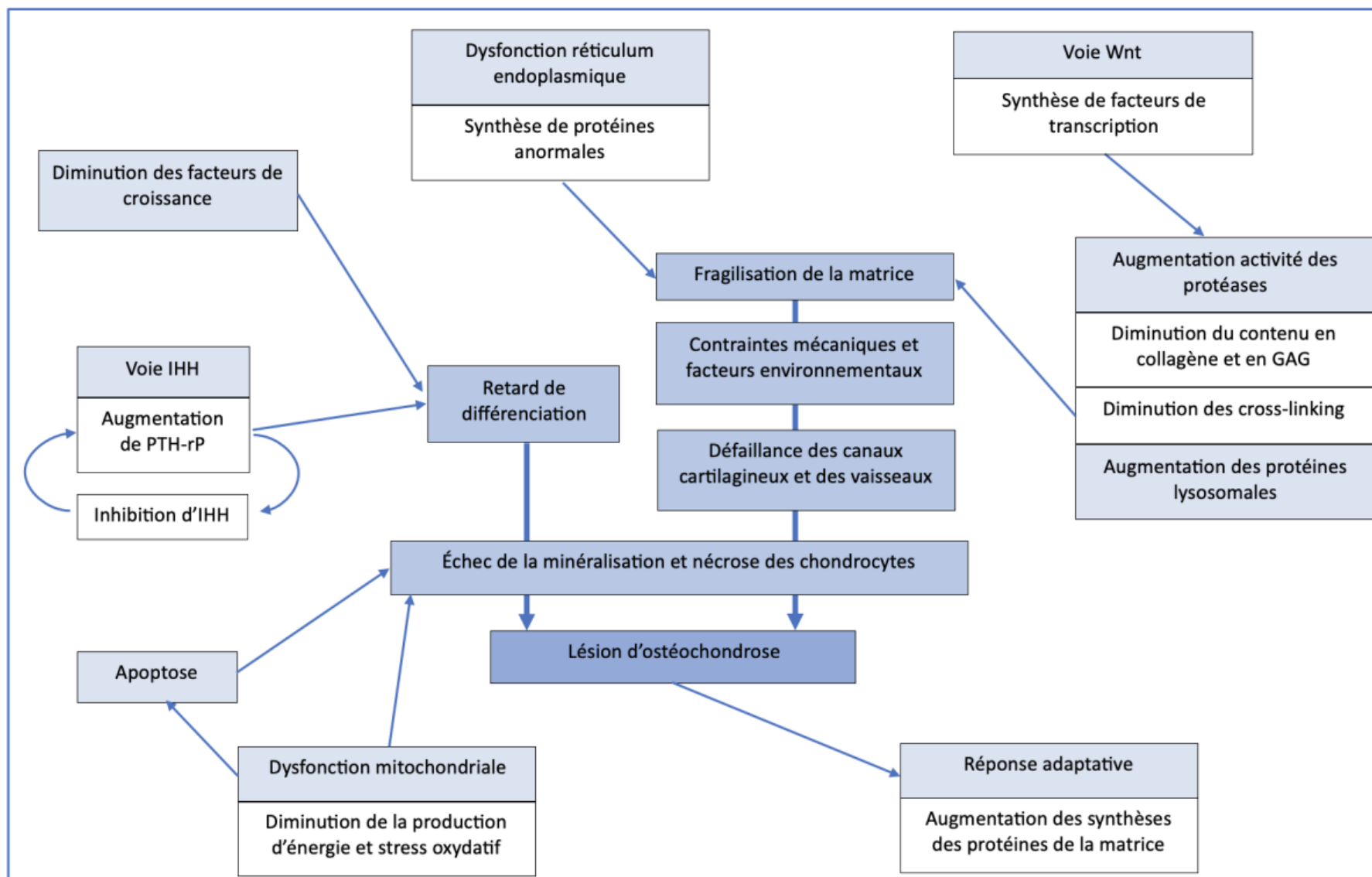
Pour ce qui est de l'angiogenèse, l'expression de la protéine VEGF a été étudiée par Riddick *et al.* (2012) tout comme pour l'expression du gène associé. Les auteurs n'ont pas mis en évidence de différence significative dans son expression que ce soit au niveau des canaux cartilagineux, de la jonction ostéochondrale ou de la totalité du cartilage. De même, Marchant et Semevolos (2022) ne

montrent pas de différence significative dans son expression au niveau de la marge articulaire. Ces résultats ne laissent pas croire que cette protéine joue un rôle dans la pathogénie de l'ostéochondrose. Pourtant Drabbe *et al.* (2022) considèrent le gène VEGFB sur ECA12 comme un gène candidat à la prédisposition à l'ostéochondrose puisqu'il est présent dans un des QTLs qu'ils ont pu identifier chez le cheval. De même, Ytrehus *et al.* (2004a) ont étudié le marquage de la protéine VEGF dans du cartilage nécrotique de lésions d'ostéochondrose. Contrairement à la situation physiologique où la protéine est retrouvée proche des canaux cartilagineux, les auteurs n'ont pas pu mettre en évidence la présence de la protéine VEGF dans les chondrocytes proches de canaux nécrotiques, laissant donc à penser que son absence pourrait avoir un rôle dans les défauts vasculaires, même si les études ne concordent pas sur ce point.

Chiaradia *et al.* (2020) ont aussi mis en évidence des changements protéiques associés à la nutrition, et notamment la réponse aux nutriments. Ils ont observé des différences dans l'expression des protéines RBP1 (Retinol Binding Protein 1), CRABP2 (Cellular Retinoic Acid-Binding Protein), FOLR2 (Folate Receptor beta) et FOLR1 (Folate Receptor alpha). Selon les auteurs, les deux premières sont impliquées dans la voie de l'acide rétinoïque et les deux suivantes dans le transport des acides foliques. Ces molécules sont nécessaires pour la différenciation des chondrocytes, la croissance du squelette et le métabolisme du carbone. Enfin, Chiaradia *et al.* (2020) ont mis en évidence des différences concernant les protéines impliquées dans le maintien de l'homéostasie des chondrocytes, et notamment pour empêcher les réactions d'oxydation. Ils ont en effet observé une augmentation de protéines associées au stress oxydatif : SOD2 (Superoxyde dismutase), CYP1B1 (Cytochrome P450 1B1) et HMOX1 (hème oxygénase 1), ce qui peut traduire la présence de ce phénomène dans la pathogénie de la maladie.

L'étude différentielle des protéomes dans le cartilage et l'os sous-chondral chez des individus sains et des individus malades permet d'approfondir le rôle de différentes voies dans le développement de l'ostéochondrose. Une synthèse des protéines présentant une modification est rapportée dans l'annexe 5. Il ressort de ces études des modifications importantes de la matrice extracellulaire et notamment du collagène. Cependant il reste difficile d'exclure une modification de ce dernier en réponse à une lésion. De même, la voie Indian Hedgehog et notamment l'implication de la protéine PTH-rP semble toujours être une piste prometteuse pour expliquer une partie de la pathogénie. En revanche, l'étude des protéomes semble plutôt exclure une implication des facteurs de croissance ou de la voie Wnt, pour lesquels aucun résultat significatif n'a pu être mis en évidence. De la même manière, peu de résultats intéressants ont été mis en évidence pour les modifications au niveau de l'os sous-chondral et pour la voie de l'apoptose, laissant encore une fois à penser que ces modifications sont secondaires à la maladie. Enfin, ces différentes études ont mis la lumière sur de nouvelles hypothèses qui seraient un dysfonctionnement des organites des chondrocytes ou de l'approvisionnement en énergie de ces derniers. La pathogénie de l'ostéochondrose apparaît comme un processus très complexe, qui nécessite encore de nombreux approfondissements pour en saisir toutes les subtilités. Les différentes hypothèses mises en avant par l'étude du transcriptome et du protéome sont synthétisées dans la figure 21.

Figure 21 : Synthèse des différentes voies identifiées par l'étude du transcriptome et du protéome et leur rôle putatif dans la pathogénie de l'ostéochondrose



7. Biomarqueurs actuels et potentiels pour la détection de l'ostéochondrose

Un enjeu important pour le contrôle de l'ostéochondrose est sa détection précoce. En effet, les techniques de diagnostic actuelles évoquées dans une partie précédente ne sont soit pas assez disponibles, soit pas assez sensibles pour identifier des lésions débutantes et donc mettre en place des mesures pour entraver le développement de la maladie. La génétique pourrait ici apporter une solution intéressante à cette problématique.

A. Étude des miARN

Selon van der Kolk *et al.* (2015), les miARNs sont de petites portions d'ARN non codantes, dont la taille est comprise entre 18 et 23 nucléotides et qui interviennent dans la régulation de nombreux processus biologiques, comme la différenciation et la prolifération cellulaire ou encore l'apoptose. De plus, ces molécules stables sont retrouvées dans de nombreux fluides de l'organisme comme le sérum, le plasma ou encore la synovie, ce qui en fait de potentiels biomarqueurs pouvant être facilement prélevés avec des méthodes peu invasives.

Desjardin *et al.* (2014c) se sont intéressés à l'expression des miARN, dans l'ostéochondrose. En effet, ils jouent un rôle important dans de nombreuses affections articulaires comme l'ostéoarthrite et forment de bons biomarqueurs. Les auteurs ont donc étudié leur expression différentielle dans le cartilage et l'os sous-chondral entre des individus sains et des individus atteints d'ostéochondrose. Dans cette étude, 49 miARNs étaient exprimés différemment dans le cartilage (dont 3 sur-exprimés) et 41 dans l'os sous-chondral (dont 40 surexprimés). La liste de ces miARNs est reportée dans les annexes 6 et 7. Il est important de noter que d'après Desjardin *et al.* (2014c) trois des miARNs mis en avant sont codés par des gènes situés dans des QTLs identifiés par Teyssède *et al.* (2011) et Lykkjen *et al.* (2010). Le premier, noté new-eca-mir-696 (79,49 Mb), est situé sur le QTL entre 78,68 et 80,68 Mb sur ECA17. Le second, new-eca-mir-754 (13,07 Mb) est lui sur le QTL entre 12,04 et 14,04 Mb sur ECA20. Ces deux QTLs ont été mis en évidence par Teyssède *et al.* (2011) pour l'ostéochondrose disséquante du jarret. Le dernier, eca-mir-1249 (41,19 Mb) est à rapprocher du QTL identifié par Lykkjen *et al.* (2010) sur ECA28 entre 41 et 43 Mb pour le même trait. Les auteurs ont aussi recherché des gènes cibles potentiels pour ces miARNs. Pour chaque miARN, jusqu'à 250 cibles potentielles ont été identifiées et rattachées à différentes fonctions comme la production d'énergie, le métabolisme, la différenciation cellulaire, la synthèse et le transport des protéines, le maintien de la structure de la matrice extracellulaire, l'organisation cellulaire, l'homéostasie ou encore l'ossification. Les auteurs soulignent le fait que les miARNs sont de bons candidats pour expliquer un lien entre le cartilage et l'os sous-chondral via le liquide synovial et qu'ils pourraient, au-delà d'apporter de nouvelles informations sur la pathogénie, constituer de bons biomarqueurs dans le liquide synovial, et à une échelle plus réduite dans le plasma.

B. Étude des leucocytes

Dans la perspective d'identifier des biomarqueurs de l'ostéochondrose facilement utilisables, Mendoza *et al.* (2015) et Serteyn *et al.* (2014, 2010) ont étudié l'expression de gènes dans les leucocytes de chevaux atteints d'ostéochondrose et de chevaux de selles Belges sains à différents âges. Selon ces auteurs, les leucocytes sont des cellules facilement accessibles via une

simple prise de sang et qui subissent de nombreux changements dans l'expression des gènes suite à des stimuli divers, ce qui en fait des vecteurs de choix pour rechercher des biomarqueurs.

Serteyn *et al.* (2010) ont ainsi mis en évidence des changements significatifs ($p < 0,005$) dans le transcriptome des leucocytes de chevaux atteints d'ostéochondrose. Pour la voie Wnt, ils ont observé une surexpression du gène frizzled (FZD) qui code pour un récepteur membranaire activant la protéine Dishvelled. En revanche, les gènes Dishvelled et β -caténine étaient sous-exprimés. D'autres gènes codant pour des protéines intervenant dans cette voie étaient sous-exprimés : caséine kinase I alpha, caséine I epsilon, caséine kinase II et glycogène synthase 3 (GSK3). Des gènes impliqués dans la dégradation de la β -caténine comme CUL et SIAH1 étaient aussi surexprimés, mais un autre gène (I κ B kinase alpha) inhibant ces deux derniers était aussi surexprimé. Concernant la voie Indian Hedgehog, le gène Ptc1 était surexprimé et les gènes régulateurs CK1 et GSK3 étaient sous-exprimés. Serteyn *et al.* (2010) ont ensuite étudié le facteur de croissance TGF- β et mis en évidence une surexpression des gènes TGF- β receptor type 2, smad1, Fox01 et Fox04. Enfin, plusieurs gènes impliqués dans le métabolisme cellulaire ont été identifiés comme modifiés : le gène Apolipoprotein B était sous-exprimé et les gènes MGAT4A (intervenant dans le métabolisme des carbohydrates) et TBC1D9 (protéine activatrice GTPase liée au fonctionnement de l'insuline) étaient sur-exprimés. Ainsi les auteurs ont montré qu'il existait bel et bien des différences d'expression de gènes dans les leucocytes de chevaux atteints de la maladie, et en particulier des gènes que l'on suspecte d'être impliqués dans la pathogénie.

Serteyn *et al.* (2014) ont étudié l'expression de gènes associés à la pathogénie de l'ostéochondrose dans des leucocytes de chevaux de selle Belges âgé de huit à douze mois en fonction de l'articulation atteinte. Pour les chevaux atteints au niveau du boulet, les gènes ApoB3G, WASH1 et FOX11 étaient surexprimés ($p < 0,05$). Pour ceux présentant des lésions du jarret, les auteurs retrouvent une surexpression de ApoB3G et PPR2A ($p < 0,05$) et enfin pour le grasset une surexpression de ApoB3G, Dsh1/Dvl1, WASH1 (WAS protein family homologue 1), PPP2R1A et Mark2 ($p < 0,05$). Malgré le faible nombre d'individus inclus dans cette étude (trente chevaux), les auteurs estiment que ces gènes exprimés dans les leucocytes peuvent constituer de bons biomarqueurs pour le diagnostic de la maladie. Ils espèrent également pouvoir les utiliser dans un but pronostic, pour pouvoir prédire et suivre son évolution.

Mendoza *et al.* (2015) ont utilisé 34 gènes présélectionnés grâce à l'étude de Serteyn *et al.* (2010). Les gènes signalés comme montrant une différence d'expression significative entre les sujets sains et les sujets malades étaient mis en évidence par une p-value corrigée, notée FDR, supérieure à 5. Mendoza *et al.* (2015) mettent ainsi en évidence chez les chevaux de moins de 12 mois une augmentation significative de l'expression des gènes MGAT4A (mannosyl-glycol-protein acetylglucosaminyltransferase), PRKCG (protein kinase C, gamma), MHC1 (MHC class I, α Chain), ApoB (Apolipoprotein B), ApoB3G (Apolipoprotein B mRNA editing enzyme catalytic polypeptide-like 3G), et B4GALT6 (β -1,4-galactosyltransferase 6), ainsi qu'une diminution significative de l'expression du gène OAS3 (2050-oligoadenylate synthetase 3). Pour les chevaux dont l'âge est compris entre 18 et 24 mois, ils identifient toujours une surexpression significative du gène MGAT4A, ainsi que des gènes TBC1D9 (TBC1 domain family, member 9), IFIH1 (Interferon-Induced Helicase C domain-containing protein 1), MHCIIa (similar to MHC class I, α Chain) et MMP1 (Matrix Metalloproteinase 1). Enfin, pour les chevaux âgés de plus de 30 mois, ils retrouvent toujours la surexpression des gènes MGAT4A, MHCIIa et MMP1. Sont ajoutés les gènes HP (Haptoglobin), SECTM1 (Secreted and Transmembrane protein 1 precursor), PYGL

(Phosphorylase, Glycogen, Liver), CUL5 (Cullin-5) et GSK3B (Glycogen synthase kinase 3 β). Ils identifient également une sous-expression des gènes OAS3 et WASH1.

Les auteurs soulignent que tous ces marqueurs (synthétisés dans l'annexe 8) doivent être soumis à des test individuels pour confirmer leur pertinence mais il semble exister des différences décelables au niveau des leucocytes entre les individus sains et les individus atteints par l'ostéochondrose. Il est intéressant de noter par exemple que l'expression du gène MGAT4A, qui intervient dans la régulation du transport du glucose, est augmentée quel que soit l'âge des individus et pourrait donc être une piste de recherche prometteuse pour la détection de cette maladie (Mendoza *et al.*, 2015).

C. Étude du liquide synovial

Selon Verwilghen *et al.* (2011) l'étude de biomarqueurs dans le liquide synovial est une méthode prometteuse pour explorer des lésions cartilagineuses dues à une maladie ou un traumatisme. Chiaradia *et al.* (2012) Ajoutent que ces études pourraient permettre un diagnostic plus précoce qu'avec l'imagerie, et consécutivement la mise en place d'actions préventives ou thérapeutiques. Selon eux, le liquide synovial est une bonne source d'information sur l'état du cartilage, à la fois sur son métabolisme, ses mécanismes de défense et sur son état inflammatoire. De Grauw *et al.* (2011) et Chiaradia *et al.* (2012) énoncent que, bien qu'une arthrocentèse soit plus invasive qu'une simple prise de sang, elle l'est moins qu'une arthroscopie qui reste un des meilleurs examens actuels pour l'évaluation de l'état du cartilage. De plus, la proportion des protéines dans le liquide synovial est souvent plus informative de l'état de l'articulation étudiée que celle dans le sérum, qui reflète plus un état ostéoarticulaire général. Ainsi, plusieurs auteurs se sont intéressés à cette source d'information, en comparant du liquide synovial équin issu d'articulations saines à celui issu d'articulation atteintes d'ostéochondrose.

Chiaradia *et al.* (2012) ont mené une étude différentielle du protéome du liquide synovial entre des chevaux sains et des chevaux atteints d'ostéochondrose qui a mené à l'identification de 9 protéines exprimées différemment ($p < 0,05$). Les protéines HP (haptoglobine), CB (complement factor B), FG (Fibrinogen chain) et C4A (complement component C4A) étaient plus exprimées tandis que les protéines AF (afamin), CP (ceruloplasmin), VDBP (vitamin D binding protein), ACT (A-Actin) et SA (Serum Albumin) étaient moins exprimées. Les auteurs rattachent ces différentes protéines à plusieurs voies. Les protéines CP et VDBP modulent l'expression de la lysyl-oxydase, une enzyme impliquée dans le remodelage des cross-linking. Les protéines C4A et CB sont impliquées dans l'immunité, tout comme les protéines SA et HP, mais plus précisément dans la voie du complément. Les auteurs soulignent une potentielle implication de la cascade de coagulation avec la protéine FG. Enfin, ils relient la diminution des protéines ACT et AF, protéines de la matrice, avec une altération du cartilage.

Plusieurs études se sont intéressées aux dégradations de la matrice. Brama *et al.* (1998) et de Grauw *et al.* (2011) par exemple, ont étudié l'activité des métalloprotéinases de la matrice (MMP), responsables de la dégradation du collagène. Cependant, ils n'ont pas pu mettre en évidence de différence significative entre les deux. De Grauw *et al.* (2011) ont en revanche montré une augmentation du ratio de biomarqueurs CPII/C2C (permettant d'évaluer la proportion de synthèse et de dégradation du collagène) dans le liquide synovial de chevaux atteints d'ostéochondrose à partir de 22 semaines d'âge ($p = 0,010$) qui traduit plutôt une augmentation de l'anabolisme du collagène. Les auteurs l'interprètent plus comme une réponse adaptative à la lésion qu'une modification primaire. Ils n'ont pas mis en évidence de différence significative pour le

marqueur C2C seul. De même, Verwilghen *et al.* (2011) ont étudié trois biomarqueurs dans le liquide synovial : Coll2-1 et Coll2-1NO2 qui sont des marqueurs de la dégradation du collagène de type II et l'enzyme myeloperoxidase, qui est relarguée par les neutrophiles en cas d'inflammation. Les auteurs ont uniquement pu mettre en évidence une augmentation significative ($p < 0,05$) de Coll2-1, qui pourrait être un marqueur précoce de lésions du cartilage.

De la même manière, des études ont aussi été faites pour identifier des marqueurs de la synthèse de protéines de la matrice. De Grauw *et al.* (2011) ont étudié un marqueur (épitope CS846) pour la synthèse des GAG, montrant une diminution significative uniquement à 18 semaines d'âge chez les individus présentant des lésions ($p = 0,038$) ainsi qu'une diminution du ratio CS846 /GAG ($p = 0,010$). Les auteurs en concluent que le remplacement des glycosaminoglycanes ne survient pas dans les stades précoces de la maladie. Dans cette étude les auteurs ont aussi mis en évidence une diminution de l'expression des protéines IGF-1 et PGE₂ (Prostaglandin E₂) dans le liquide synovial de chevaux atteints respectivement à 18 ($p = 0,005$) et 52 semaines d'âge ($p = 0,033$).

Machado *et al.* (2012) se sont aussi intéressés aux glycosaminoglycanes du liquide synovial, et notamment à l'acide hyaluronique et la chondroïtine sulfate entre des chevaux sains, des chevaux symptomatiques et des chevaux asymptomatiques d'*osteocondrosis dissecans*. Les auteurs ont pu mettre en évidence une tendance à l'augmentation de l'acide hyaluronique chez les chevaux symptomatique d'*osteocondrosis dissecans* mais qui n'était pas significative lorsque la valeur était corrigée par rapport au volume de liquide synovial. En revanche, une augmentation significative de la chondroïtine sulfate a été mise en évidence dans tous les échantillons d'articulations atteintes ($p < 0,05$), y compris celles qui n'étaient pas symptomatiques. Cette dernière protéine pourrait donc constituer un bon biomarqueur de la maladie dans le liquide synovial. Les auteurs mettent aussi en évidence une augmentation du nombre de globules blancs dans le liquide des articulations atteintes ($p < 0,05$) témoignant bien de la présence d'une inflammation dans l'articulation qui pourrait être à l'origine d'une dégradation plus marquée de l'acide hyaluronique et donc d'une moins bonne viscosité du liquide synovial.

Laverty *et al.* (2000) ont montré quant à eux une augmentation significative de CPII propeptide du procollagène de type II ($p = 0,047$), témoignant d'une augmentation de la synthèse de cette molécule chez les chevaux atteints d'ostéochondrose. Ils observent également une diminution d'un épitope (keratan sulfate) de la protéine agrécane ($p = 0,005$) ; ils suggèrent alors une synthèse diminuée de cette protéine chez les chevaux atteints. Les auteurs concluent que de nouvelles études sont nécessaires pour comprendre les changements dans ces protéines mais qu'elles pourraient constituer des marqueurs intéressants pour le diagnostic et le suivi de la maladie.

Ainsi, plusieurs protéines ont été identifiées comme des biomarqueurs potentiels pour la détection précoce de l'ostéochondrose par arthrocentèse. Une liste de ces protéines est disponible dans l'annexe 9.

D. Étude du sérum et du plasma

Toujours dans l'idée d'identifier des biomarqueurs facilement dosables pour détecter et suivre l'évolution de l'ostéochondrose, plusieurs études ont recherché des changements dans le plasma ou le sérum d'animaux sains par rapport à des animaux atteints par cette maladie.

Billinghamst *et al.* (2004) ont cherché des biomarqueurs du métabolisme osseux et cartilagineux pouvant témoigner de la sévérité de l'atteinte par l'ostéochondrose chez le cheval. Ils ont pour cela réalisé des prises de sang régulières sur 43 poulains de selle allemands. L'ostéocalcine était corrélée ($p < 0,05$) positivement à la sévérité de l'atteinte à 5 mois mais négativement à 11 mois, une différence résultant probablement des mécanismes de réparation mis en place dans l'articulation. Donabédian *et al.* (2008) ont aussi montré une corrélation positive entre le taux d'ostéocalcine à deux semaines d'âge et la présence de lésions d'ostéochondrose à l'examen radiologique à 5 mois et à 11 mois ($p = 0,044$ et $p = 0,006$). L'ostéocalcine semble donc être un bon biomarqueur sanguin précoce pour prédire l'apparition de lésions d'ostéochondrose.

Billinghamst *et al.* (2004) ont aussi mis en évidence une corrélation ($p < 0,05$) positive à 5 mois avec des marqueurs de la dégradation du collagène (COL2-3/4Cshort, 234CEQ, and CTx), mais à 11 mois, seul le marqueur COL2-3/4Cshort montrait une corrélation significative, et comme pour l'ostéocalcine, elle était négative. Il y avait aussi une augmentation significative ($p < 0,05$) du marqueur CPII avec l'augmentation de la sévérité des lésions, témoin d'une augmentation de la synthèse du collagène de type II, probablement en réponse à une dégradation de ce dernier. Enfin, les auteurs n'ont pas pu montrer de résultats significatifs pour les GAG. Donabédian *et al.* (2008) ont aussi étudié le ratio CPII/C2C et ont montré une corrélation forte entre la mesure de ce dernier à 20 semaines et la présence d'ostéochondrose à 5 mois ($p = 0,012$) mais pas à 11 mois. Frantz *et al.* (2010) ont étudié différents biomarqueurs du sérum chez des porcs. Ils identifient aussi une augmentation significative de CPII ($p < 0,05$) et une diminution significative de C2C ($p < 0,05$) chez les porcs atteints par rapport aux porcs sains.

Comme pour le liquide synovial, les proportions de Coll2-1 et de Coll2-1NO2 ont été étudiées dans le plasma, cette fois par Gangl *et al.* (2007). Le premier marqueur était significativement plus élevé ($p < 0,05$) parmi les chevaux sains alors que le second était significativement plus élevé chez les chevaux malades ($p < 0,05$). Si ces marqueurs semblent efficaces pour différencier un cheval sain d'un cheval atteint d'ostéochondrose, les auteurs n'ont pas réussi à mettre en évidence d'association significative de leur concentration avec la sévérité de la maladie. Verwilghen *et al.* (2009) ont aussi étudié les marqueurs Coll2-1 et Coll2-1NO2, en plus des protéines IGF-1 et myeloperoxydase. Cependant, seule la protéine myeloperoxydase a montré une différence significative ($p = 0,04$) : elle était plus élevée chez les chevaux sains. Les auteurs trouvent également une grande variabilité dans la quantité de cette protéine dans le plasma entre les individus, ce qui remet en cause la réelle qualité de ce biomarqueur.

Ahmadi *et al.* (2021) postulent qu'une partie de l'origine génétique serait due à des déséquilibres hormonaux, et notamment de l'insuline. Selon les auteurs, une augmentation de l'insuline pourrait entretenir la multiplication des chondrocytes au détriment de leur différenciation, fragiliser la matrice osseuse et entraîner une baisse de la synthèse d'hormones thyroïdiennes qui permettent la bonne vascularisation des zones de synthèse de l'os. Pour explorer cette hypothèse, Ahmadi *et al.* (2021) ont comparé les profils biochimiques de chevaux sains et de chevaux atteints d'ostéochondrose. Ils ont ainsi mis en évidence chez les chevaux atteints une augmentation significative du glucose à jeun et une diminution significative de la réactivité des cellules beta du pancréas et du taux de triglycérides par rapport aux chevaux sains, renforçant l'idée d'un déséquilibre probable de cette voie. Enfin, les dosages de l'insuline, des hormones thyroïdiennes et du cholestérol n'ont pas montré de différence significative entre les deux groupes.

Fradinho *et al.* (2019) ont étudié les concentrations de plusieurs marqueurs dans le plasma chez des Lusitaniens atteints d'ostéochondrose par rapport à des Lusitaniens sains. Ils ont d'abord étudié les concentrations en ostéocalcine et en BALP (Bone Alkaline Phosphatase), des marqueurs osseux, mais sans montrer de différence. Pour la protéine IGF-1, qui est un facteur de croissance impliqué dans la maturation du cartilage, leur étude a montré une tendance à la diminution chez les chevaux atteints, mais qui n'était pas significative. De même, une simple tendance à l'augmentation, mais non significative, de l'insulinémie est rapportée chez les chevaux atteints. Les taux de glucose et de leptine n'étaient pas différents entre les deux groupes. Enfin, une tendance à l'augmentation de la PTH aussi été notée par les auteurs chez les chevaux malades.

Finalement, quelques protéines identifiées dans la circulation sanguine, comme l'ostéocalcine ou certains marqueurs de la dégradation ou de la synthèse du collagène semblent offrir des pistes prometteuses pour la recherche de biomarqueurs. Une synthèse de ces molécules est disponible à l'annexe 10.

Le diagnostic et le suivi des lésions d'ostéochondrose reposent à ce jour uniquement sur l'imagerie et notamment la radiographie, qui reste un examen fastidieux, imparfait (notamment pour la détection de lésions précoces) et impliquant une exposition des manipulateurs et des animaux aux rayonnements. Les différentes études s'intéressant à l'analyse de fluides comme le sang ou le liquide synovial apportent ici de nouvelles perspectives quant à la gestion de cette maladie. L'analyse du liquide synovial a révélé 18 molécules qui s'expriment différemment entre les animaux sains et malades, auxquels pourraient donc se rajouter les miARNs, explorés pour le moment uniquement dans l'os et le cartilage. De même les analyses sanguines, que ce soit dans les leucocytes (36 modifications significatives) ou le plasma et le sérum (12 modifications significatives) montrent aussi des pistes prometteuses. La validation de certains de ces marqueurs pourrait permettre une détection plus précoce de la maladie pour la mise en place de mesures à la fois préventive et thérapeutique pour en diminuer l'incidence.

Conclusion

L'ostéochondrose est une maladie caractérisée par un défaut d'ossification endochondrale au niveau d'un cartilage de croissance. Cette maladie, qui touche plusieurs espèces dont l'homme, le cheval et le porc, revêt chez ces deux dernières espèces une importance particulière à plusieurs niveaux. De par sa prévalence élevée, elle engendre une baisse de productivité significative, que ce soit sous la forme d'une baisse de performance chez le cheval ou d'une diminution du gain moyen quotidien chez le porc. Au-delà de l'aspect économique sous-jacent, cette maladie est également source de boiterie donc de douleur et pose également la question du bien-être animal en élevage.

Le but de cette thèse était de recenser les connaissances actuelles sur la génétique de l'ostéochondrose, afin d'en tirer des pistes de réflexions à la fois sur la pathogénie, mais aussi sur la gestion de cette maladie. Une meilleure connaissance de l'ostéochondrose chez l'animal pourra aussi permettre de mieux l'appréhender chez l'Homme.

L'ostéochondrose est une maladie complexe et multifactorielle. En laissant de côté les nombreux facteurs extérieurs pouvant influencer sur son développement, de nombreux auteurs se sont concentrés sur la part de la génétique sur ce dernier. L'héritabilité de cette maladie, chez le cheval comme chez le porc montre des valeurs modérées à assez élevées, justifiant la mise en place d'études du génome. Ces dernières ont permis de confirmer le caractère poly-génétique de cette maladie : dans cette thèse, 96 régions du génome sont présentées chez le cheval et 77 chez le porc. Suite à l'étude de certaines de ces régions, 64 gènes ont été mis en avant comme pouvant influencer le développement de la maladie, expliquant la difficulté de la mise en place d'une sélection génétique pour en diminuer l'incidence.

A la suite de l'étude du génome, de nombreux auteurs ont recherché des différences d'expression des ARNm et des protéines dans le cartilage atteint d'ostéochondrose. Ces deux types d'analyses ont permis d'isoler différentes voies réactionnelles pour expliquer la défaillance de la vascularisation, et donc le développement des lésions. Deux chaînes réactionnelles sont particulièrement mises en lumière pour expliquer le mécanisme primaire à l'origine de la maladie : la voie Wnt et la voie Indian Hedgehog. Ces analyses mettent également en avant les nombreuses modifications protéiques de la matrice, qu'elles concernent sa structure même, la survenue de phénomènes d'apoptose ou bien la production d'énergie des chondrocytes. La place précise de chacune de ces modifications dans la pathogénie de l'ostéochondrose reste encore à déterminer. Une des limites de ces études réside dans la difficulté à différencier les changements primaires des changements initiés par les cellules pour réparer les lésions.

Un autre enjeu de la recherche génétique est d'identifier des biomarqueurs qui faciliteront à l'avenir l'appréhension de l'ostéochondrose. L'objectif serait alors de permettre d'une part un diagnostic précoce permettant la mise en place de mesures thérapeutiques et préventives, et d'autre part de pouvoir assurer un suivi de la sévérité des lésions et donc d'apporter une dimension pronostic pertinente. Les différentes études évoquées dans cette thèse ont mis en évidence bon nombre de biomarqueurs potentiels, que ce soit par l'analyse de liquide synovial, du transcriptome des leucocytes ou bien directement du plasma ou du sérum. En particulier, les marqueurs issus du métabolisme de la matrice cartilagineuse et plus spécifiquement du collagène,

semblent offrir des pistes de recherche prometteuses, tant pour le diagnostic que pour le suivi des lésions.

Si cette thèse a permis de synthétiser une grande partie des données disponibles aujourd'hui sur la génétique de l'ostéochondrose, il demeure de nombreuses interrogations sur cette dernière. D'autres études s'appuyant en partie sur toutes les recherches évoquées dans ce travail seront, de manière certaine, encore nécessaires pour saisir toutes les subtilités de cette pathologie.

Liste des références bibliographiques

- AASMUNDSTAD, T., KONGSRO, J., WETTEN, M., *et al.* (2013) Osteochondrosis in pigs diagnosed with computed tomography: heritabilities and genetic correlations to weight gain in specific age intervals. *Animal* vol. 7, n° 10, p. 1576-1582. [<https://doi.org/10.1017/S1751731113001158>]
- AHMADI, F., MIRSHAHI, A., MOHRI, M., *et al.* (2021) Osteochondrosis dissecans (OCD) in horses: hormonal and biochemical study (19 cases). *Veterinary Research Forum* vol. 12, n° 3, p. 325-331. [<https://doi.org/10.30466/vrf.2020.104046.2495>]
- ANDERSSON-EKLUND, L., UHLHORN, H., LUNDEHEIM, N., *et al.* (2000) Mapping quantitative trait loci for principal components of bone measurements and osteochondrosis scores in a wild boar x large white intercross. *Genetical Research* vol. 75, n° 2, p. 223-230. [<https://doi.org/10.1017/s0016672399004371>]
- ARMSTRONG, A.R., ZBYŇ, Š., KAJABI, A.W., *et al.* (2023) Naturally occurring osteochondrosis latens lesions identified by quantitative and morphological 10.5 T MRI in pigs. *Journal of Orthopaedic Research* vol. 41, n° 3, p. 663-673. [<https://doi.org/10.1002/jor.25401>]
- BARONE, R. (1986) Caractères généraux des os. In *Anatomie comparée des mammifères domestiques, Tome 1: Ostéologie*. 3^{ème} éd., Paris, Vigot Frères. p33-78.
- BATES, J., JACOBS, J., SHEA, K., *et al.* (2014) Emerging Genetic Basis of Osteochondritis Dissecans. *Clinics in Sports Medicine* vol. 33, p. 199-220. [<https://doi.org/10.1016/j.csm.2013.11.004>]
- BERGMANN, W., DE MIK-VAN MOURIK, M., VERA, S., *et al.* (2020) Cervical articular process joint osteochondrosis in Warmblood foals. *Equine Veterinary Journal* vol. 52, n° 5, p. 664-669. [<https://doi.org/10.1111/evj.13245>]
- BERTHOLLE, C.P., MEIJER, E., BACK, W., *et al.* (2016) A longitudinal study on the performance of in vivo methods to determine the osteochondrotic status of young pigs. *BMC Veterinary Research* vol. 12, n° 1, p. 62. [<https://doi.org/10.1186/s12917-016-0682-z>]
- BILLINGHURST, R.C., BRAMA, P.A.J., VAN WEEREN, P.R., *et al.* (2004) Evaluation of serum concentrations of biomarkers of skeletal metabolism and results of radiography as indicators of severity of osteochondrosis in foals. *American Journal of Veterinary Research* vol. 65, n° 2, p. 143-150. [<https://doi.org/10.2460/ajvr.2004.65.143>]
- BOADO, A., LÓPEZ-SANROMÁN, F.J. (2016) Prevalence and characteristics of osteochondrosis in 309 Spanish Purebred horses. *Veterinary Journal* vol. 207, p. 112-117. [<https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2015.09.024>]
- BOBICK, B.E., TUAN, R.S., CHEN, F.H. (2010) The intermediate filament vimentin regulates chondrogenesis of adult human bone marrow-derived multipotent progenitor cells. *Journal of Cellular Biochemistry* vol. 109, n° 1, p. 265-276. [<https://doi.org/10.1002/jcb.22419>]
- BOORMAN, S., HOFMEISTER, E., ROSS, M., *et al.* (2021) Influence of osteochondrosis on the longevity and racing performance of standardbred trotters and pacers. *Veterinary Surgery* vol. 50. [<https://doi.org/10.1111/vsu.13568>]
- BOUREBABA, L., RÖCKEN, M., MARYCZ, K. (2019) Osteochondritis dissecans (OCD) in Horses - Molecular Background of its Pathogenesis and Perspectives for Progenitor Stem Cell Therapy. *Stem Cell Reviews and Reports* vol. 15, n° 3, p. 374-390. [<https://doi.org/10.1007/s12015-019-09875-6>]
- BRAMA, P.A., TEKOPPELE, J.M., BEEKMAN, B., *et al.* (1998) Matrix metalloproteinase activity in equine synovial fluid: influence of age, osteoarthritis, and osteochondrosis. *Annals of the Rheumatic Diseases* vol. 57, n° 11, p. 697-699.

[<https://doi.org/10.1136/ard.57.11.697>]

BRIDGES, C.H., HARRIS, E.D. (1988) Experimentally induced cartilaginous fractures (osteocondritis dissecans) in foals fed low-copper diets. *Journal of the American Veterinary Medical Association* vol. 193, n° 2, p. 215-221.

CANTALOUBE, E. (2016) Comparaison des susceptibilités de deux lignées de pores à développer des lésions d'osteocondrose pendant la croissance en relation avec l'activité physique ou une dégradation de l'hygiène de l'environnement de l'élevage. Evaluation des biomarqueurs de détection de la pathologie. Thèse de médecine vétérinaire, École nationale vétérinaire de Lyon.

CARBALLO, C.B., NAKAGAWA, Y., SEKIYA, I., *et al.* (2017) Basic Science of Articular Cartilage. *Clinics in Sports Medicine* vol. 36, n° 3, p. 413-425. [<https://doi.org/10.1016/j.csm.2017.02.001>]

CARLSON, C.S., CULLINS, L.D., MEUTEN, D.J. (1995) Osteochondrosis of the articular-epiphyseal cartilage complex in young horses: evidence for a defect in cartilage canal blood supply. *Veterinary Pathology* vol. 32, n° 6, p. 641-647. [<https://doi.org/10.1177/030098589503200605>]

CARLSON, C.S., HILLEY, H.D., HENRIKSON, C.K., *et al.* (1986) The ultrastructure of osteochondrosis of the articular-epiphyseal cartilage complex in growing swine. *Calcified Tissue International* vol. 38, n° 1, p. 44-51. [<https://doi.org/10.1007/BF02556594>]

CARLSON, C.S., MEUTEN, D.J., RICHARDSON, D.C. (1991) Ischemic necrosis of cartilage in spontaneous and experimental lesions of osteochondrosis. *Journal of Orthopaedic Research* vol. 9, n° 3, p. 317-329. [<https://doi.org/10.1002/jor.1100090303>]

CASTLE, K. (2012) Investigating the genetic and genomic basis of osteochondrosis in Thoroughbred horses from Australia and New Zealand. Thèse de médecine vétérinaire, The University of Sydney.

CHIARADIA, E., PEPE, M., ORVIETANI, P.L., *et al.* (2019) Proteome Alterations in Equine Osteochondrotic Chondrocytes. *International Journal of Molecular Sciences* vol. 20, n° 24, p. 6179. [<https://doi.org/10.3390/ijms20246179>]

CHIARADIA, E., PEPE, M., SASSI, P., *et al.* (2020) Comparative label-free proteomic analysis of equine osteochondrotic chondrocytes. *Journal of Proteomics* vol. 228, p. 103927. [<https://doi.org/10.1016/j.jprot.2020.103927>]

CHIARADIA, E., PEPE, M., TARTAGLIA, M., *et al.* (2012) Gambling on putative biomarkers of osteoarthritis and osteochondrosis by equine synovial fluid proteomics. *Journal of Proteomics* vol. 75, n° 14, p. 4478-4493. [<https://doi.org/10.1016/j.jprot.2012.02.008>]

CHRISTENSEN, O.F., BUSCH, M.E., GREGERSEN, V.R., *et al.* (2010) Quantitative trait loci analysis of osteochondrosis traits in the elbow joint of pigs. *Animal* vol. 4, n° 3, p. 417-424. [<https://doi.org/10.1017/S1751731109991248>]

CORBIN, L., BLOTT, S., SWINBURNE, J., *et al.* (2011) A genome-wide association study of osteochondritis dissecans in the Thoroughbred. *Mammalian Genome* vol. 23, p. 294-303. [<https://doi.org/10.1007/s00335-011-9363-1>]

CRENSHAW, T. (2006) Arthritis or OCD-Identification and Prevention. *Advances in Pork Production* vol. 17, p199-208.

DAVIES, P., PASQUALICCHIO, M., HENSON, F., *et al.* (1996) Effects of copper and zinc on chondrocyte behaviour and matrix turnover. *Pferdeheilkunde* vol. 12, p. 367-370. [<https://doi.org/10.21836/PEM19960346>]

DE GRAUW, J.C., DONABÉDIAN, M., VAN DE LEST, C.H.A., *et al.* (2011) Assessment of synovial fluid biomarkers in healthy foals and in foals with tarsocrural osteochondrosis. *Veterinary Journal* vol. 190, n° 3, p. 390-395. [<https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2010.12.001>]

- DENOIX, J.-M., JACQUET, S., LEPEULE, J., *et al.* (2013) Radiographic findings of juvenile osteochondral conditions detected in 392 foals using a field radiographic protocol. *The Veterinary Journal* vol. 197, n° 1, p. 44-51. [<https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2013.03.040>]
- DENOIX, J.-M., JEFFCOTT, L., MCILWRAITH, W., *et al.* (2013) A review of terminology for equine juvenile osteochondral conditions (JOCC) based on anatomical and functional considerations. *Veterinary journal* vol. 197. [<https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2013.03.038>]
- DESJARDIN, C., CHAT, S., GILLES, M., *et al.* (2014a) Involvement of mitochondrial dysfunction and ER-stress in the physiopathology of equine osteochondritis dissecans (OCD). *Experimental and Molecular Pathology* vol. 96, n° 3, p. 328-338. [<https://doi.org/10.1016/j.yexmp.2014.03.004>]
- DESJARDIN, C., RIVIERE, J., VAIMAN, A., *et al.* (2014b) Omics technologies provide new insights into the molecular physiopathology of equine osteochondrosis. *BMC Genomics* vol. 15, n° 1, p. 947. [<https://doi.org/10.1186/1471-2164-15-947>]
- DESJARDIN, C., VAIMAN, A., MATA, X., *et al.* (2014c) Next-generation sequencing identifies equine cartilage and subchondral bone miRNAs and suggests their involvement in osteochondrosis physiopathology. *BMC Genomics* vol. 15, n° 1, p. 798. [<https://doi.org/10.1186/1471-2164-15-798>]
- DIERKS, C., KOMM, K., LAMPE, V., *et al.* (2010) Fine mapping of a quantitative trait locus for osteochondrosis on horse chromosome 2. *Animal Genetics* vol. 41 Suppl 2, p. 87-90. [<https://doi.org/10.1111/j.1365-2052.2010.02113.x>]
- DIERKS, C., LÖHRING, K., LAMPE, V., *et al.* (2007) Genome-wide search for markers associated with osteochondrosis in Hanoverian Warmblood horses. *Mammalian Genome* vol. 18, p. 739-47. [<https://doi.org/10.1007/s00335-007-9058-9>]
- DISTL, O. (2013) The genetics of equine osteochondrosis. *The Veterinary Journal* vol. 197. [<https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2013.03.036>]
- DONABÉDIAN, M., VAN WEEREN, P.R., PERONA, G., *et al.* (2008) Early changes in biomarkers of skeletal metabolism and their association to the occurrence of osteochondrosis (OC) in the horse. *Equine Veterinary Journal* vol. 40, n° 3, p. 253-259. [<https://doi.org/10.2746/042516408X273657>]
- DRABBE, A., JANSSENS, S., BLOTT, S., *et al.* (2022) Genome-Wide Association Analyses of Osteochondrosis in Belgian Warmbloods Reveal Candidate Genes Associated With Chondrocyte Development. *Journal of Equine Veterinary Science* vol. 111, p. 103870. [<https://doi.org/10.1016/j.jevs.2022.103870>]
- EKMAN, S., CARLSON, C.S. (1998) The Pathophysiology of Osteochondrosis. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice* vol. 28, n° 1, p. 17-32. [[https://doi.org/10.1016/S0195-5616\(98\)50002-2](https://doi.org/10.1016/S0195-5616(98)50002-2)]
- EKMAN, S., RODRIGUEZ-MARTINEZ, H., PLÖEN, L. (1990) Morphology of normal and osteochondrotic porcine articular-epiphyseal cartilage. A study in the domestic pig and minipig of wild hog ancestry. *Acta Anatomica* vol. 139, n° 3, p. 239-253.
- ETTERLIN, P.E., MORRISON, D.A., ÖSTERBERG, J., *et al.* (2015) Osteochondrosis, but not lameness, is more frequent among free-range pigs than confined herd-mates. *Acta Veterinaria Scandinavica* vol. 57, n° 1, p. 63. [<https://doi.org/10.1186/s13028-015-0154-7>]
- FARRELL, R.E. (2010) Chapter 18 - RT-PCR: A Science and an Art Form. In Farrell, R.E. (Éd.), *RNA Methodologies 4th Edition*. San Diego, Academic Press, p. 385-448. [<https://doi.org/10.1016/B978-0-12-374727-3.00018-8>]
- FINNØY, A., OLSTAD, K., LILLEDAHL, M.B. (2017) Non-linear optical microscopy of cartilage canals in the distal femur of young pigs may reveal the cause of articular osteochondrosis. *BMC Veterinary Research* vol. 13, n° 1, p. 270. [<https://doi.org/10.1186/s12917-017-1197-y>]

- FRANTZ, N.Z., FRIESEN, K.G., ANDREWS, G.A., *et al.* (2010) Use of serum biomarkers to predict the development and severity of osteochondrosis lesions in the distal portion of the femur in pigs. *American Journal of Veterinary Research* vol. 71, n° 8, p. 946-952. [<https://doi.org/10.2460/ajvr.71.8.946>]
- GALL, J.G. (2016) The origin of in situ hybridization - A personal history. *Methods* vol. 98, p. 4-9. [<https://doi.org/10.1016/j.ymeth.2015.11.026>]
- GANGL, M., SERTEYN, D., LEJEUNE, J.-P., *et al.* (2007) A type II-collagen derived peptide and its nitrated form as new markers of inflammation and cartilage degradation in equine osteochondral lesions. *Research in Veterinary Science* vol. 82, n° 1, p. 68-75. [<https://doi.org/10.1016/j.rvsc.2006.03.008>]
- GEE, E., DAVIES, M., FIRTH, E., *et al.* (2007) Osteochondrosis and copper: histology of articular cartilage from foals out of copper supplemented and non-supplemented dams. *The Veterinary Journal* vol. 173, n° 1, p. 109-117. [<https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2005.09.015>]
- GEE, E., FIRTH, E., MOREL, P., *et al.* (2005) Articular/epiphyseal osteochondrosis in Thoroughbred foals at 5 months of age: Influences of growth of the foal and prenatal copper supplementation of the dam. *New Zealand Veterinary Journal* vol. 53, n° 6, p. 448-456. [<https://doi.org/10.1080/00480169.2005.36591>]
- GRINDFLEK, E., HAMLAND, H., AASMUNDSTAD, T. (2014) Genome-wide association study for conformation traits and osteochondrosis in pigs. In *10th World Congress on Genetics Applied to Livestock Production*, Vancouver, 17-22 août.
- GROENEN, M. (2016) A decade of pig genome sequencing: A window on pig domestication and evolution. *Genetics Selection Evolution* vol. 48. [<https://doi.org/10.1186/s12711-016-0204-2>]
- GROENEN, M., ARCHIBALD, A., UENISHI, H., *et al.* (2012) Analyses of pig genomes provide insight into porcine demography and evolution. *Nature* vol. 491, p. 393-398. [<https://doi.org/10.1038/nature11622>]
- GRØNDAHL, A.M., DOLVIK, N.I. (1993) Heritability estimations of osteochondrosis in the tibiotarsal joint and of bony fragments in the palmar/plantar portion of the metacarpo- and metatarsophalangeal joints of horses. *Journal of the American Veterinary Medical Association* vol. 203, n° 1, p. 101-104.
- HATTERSLEY, A.T., MCCARTHY, M.I. (2011) A question of standards: What makes a good genetic association study? In Palmer L.J., Burton P.R., Daver Smith G., *An Introduction to Genetic Epidemiology*. Bristol, Policy Press, p. 131-153.
- HEINONEN, M., PELTONIEMI, O., VALROS, A. (2013) Impact of lameness and claw lesions in sows on welfare, health and production. *Livestock Science* vol. 156, n° 1, p. 2-9. [<https://doi.org/10.1016/j.livsci.2013.06.002>]
- HELLINGS, I.R., DOLVIK, N.I., EKMAN, S., *et al.* (2017) Cartilage canals in the distal intermediate ridge of the tibia of fetuses and foals are surrounded by different types of collagen. *Journal of Anatomy* vol. 231, n° 4, p. 615-625. [<https://doi.org/10.1111/joa.12650>]
- HENDRICKSON, E.H.S., LYKKJEN, S., DOLVIK, N.I., *et al.* (2018) Prevalence of osteochondral lesions in the fetlock and hock joints of Standardbred horses that survived bacterial infection before 6 months of age. *BMC Veterinary Research* vol. 14, n° 1, p. 390. [<https://doi.org/10.1186/s12917-018-1726-3>]
- HENDRICKSON, E.H.S., OLSTAD, K., NØDTVEDT, A., *et al.* (2015) Comparison of the blood supply to the articular-epiphyseal growth complex in horse vs. pony foals. *Equine Veterinary Journal* vol. 47, n° 3, p. 326-332. [<https://doi.org/10.1111/evj.12278>]
- HENSON, F.M., DAVIES, M.E., JEFFCOTT, L.B. (1997) Equine dyschondroplasia (osteochondrosis)--histological findings and type VI collagen localization. *The Veterinary Journal* vol. 154, n° 1, p. 53-62. [[https://doi.org/10.1016/s1090-0233\(05\)80008-5](https://doi.org/10.1016/s1090-0233(05)80008-5)]

- HILLA, D., DISTL, O. (2013) Heritabilities and genetic correlations between fetlock, hock and stifle osteochondrosis and fetlock osteochondral fragments in Hanoverian Warmblood horses. *Journal of Animal Breeding and Genetics* vol. 131. [<https://doi.org/10.1111/jbg.12062>]
- HOEY, S., O'SULLIVAN, J., BYRNE, J., *et al.* (2022) Ultrasound screening protocol for osteochondrosis at selected predilection sites in thoroughbred yearlings. *Irish Veterinary Journal* vol. 75, n° 1, p. 8. [<https://doi.org/10.1186/s13620-022-00216-7>]
- HOEY, S., STOKES, D., MCALLISTER, H., *et al.* (2022) A systematic review evaluating the use of ultrasound in the identification of osteochondrosis in horses. *The Veterinary Journal* vol. 282, p. 105825. [<https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2022.105825>]
- HOFFMANN, E. de, STROOBANT, V. (2007) Principles. In *Mass Spectrometry: Principles and Applications*. 3^{ème} éd., Chichester, John Wiley & Sons, p. 2-5.
- JACQUET, S., ROBERT, C., VALETTE, J.-P., *et al.* (2013) Evolution of radiological findings detected in the limbs of 321 young horses between the ages of 6 and 18 months. *The Veterinary Journal* vol. 197, n° 1, p. 58-64. [<https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2013.03.042>]
- JEFFCOTT, L.B. (1996) Osteochondrosis — An international problem for the horse industry. *Journal of Equine Veterinary Science* vol. 16, n° 1, p. 32-37. [[https://doi.org/10.1016/S0737-0806\(96\)80063-3](https://doi.org/10.1016/S0737-0806(96)80063-3)]
- JEFFCOTT, L.B. (1991) Osteochondrosis in the horse--searching for the key to pathogenesis. *Equine Veterinary Journal* vol. 23, n° 5, p. 331-338. [<https://doi.org/10.1111/j.2042-3306.1991.tb03733.x>]
- JEFFCOTT, L.B., HENSON, F.M.D. (1998) Studies on growth cartilage in the horse and their application to aetiopathogenesis of dyschondroplasia (osteochondrosis). *The Veterinary Journal* vol. 156, n° 3, p. 177-192. [[https://doi.org/10.1016/S1090-0233\(98\)80121-4](https://doi.org/10.1016/S1090-0233(98)80121-4)]
- JENSEN, T., KRISTENSEN, H., TOFT, N. (2012) Quantifying the impact of lameness on welfare and profitability of finisher pigs using expert opinions. *Livestock Science* vol. 149, p. 209-214. [<https://doi.org/10.1016/j.livsci.2012.07.013>]
- JÖNSSON, L., DALIN, G., EGENVALL, A., *et al.* (2011) Equine hospital data as source for study of prevalence and heritability of osteochondrosis and palmar/plantar osseous fragments of Swedish Warmblood horses. *Equine Veterinary Journal* vol. 43, p. 695-700. [<https://doi.org/10.1111/j.2042-3306.2010.00354.x>]
- JØRGENSEN, B., ANDERSEN, S. (2000) Genetic parameters for osteochondrosis in Danish Landrace and Yorkshire boars and correlations with leg weakness and production traits. *Animal Science* vol. 71, n° 3, p. 427-434. [<https://doi.org/10.1017/S1357729800055442>]
- JØRGENSEN, B., ARNBJERG, J., AASLYNG, M. (1995) Pathological and Radiological Investigations on Osteochondrosis in Pigs, Associated with Leg Weakness. *Journal of Veterinary Medicine Series A* vol. 42, n° 1-10, p. 489-504. [<https://doi.org/10.1111/j.1439-0442.1995.tb00404.x>]
- KINSLEY, M.A., SEMEVOLOS, S.A., DUESTERDIECK-ZELLMER, K.F. (2015) Wnt/ β -catenin signaling of cartilage canal and osteochondral junction chondrocytes and full thickness cartilage in early equine osteochondrosis. *Journal of Orthopaedic Research* vol. 33, n° 10, p. 1433-1438. [<https://doi.org/10.1002/jor.22846>]
- KOMM, K. (2010) Fine mapping of quantitative trait loci (QTL) for osteochondrosis in Hanoverian warmblood horses. Thèse de médecine vétérinaire, University of Veterinary Medicine, Hannover..
- KRALIK, P., RICCHI, M. (2017) A Basic Guide to Real Time PCR in Microbial Diagnostics: Definitions, Parameters, and Everything. *Frontiers in Microbiology* vol. 8, n°108. [<https://doi.org/10.3389/fmicb.2017.00108>]
- LAENOI, W., UDDIN, M.J., CINAR, M.U., *et al.* (2011) Quantitative trait loci analysis for leg weakness-related traits

- in a Duroc × Pietrain crossbred population. *Genetics Selection Evolution* vol. 43, n° 1, p. 13. [<https://doi.org/10.1186/1297-9686-43-13>]
- LAMPE, V. (2010) Fine mapping of quantitative trait loci (QTL) for osteochondrosis in Hanoverian warmblood horses. Thèse de médecine vétérinaire, University of Veterinary Medicine, Hannover.
- LAMPE, V., DIERKS, C., DISTL, O. (2009a) Refinement of a quantitative trait locus on equine chromosome 5 responsible for fetlock osteochondrosis in Hanoverian warmblood horses. *Animal Genetics* vol. 40, n° 4, p. 553-555. [<https://doi.org/10.1111/j.1365-2052.2009.01865.x>]
- LAMPE, V., DIERKS, C., DISTL, O. (2009b) Refinement of a quantitative gene locus on equine chromosome 16 responsible for osteochondrosis in Hanoverian warmblood horses. *Animal* vol. 3, n° 9, p. 1224-1231. [<https://doi.org/10.1017/S1751731109004765>]
- LAMPE, V., DIERKS, C., KOMM, K., *et al.* (2009c) Identification of a new quantitative trait locus on equine chromosome 18 responsible for osteochondrosis in Hanoverian warmblood horses. *Journal of Animal Science* vol. 87, n° 11, p. 3477-3481. [<https://doi.org/10.2527/jas.2009-1946>]
- LAVERTY, S., GIRARD, C. (2013) Pathogenesis of epiphyseal osteochondrosis. *The Veterinary Journal* vol. 197, n° 1, p. 3-12. [<https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2013.03.035>]
- LAVERTY, S., IONESCU, M., MARCOUX, M., *et al.* (2000) Alterations in cartilage type-II procollagen and aggrecan contents in synovial fluid in equine osteochondrosis. *Journal of Orthopaedic Research* vol. 18, n° 3, p. 399-405. [<https://doi.org/10.1002/jor.1100180311>]
- LAVERTY, S., O'KOUNEFF, S., IONESCU, M., *et al.* (2002) Excessive degradation of type II collagen in articular cartilage in equine osteochondrosis. *Journal of Orthopaedic Research* vol. 20, n° 6, p. 1282-1289. [[https://doi.org/10.1016/S0736-0266\(02\)00053-0](https://doi.org/10.1016/S0736-0266(02)00053-0)]
- LECOCQ, M., GIRARD, C.A., FOGARTY, U., *et al.* (2008) Cartilage matrix changes in the developing epiphysis: early events on the pathway to equine osteochondrosis? *Equine Veterinary Journal* vol. 40, n° 5, p. 442-454. [<https://doi.org/10.2746/042516408X297453>]
- LEE, G., ARCHIBALD, A., GARTH, G., *et al.* (2003) Detection of quantitative trait loci for locomotion and osteochondrosis-related traits in Large White X Meishan pigs. *Animal Science* vol. 76, p.155-165. [<https://doi.org/10.1017/S1357729800053418>]
- LEPEULE, J., BAREILLE, N., ROBERT, C., *et al.* (2009) Association of growth, feeding practices and exercise conditions with the prevalence of Developmental Orthopaedic Disease in limbs of French foals at weaning. *Preventive Veterinary Medicine* vol. 89, p.167-177. [<https://doi.org/10.1016/j.prevetmed.2009.02.018>]
- LEWCZUK, D., BEREZNOWSKI, A., HECOLD, M., *et al.* (2018) Differences between horse selection based on two forms of osteochondrosis in fetlock. *Journal of Applied Genetics* vol. 59, n° 2, p. 225-230. [<https://doi.org/10.1007/s13353-018-0437-6>]
- LOUGH, W.J., WAINER, I.W. (1995) Introduction. *High Performance Liquid Chromatography: Fundamental Principles and Practice*. London, Blackie Academic & Professional, p1-15.
- LOVATT, D., EBERWINE, J. (2013) Northern Blotting. In Maloy, S., Hughes, K. (Éd.), *Brenner's Encyclopedia of Genetics* 2nd Edition. San Diego, Academic Press, p. 105-107. [<https://doi.org/10.1016/B978-0-12-374984-0.01065-2>]
- LUTHER, H., SCHWÖRER, D., HOFER, A. (2007) Heritabilities of osteochondral lesions and genetic correlations with production and exterior traits in station-tested pigs. *Animal* vol. 1, p. 1105-11. [<https://doi.org/10.1017/S1751731107000493>]
- LYKKJEN, S., DOLVIK, N., MCCUE, M., *et al.* (2010) Genome-wide association analysis of osteochondrosis of the

- tibiotalar joint in Norwegian Standardbred Trotters. *Animal Genetics* vol. 41 Suppl 2, p. 111-20. [https://doi.org/10.1111/j.1365-2052.2010.02117.x]
- LYKKJEN, S., RØED, K., DOLVIK, N. (2011) Osteochondrosis and osteochondral fragments in Standardbred trotters: Prevalence and relationships. *Equine Veterinary Journal* vol. 44, p. 332-8. [https://doi.org/10.1111/j.2042-3306.2011.00434.x]
- MACHADO, T.S.L., CORREIA DA SILVA, L.C.L., BACCARIN, R.Y.A., *et al.* (2012) Synovial fluid chondroitin sulphate indicates abnormal joint metabolism in asymptomatic osteochondritic horses. *Equine Veterinary Journal* vol. 44, n° 4, p. 404-411. [https://doi.org/10.1111/j.2042-3306.2011.00539.x]
- MAGAKI, S., HOJAT, S.A., WEI, B., *et al.* (2019) An Introduction to the Performance of Immunohistochemistry. *Methods in Molecular Biology* vol. 1897, p. 289-298. [https://doi.org/10.1007/978-1-4939-8935-5_25]
- MAHMOOD, T., YANG, P.-C. (2012) Western Blot: Technique, Theory, and Trouble Shooting. *North American Journal of Medical Sciences* vol. 4, n° 9, p. 429-434. [https://doi.org/10.4103/1947-2714.100998]
- MARCHANT, E.A., SEMEVOLOS, S.A. (2022) Differential Protein Expression of the Marginal Transitional Zone in Foals with Osteochondrosis. *Journal of Equine Veterinary Science* vol. 116, p. 104055. [https://doi.org/10.1016/j.jevs.2022.104055]
- MARTEL, G., CROWLEY, D., OLIVE, J., *et al.* (2018) Ultrasonographic screening for subclinical osteochondrosis of the femoral trochlea in foals (28–166 days old): a prospective farm study. *Equine Veterinary Journal* vol. 50, n° 3, p. 312-320. [https://doi.org/10.1111/evj.12772]
- MCCOY, A., BEESON, S., SPLAN, R., *et al.* (2016) Identification and validation of risk loci for osteochondrosis in standardbreds. *BMC Genomics* vol. 17, p. 41. [https://doi.org/10.1186/s12864-016-2385-z]
- MCCOY, A.M., NORTON, E.M., KEMPER, A.M., *et al.* (2019) SNP-based heritability and genetic architecture of tarsal osteochondrosis in North American Standardbred horses. *Animal Genetics* vol. 50, n° 1, p. 78-81. [https://doi.org/10.1111/age.12738]
- MCCOY, A.M., TOTH, F., DOLVIK, N.I., *et al.* (2013) Articular osteochondrosis: a comparison of naturally-occurring human and animal disease. *Osteoarthritis and Cartilage* vol. 21, n° 11, p. 1638-1647. [https://doi.org/10.1016/j.joca.2013.08.011]
- MENDOZA, L., LEJEUNE, J.-P., CAUDRON, I., *et al.* (2016) Impact of feeding and housing on the development of osteochondrosis in foals—A longitudinal study. *Preventive Veterinary Medicine* vol. 127, p. 10-14. [https://doi.org/10.1016/j.prevetmed.2016.03.003]
- MENDOZA, L., PIQUEMAL, D., LEJEUNE, J.P., *et al.* (2015) Age-dependent expression of osteochondrosis-related genes in equine leukocytes. *Veterinary Record Open* vol. 2, n° 1, p. e000058. [https://doi.org/10.1136/vetreco-2014-000058]
- METZGER, J., DISTL, O. (2020) Genetics of Equine Orthopedic Disease. *The Veterinary Clinics of North America. Equine Practice* vol. 36, n° 2, p. 289-301. [https://doi.org/10.1016/j.cveq.2020.03.008]
- MIRAMS, M., AYODELE, B.A., TATARCZUCH, L., *et al.* (2016) Identification of novel osteochondrosis—Associated genes. *Journal of Orthopaedic Research* vol. 34, n° 3, p. 404-411. [https://doi.org/10.1002/jor.23033]
- MIRAMS, M., TATARCZUCH, L., AHMED, Y.A., *et al.* (2009) Altered gene expression in early osteochondrosis lesions. *Journal of Orthopaedic Research* vol. 27, n° 4, p. 452-457. [https://doi.org/10.1002/jor.20761]
- NACCACHE, F., METZGER, J., DISTL, O. (2018) Genetic risk factors for osteochondrosis in various horse breeds. *Equine Veterinary Journal* vol. 50. [https://doi.org/10.1111/evj.12824]

- NAKANO, T., BRENNAN, J.J., AHERNE, F.X. (1987) Leg weakness and osteochondrosis in swine a review. *Canadian Journal of Animal Science* vol. 67, n° 4, p. 883-901. [<https://doi.org/10.4141/cjas87-094>]
- NESVIZHSKII, A.I., AEBERSOLD, R. (2005) Interpretation of Shotgun Proteomic Data. *Molecular & Cellular Proteomics* vol. 4, n° 10, p. 1419-1440. [<https://doi.org/10.1074/mcp.R500012-MCP200>]
- OLSTAD, K., CNUUDE, V., MASSCHAELE, B., *et al.* (2008) Micro-computed tomography of early lesions of osteochondrosis in the tarsus of foals. *Bone* vol. 43, n° 3, p. 574-583. [<https://doi.org/10.1016/j.bone.2008.04.024>]
- OLSTAD, K., EKMAN, S., CARLSON, C. (2015) An Update on the Pathogenesis of Osteochondrosis. *Veterinary Pathology* vol. 52. [<https://doi.org/10.1177/0300985815588778>]
- OLSTAD, K., HENDRICKSON, E.H.S., CARLSON, C.S., *et al.* (2013) Transection of vessels in epiphyseal cartilage canals leads to osteochondrosis and osteochondrosis dissecans in the femoro-patellar joint of foals; a potential model of juvenile osteochondritis dissecans. *Osteoarthritis and Cartilage* vol. 21, n° 5, p. 730-738. [<https://doi.org/10.1016/j.joca.2013.02.005>]
- OLSTAD, K., ØSTEVIK, L., CARLSON, C.S., *et al.* (2015) Osteochondrosis Can Lead to Formation of Pseudocysts and True Cysts in the Subchondral Bone of Horses. *Veterinary Pathology* vol. 52, n° 5, p. 862-872. [<https://doi.org/10.1177/0300985814559399>]
- OLSTAD, K., YTREHUS, B., EKMAN, S., *et al.* (2011) Early lesions of articular osteochondrosis in the distal femur of foals. *Veterinary Pathology* vol. 48, n° 6, p. 1165-1175. [<https://doi.org/10.1177/0300985811398250>]
- PARKINSON, J., BLAXTER, M. (2009) Expressed sequence tags: an overview. *Methods in Molecular Biology* vol. 533, p. 1-12. [https://doi.org/10.1007/978-1-60327-136-3_1]
- PEAT, F.J., KAWCAK, C.E. (2015) Musculoskeletal Pathology. *The Veterinary Clinics of North America. Equine Practice* vol. 31, n° 2, p. 407-424. [<https://doi.org/10.1016/j.cveq.2015.04.003>]
- PEREIRA, V., GUSMÃO, L. (2013) X-Chromosome Markers. In Siegel, J.A., Saukko, P.J., Houck, M.M. (Éd.), *Encyclopedia of Forensic Sciences* 2nd Edition. London, Academic Press, p. 257-263. [<https://doi.org/10.1016/B978-0-12-382165-2.00047-7>]
- PETERSEN, J., COLEMAN, S. (2020) Next-Generation Sequencing in Equine Genomics. *Veterinary Clinics of North America: Equine Practice* vol. 36, p. 195-209. [<https://doi.org/10.1016/j.cveq.2020.03.002>]
- PHILIPSSON, J., SANDGREN, B., DALIN, G., *et al.* (2010) Osteochondrosis in the tarsocrural joint and osteochondral fragments in the fetlock joints in Standardbred Trotters. II. Heritability. *Equine Veterinary Journal* vol. 25, p. 38-41. [<https://doi.org/10.1111/j.2042-3306.1993.tb04852.x>]
- POINTILLART, A., GUEGUEN, L. (1978) Ostéochondrose et faiblesse des pattes chez le porc. *Annales de biologie animale, biochimie, biophysique* vol. 18, n° 1, p. 201-210.
- QUINN, A., CALDERON DIAZ, J., BOYLE, L. (2013) Lameness in Pigs. In *Moorepark Research Dissemination Day*. Fermoy, 26 Juillet.
- RAMOS, S., PINTO, A., CRESPO, J., *et al.* (2022) Osteochondrosis (Osteochondritis Dissecans) in Lusitano Horses: Prevalence and Characteristics. *Journal of Equine Veterinary Science* vol. 117, p. 104063. [<https://doi.org/10.1016/j.jevs.2022.104063>]
- RANGKASENEE, N., MURÀNI, E., BRUNNER, R., *et al.* (2013) Genome-Wide Association Identifies TBX5 as Candidate Gene for Osteochondrosis Providing a Functional Link to Cartilage Perfusion as Initial Factor. *Frontiers in Genetics* vol. 4, n°78. [<https://doi.org/10.3389/fgene.2013.00078>]
- RAUDSEPP, T., FINNO, C.J., BELLONE, R.R., *et al.* (2019) Ten years of the horse reference genome: insights into

- equine biology, domestication and population dynamics in the post-genome era. *Animal Genetics* vol. 50, n° 6, p. 569-597. [<https://doi.org/10.1111/age.12857>]
- RICARD, A., PERROCHEAU, M., COUROUCÉ, A., *et al.* (2013) Genetic parameters of juvenile osteochondral conditions (JOCC) in French Trotters. *The Veterinary Journal* vol. 197. [<https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2013.03.045>]
- RIDDICK, T.L., DUESTERDIECK-ZELLMER, K., SEMEVOLOS, S.A. (2012) Gene and protein expression of cartilage canal and osteochondral junction chondrocytes and full-thickness cartilage in early equine osteochondrosis. *The Veterinary Journal* vol. 194, n° 3, p. 319-325. [<https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2012.04.023>]
- ROBERT, C., VALETTE, J.-P., JACQUET, S., *et al.* (2013) Influence of juvenile osteochondral conditions on racing performance in Thoroughbreds born in Normandy. *The Veterinary Journal* vol. 197. [<https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2013.03.046>]
- ROBLES, M., NOUVEAU, E., GAUTIER, C., *et al.* (2018) Maternal obesity increases insulin resistance, low-grade inflammation and osteochondrosis lesions in foals and yearlings until 18 months of age. *PLoS One* vol. 13, n° 1, p. e0190309. [<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0190309>]
- ROUGHLEY, P.J., MORT, J.S. (2014) The role of aggrecan in normal and osteoarthritic cartilage. *Journal of Experimental Orthopaedics* vol. 1, p. 8. [<https://doi.org/10.1186/s40634-014-0008-7>]
- RUSSELL, J., MATIKA, O., RUSSELL, T., *et al.* (2016) Heritability and prevalence of selected osteochondrosis lesions in yearling Thoroughbred horses. *Equine Veterinary Journal* vol. 49. [<https://doi.org/10.1111/evj.12613>]
- SAVAGE, C.J., MCCARTHY, R.N., JEFFCOTT, L.B. (1993) Effects of dietary phosphorus and calcium on induction of dyschondroplasia in foals. *Equine Veterinary Journal* vol. 25, n° S16, p. 80-83. [<https://doi.org/10.1111/j.2042-3306.1993.tb04859.x>]
- SEMEVOLOS, S.A. (2017) Osteochondritis Dissecans Development. *Veterinary Clinics of North America: Equine Practice*, vol. 33, n° 2, p. 367-378. [<https://doi.org/10.1016/j.cveq.2017.03.009>]
- SEMEVOLOS, S.A., BROWER-TOLAND, B.D., BENT, S.J., *et al.* (2002) Parathyroid hormone-related peptide and Indian hedgehog expression patterns in naturally acquired equine osteochondrosis. *Journal of Orthopaedic Research* vol. 20, n° 6, p. 1290-1297. [[https://doi.org/10.1016/S0736-0266\(02\)00055-4](https://doi.org/10.1016/S0736-0266(02)00055-4)]
- SEMEVOLOS, S.A., DUESTERDIECK-ZELLMER, K.F., LARSON, M., *et al.* (2018) Expression of pro-apoptotic markers is increased along the osteochondral junction in naturally occurring osteochondrosis. *Bone Reports* vol. 9, p. 19-26. [<https://doi.org/10.1016/j.bonr.2018.06.003>]
- SEMEVOLOS, S.A., NIXON, A.J., BROWER-TOLAND, B.D. (2001) Changes in molecular expression of aggrecan and collagen types I, II, and X, insulin-like growth factor-I, and transforming growth factor- β 1 in articular cartilage obtained from horses with naturally acquired osteochondrosis. *American Journal of Veterinary Research* vol. 62, n° 7, p. 1088-1094. [<https://doi.org/10.2460/ajvr.2001.62.1088>]
- SEMEVOLOS, S.A., STRASSHEIM, M.L., HAUPT, J.L., *et al.* (2005) Expression patterns of hedgehog signaling peptides in naturally acquired equine osteochondrosis. *Journal of Orthopaedic Research* vol. 23, n° 5, p. 1152-1159. [<https://doi.org/10.1016/j.orthres.2005.01.024>]
- SERTEYN, D., PIQUEMAL, D., MENDOZA GARCÍA, L., *et al.* (2014) Osteochondrosis-Related Gene Expression in Equine Leukocytes Differs among Affected Joints in Foals. *Journal of Biomarkers and Diagnosis* vol. 5. [<https://doi.org/10.4172/2155-9929.1000189>]
- SERTEYN, D., PIQUEMAL, D., VANDERHEYDEN, L., *et al.* (2010) Gene expression profiling from leukocytes of horses affected by osteochondrosis. *Journal of Orthopaedic Research* vol. 28, n° 7, p. 965-970. [<https://doi.org/10.1002/jor.21089>]

- SHINGLETON, W.D., MACKIE, E.J., CAWSTON, T.E., *et al.* (1997) Cartilage canals in equine articular/epiphyseal growth cartilage and a possible association with dyschondroplasia. *Equine Veterinary Journal* vol. 29, n° 5, p. 360-364. [<https://doi.org/10.1111/j.2042-3306.1997.tb03139.x>]
- STORSKRUBB, A., SEVÓN-AIMONEN, M.-L., UIMARI, P. (2010) Genetic parameters for bone strength, osteochondrosis and meat percentage in Finnish Landrace and Yorkshire pigs. *Animal* vol. 4, n° 8, p. 1319-1324. [<https://doi.org/10.1017/S1751731110000418>]
- TEARE, M.D., BARRETT, J.H. (2011) Genetic linkage studies. *The Lancet* 366, p1036-1044. [[https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(05\)67382-5](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(05)67382-5)]
- TEYSSÈDRE, S., DUPUIS, M., GUÉRIN, G., *et al.* (2011) Genome-wide association studies for osteochondrosis in French Trotter horses. *Journal of Animal Science* vol. 90, p. 45-53. [<https://doi.org/10.2527/jas.2011-4031>]
- THORP, B.H., EKMAN, S., JAKOWLEW, S.B., *et al.* (1995) Porcine osteochondrosis: deficiencies in transforming growth factor-beta and insulin-like growth factor-I. *Calcified Tissue International* vol. 56, n° 5, p. 376-381. [<https://doi.org/10.1007/BF00301606>]
- UFFELMANN, E., HUANG, Q.Q., MUNUNG, N.S., *et al.* (2021) Genome-wide association studies. *Nature Reviews Methods Primers* vol. 1, n° 1, p. 1-21. [<https://doi.org/10.1038/s43586-021-00056-9>]
- VALENTINO, L.W., LILLICH, J.D., GAUGHAN, E.M., *et al.* (1999) Radiographic Prevalence of Osteochondrosis in Yearling Feral Horses. *Veterinary and Comparative Orthopaedics and Traumatology* vol. 12, p. 151-155. [<https://doi.org/10.1055/s-0038-1632481>]
- VAN CAUTER, R., SERTEYN, D., LEJEUNE, J.-P., *et al.* (2023) Evaluation of the appearance of osteochondrosis lesions by two radiographic examinations in sport horses aged from 12 to 36 months. *PLoS One* vol. 18, n° 5, p. e0286213. [<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0286213>]
- VAN DE LEST, C.H.A., BRAMA, P. a. J., VAN EL, B., *et al.* (2004) Extracellular matrix changes in early osteochondrotic defects in foals: a key role for collagen? *Biochimica Et Biophysica Acta* vol. 1690, n° 1, p. 54-62. [<https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2004.05.002>]
- VAN DER KOLK, J.H., PACHOLEWSKA, A., GERBER, V. (2015) The role of microRNAs in equine medicine: a review. *Veterinary Quarterly* vol. 35, n° 2, p. 88-96. [<https://doi.org/10.1080/01652176.2015.1021186>]
- VAN DER WAL, P.G., HEMMINGA, H., GOEDEGEBUURE, S.A., *et al.* (1986) The effect of replacement of 0.30% sodium chloride by 0.43% sodium bicarbonate in rations of fattening pigs on leg weakness, osteochondrosis and growth. *The Veterinary Quarterly* vol. 8, n° 2, p. 136-144. [<https://doi.org/10.1080/01652176.1986.9694032>]
- VAN GREVENHOF, E.M., DUCRO, B.J., VAN WEEREN, P.R., *et al.* (2009) Prevalence of various radiographic manifestations of osteochondrosis and their correlations between and within joints in Dutch Warmblood horses. *Equine Veterinary Journal* vol. 41, n° 1, p. 11-16. [<https://doi.org/10.2746/042516408X334794>]
- VANDER HEYDEN, L., LEJEUNE, J.-P., CAUDRON, I., *et al.* (2013) Association of breeding conditions with prevalence of osteochondrosis in foals. *Veterinary Record* vol. 172, n° 3, p. 68-68. [<https://doi.org/10.1136/vr.101034>]
- VAN GREVENHOF, E.M., OTT, S., HAZELEGER, W., *et al.* (2011) The effects of housing system and feeding level on the joint-specific prevalence of osteochondrosis in fattening pigs. *Livestock Science* vol. 135, n° 1, p. 53-61. [<https://doi.org/10.1016/j.livsci.2010.06.010>]
- VAN SON, M., ANDERSEN-RANBERG, I., LOPES, M., *et al.* (2018) Genome-wide association study and fine mapping of a QTL on SSC13 for Osteochondrosis in Duroc pigs. In World Congress on Genetics Applied to Livestock Production. Auckland, 11-16 Février.
- VAN WEEREN, P. (2018) Fifty years of osteochondrosis. *Equine Veterinary Journal* vol. 50.

[<https://doi.org/10.1111/evj.12821>]

VAN WEEREN, P.R. (2006) Etiology, Diagnosis, and Treatment of OC(D). *Clinical Techniques in Equine Practice* vol. 5, n° 4, p. 248-258. [<https://doi.org/10.1053/j.ctep.2006.08.002>]

VAN WEEREN, P.R., JEFFCOTT, L.B. (2013) Problems and pointers in osteochondrosis: Twenty years on. *The Veterinary Journal* vol. 197, n° 1, p. 96-102. [<https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2013.03.048>]

VAN WEEREN, P.R., KNAAP, J., FIRTH, E.C. (2003) Influence of liver copper status of mare and newborn foal on the development of osteochondrotic lesions. *Equine Veterinary Journal* vol. 35, n° 1, p. 67-71. [<https://doi.org/10.2746/042516403775467469>]

VAN WEEREN, P.R., VAN OLDRUITENBORGH-OOSTERBAAN, M.M.S., BARNEVELD, A. (1999) The influence of birth weight, rate of weight gain and final achieved height and sex on the development of osteochondrotic lesions in a population of genetically predisposed Warmblood foals. *Equine Veterinary Journal* vol. 31, n° S31, p. 26-30. [<https://doi.org/10.1111/j.2042-3306.1999.tb05310.x>]

VERWILGHEN, D., BUSONI, V., GANGL, M., *et al.* (2009) Relationship between biochemical markers and radiographic scores in the evaluation of the osteoarticular status of Warmblood stallions. *Research in Veterinary Science* vol. 87, n° 2, p. 319-328. [<https://doi.org/10.1016/j.rvsc.2009.02.002>]

VERWILGHEN, D., JANSSENS, S., BUSONI, V., *et al.* (2012) Do developmental orthopaedic disorders influence future jumping performances in Warmblood stallions? *Equine Veterinary Journal* vol. 45. [<https://doi.org/10.1111/evj.12027>]

VERWILGHEN, D.R., MARTENS, A., BUSSCHERS, E., *et al.* (2011) Coll2-1, Coll2-1NO2 and myeloperoxidase concentrations in the synovial fluid of equine tarsocrural joints affected with osteochondrosis. *Veterinary Research Communications* vol. 35, n° 7, p. 401-408. [<https://doi.org/10.1007/s11259-011-9487-5>]

WADE, C., GIULOTTO, E., SIGURDSSON, S., *et al.* (2009) Genome Sequence, Comparative Analysis, and Population Genetics of the Domestic Horse. *Science* vol. 326, p. 865-867. [<https://doi.org/10.1126/science.1178158>]

WARDALE, R.J., DUANCE, V.C. (1994) Characterisation of articular and growth plate cartilage collagens in porcine osteochondrosis. *Journal of Cell Science* vol. 107 (Pt 1), p. 47-59. [<https://doi.org/10.1242/jcs.107.1.47>]

WITWTER, C. (2006) Mapping quantitative trait loci (QTL) and comparative analysis of positional candidate genes for osteochondrosis in South German Coldblood horses. Thèse de médecine vétérinaire. Hannover, Hannover University of Veterinary Medicine.

WITWTER, C., DIERKS, C., HAMANN, H., *et al.* (2008) Associations between candidate gene markers at a quantitative trait locus on equine chromosome 4 responsible for osteochondrosis dissecans in fetlock joints of South German Coldblood horses. *The Journal of Heredity* vol. 99, n° 2, p. 125-129. [<https://doi.org/10.1093/jhered/esm106>]

WITWTER, C., HAMANN, H., DISTL, O. (2009) The candidate gene XIRP2 at a quantitative gene locus on equine chromosome 18 associated with osteochondrosis in fetlock and hock joints of South German Coldblood horses. *The Journal of Heredity* vol. 100, n° 4, p. 481-486. [<https://doi.org/10.1093/jhered/esp006>]

WITWTER, C., HAMANN, H., ROSENBERGER, E., *et al.* (2007) Genetic parameters for the prevalence of osteochondrosis in the limb joints of South German Coldblood horses. *Journal of Animal Breeding and Genetics* vol. 124, n° 5, p. 302-307. [<https://doi.org/10.1111/j.1439-0388.2007.00670.x>]

WITWTER, C., LÖHRING, K., DRÖGEMÜLLER, C., *et al.* (2007) Mapping quantitative trait loci for osteochondrosis in fetlock and hock joints and palmar/plantar osseus fragments in fetlock joints of South German Coldblood horses. *Animal Genetics* vol. 38, p. 350-7. [<https://doi.org/10.1111/j.1365-2052.2007.01610.x>]

WORMSTRAND, B., ØSTEVIK, L., EKMAN, S., *et al.* (2018) Septic Arthritis/Osteomyelitis May Lead to

- Osteochondrosis-Like Lesions in Foals. *Veterinary Pathology* vol. 55, n° 5, p. 693-702. [<https://doi.org/10.1177/0300985818777786>]
- WRIGHT, I., MINSHALL, G. (2005) Diagnosis and treatment of equine osteochondrosis. *In Practice* vol. 27, n° 6, p. 302-309. [<https://doi.org/10.1136/inpract.27.6.302>]
- YASUHARA, R., YUASA, T., WILLIAMS, J.A., *et al.* (2010) Wnt/beta-catenin and retinoic acid receptor signaling pathways interact to regulate chondrocyte function and matrix turnover. *The Journal of Biological Chemistry* vol. 285, n° 1, p. 317-327. [<https://doi.org/10.1074/jbc.M109.053926>]
- YAZDI, H., LUNDEHEIM, N., RYDHMER, L., *et al.* (2000) Survival of Swedish Landrace and Yorkshire sows in relation to osteochondrosis: A genetic study. *Animal Science* vol. 71, p. 1-9. [<https://doi.org/10.1017/S1357729800054849>]
- YTREHUS, B., CARLSON, C.S., EKMAN, S. (2007) Etiology and pathogenesis of osteochondrosis. *Veterinary Pathology* vol. 44, n° 4, p. 429-448. [<https://doi.org/10.1354/vp.44-4-429>]
- YTREHUS, B., EKMAN, S., CARLSON, C.S., *et al.* (2004a) Focal changes in blood supply during normal epiphyseal growth are central in the pathogenesis of osteochondrosis in pigs. *Bone* vol. 35, n° 6, p. 1294-1306. [<https://doi.org/10.1016/j.bone.2004.08.016>]
- YTREHUS, B., GRINDFLEK, E., TEIGE, J., *et al.* (2004b) The Effect of Parentage on the Prevalence, Severity and Location of Lesions of Osteochondrosis in Swine. *Journal of Veterinary Medicine. A, Physiology, pathology, clinical medicine* vol. 51, p. 188-95. [<https://doi.org/10.1111/j.1439-0442.2004.00621.x>]
- ZHANG, B., GUO, Y.K., LI, S., *et al.* (2012) Genotype and haplotype analysis of the AZGP1 gene in cattle. *Molecular Biology Reports* vol. 39, n° 12, p. 10475-10479. [<https://doi.org/10.1007/s11033-012-1928-x>]
- ZIMMERMANN, E., DISTL, O. (2023) SNP-Based Heritability of Osteochondrosis Dissecans in Hanoverian Warmblood Horses. *Animals* vol. 13, n° 9, p. 1462. [<https://doi.org/10.3390/ani13091462>]

Annexe 1 : Synthèse des différents gènes candidats à l'ostéochondrose chez le cheval et le porc mis en avant par des analyses d'association et de liaison

Gène candidat	Nom	Fonction	Chromosomes et positions des QTLs/SNPs impliqués	Étude
ACVR1	Activin A Receptor, type I	Facteurs de croissance et de différenciation cellulaire	ECA18 : 38,51 - 38,55 Mb	Wittwer (2006)
AOAH	Acyloxyacyl Hydrolase	Lipase, rôle dans l'ostéochondrose à définir	ECA4 : 70,0 - 73,3 cM	Wittwer <i>et al.</i> (2008)
CART1	Cartilage homoprotein 1	Rôle dans l'ostéochondrose à définir	SSC5 : 51 cM	Andersson-Eklund <i>et al.</i> (2000)
COL24A1	Collagen Type XXIV Alpha 1 Chain	Chaîne alpha 1 du collagène de type XXIV	ECA5 : 78,1 Mb	Lampe <i>et al.</i> (2009a)
EXTL1	Exostoses-like 1	Intervient dans le développement d'exostoses chez l'homme	ECA2 : 29,41 – 29,43 Mb	Komm (2010)
FCN3	Ficolin3	Intervient dans la voie de la lectine	ECA 2 : 28,41 – 28,42 Mb	Komm (2010)
GALNT13	Polypeptide N-Acetylgalactosaminyltransferase 3	Rôle dans l'ostéochondrose à définir	ECA18 : 31,0 – 56,1 cM	Wittwer (2006)

Gène candidat	Nom	Fonction	Chromosomes et positions des QTLs/SNPs impliqués	Étude
HECW1	HECT, C2 and WW domain containing E3 ubiquitin protein ligase 1	Phosphoprotéine cytoplasmique régulant la prolifération cellulaire	ECA 4 : 4,92 - 39,76 Mb	Komm (2010)
HYAL1, HYAL2 et HYAL3	Hyaluronidase 1, 2 et 3	Dégradent l'acide hyaluronique	ECA16 : 17,60 - 45,18 Mb	Lampe <i>et al.</i> (2009b)
MECR	Mitochondrial trans-2-Enoyl-CoA Reductase	Rôle dans l'ostéochondrose à définir	ECA2 : 27,01- 27,04 Mb	Komm (2010)
NCDN	Neurochondrine	Régule la phosphorylation d'une protéine-kinase des chondrocytes	ECA2 : 21,73- 21,74 Mb	Dierks <i>et al.</i> (2010)
PTH1R	Parathyroid hormone receptor 1	Récepteur de la parathormone	SSC13 : 64 cM	Andersson-Eklund <i>et al.</i> (2000)
PTH2R	Parathyroid Hormone 2 Receptor	Métabolisme du calcium	ECA 18 : 82,28 Mb	Lampe <i>et al.</i> (2009c)
POU1F1 ou P1T1	Pituitary Specific transcription factor 1	Facteur de transcription d'hormones de croissance	SSC13 : 64 cM	Andersson-Eklund <i>et al.</i> (2000)
SNIP1	Smad nuclear interacting protein 1	Rôle dans la prolifération cellulaire chez l'homme	ECA2 : 20,07 – 20,08 Mb	Komm (2010)
XIRP2 ou CMYA3	Xin Actin Binding Repeat Containing 2	Rôle dans l'ostéochondrose à définir	ECA18 : 46,8 Mb	Lampe <i>et al.</i> (2009b) Wittwer (2006)

Annexe 2 : Synthèse des différents gènes candidats à l'ostéochondrose identifiés par comparaison des génomes humain, équin et porcin

Gène candidat	Nom	Fonction	Chromosomes et positions des QTLs/SNPs impliqués	Étude
CART1	Cartilage homoprotéin 1	Rôle dans l'ostéochondrose à définir	SSC5 : 51 cM	Andersson-Eklund et al. (2000)
FGF	Fibroblast Growth Factor	Facteur de croissance fibroblastique	SSC16 : 52 cM	Wittwer et al. (2007a)
GHR	Growth Hormone Receptor	Récepteur de l'hormone de croissance	SSC 16 : 52 cM	Wittwer et al. (2007a)
LAMB1	Laminin 1	Glycoprotéine de la matrice extracellulaire	ECA4 : 7,70 - 24,30 cM	Dierks et al. (2007)
MATN1	Matrilin 1	Protéine de la matrice cartilagineuse	ECA2 : 22,00 - 43,41 cM	Dierks et al. (2007)
POU1F1 ou P1T1	Pituitary Specific transcription factor 1	Facteur de transcription d'hormones de croissance	SSC13 : 64 cM	Andersson-Eklund et al. (2000)
PTH1R	Parathyroid hormone receptor 1	Récepteur de la parathormone	SSC13 : 64 cM	Andersson-Eklund et al. (2000)
SLC35D1	Solute carrier family 35	Transporteur essentiel à la synthèse de chondroïtine sulfate	ECA5 : 75,30 cM	Dierks et al. (2007)

Annexe 3 : Synthèse des différents gènes candidats à l'ostéochondrose identifiés à la suite de GWAS

Gène candidat	Nom	Fonction	Chromosomes et positions des QTLs/SNPs impliqués	Étude
ACVR1	activin A receptor, type I	Facteurs de croissance et de différenciation cellulaire	ECA18 : 38,51 - 38,55 Mb	Lampe (2010)
ACVR1C	activin A receptor, type IC	Facteurs de croissance et de différenciation cellulaire	ECA18 : 38,68 - 38,74 Mb	Lampe (2010)
ARGHAP26	Rho GTPase Activating Protein	Intervient dans le développement du cartilage	ECA14: 34,28 – 34,39 Mb	Naccache <i>et al.</i> (2018)
BRAF	v-raf murine sarcoma viral oncogene homolog B1	Exprimé dans les chondrocytes	SSC18	Rangkasenee <i>et al.</i> (2013a)
CADPS	Calcium dependent Secretion activator	Exocytose de vésicule sécrétoires dans les cellules neuroendocrines	SSC13	van Son <i>et al.</i> (2018)
CALCR	Calcitonin Receptor	Changement dans la densité osseuse	ECA4	Komm (2010)
CCNG1	Cyclin G1	Intervient dans la prolifération et la différenciation des chondrocytes	ECA14 : 16,85 Mb	Naccache <i>et al.</i> (2018)

Gène candidat	Nom	Fonction	Chromosomes et positions des QTLs/SNPs impliqués	Étude
CLCA4	chloride channel, calcium activated, family member 4	Protéine de transport	ECA5 : 77,4 Mb	Lykkjen <i>et al.</i> (2010)
CHI3L2	Chitinase 3-like 2	Exprimé différemment chez les patients atteints d'ostéoarthritis	ECA5 : 57,05 - 57,07 Mb	Komm (2010)
COL1A2	Collagen, type I, Alpha 2	Chaîne alpha du collagène de type I	ECA4 : 37,98 - 38,01 Mb	Komm (2010)
COL7A1	Collagen, type VII, Alpha 1	Chaîne alpha du collagène de type VII	ECA16 : 38,40 Mb	Komm (2010)
COL8A2	Collagen, type VIII, Alpha 2	Chaîne alpha du collagène de type VIII	ECA2 : 21,28 - 21,19 Mb	Komm (2010)
COL9A2	Collagen, type IX, Alpha 2	Chaîne alpha du collagène de type IX	ECA2 : 17,77 - 17,81 Mb	Komm (2010)
COL11A1	Collagen, type XI, alpha 1	Chaîne alpha du collagène de type XI	ECA5 : 63,5 - 63,7 Mb	Komm (2010) Lykkjen <i>et al.</i> (2010)
COL24A1	Collagen type XXIV alpha 1	Régulation formation du collagène de type I	ECA5 – 78,1 Mb	Komm (2010) Lykkjen <i>et al.</i> (2010)
COL28A1	Collagen type XXVIII, Alpha 1	Chaîne alpha du collagène de type XXVIII	ECA4 : 41,12 - 41,29 Mb	Komm (2010) Lampe (2010)
CSPG5	Chondroïtin Sulphate Proteoglycan 5	Chondroïtine	ECA16 : 39,31 Mb	Komm (2010)
EDN1	Preproendothelin 1	Rôle dans le développement du cartilage	ECA20 : 12,00 et 12,01 Mb	Komm (2010)

Gène candidat	Nom	Fonction	Chromosomes et positions des QTLs/SNPs impliqués	Étude
EVC	EvC Ciliary Complex Subunit 1	Régule Indian Hedgehog	ECA3	Drabbe <i>et al.</i> (2022)
EVC2	EvC Ciliary Complex Subunit 2	Régule Indian Hedgehog	ECA3	Drabbe <i>et al.</i> (2022)
FBXO25	F-box protein 25	Régule des protéases	ECA27	Lykkjen <i>et al.</i> (2010)
GABRA6	Gamma-Aminobutyric Acid type A receptor	/	ECA14 : 18,19 Mb	Naccache <i>et al.</i> (2018)
IGSF10	Immunoglobulin Superfamily member 10	Intervient dans l'ossification et la différenciation cellulaire	ECA16 : 83,89 – 83,91 Mb	Komm (2010)
JAKMIP1	Janus kinase and microtubule interacting protein 1	Stimule la voie Wtn/b-catenin	ECA3 : 11,59 Mb	Drabbe <i>et al.</i> (2022)
KRT8	Keratin 8	Rôle dans des maladies endothéliales inflammatoires	SSC5 : 16,71 Mb	Rangkasenee <i>et al.</i> (2013a)
LCORL	Ligand dependent nuclear receptor Corepressor-Like gene	/	ECA3 : 105,54 MB	Naccache <i>et al.</i> (2018)
LEPRE1	Leucine Proline-Enriched proteoglycan 1	Enzyme de la synthèse du collagène	ECA2 : 15,68 - 15,70 Mb	Komm (2010)
LOC100073151	protein-coding gene similar to serum/glucocorticoid regulated kinase	Réponse cellulaire au stress	ECA10 : proche de 80,37 Mb	Lykkjen <i>et al.</i> (2010)

Gène candidat	Nom	Fonction	Chromosomes et positions des QTLs/SNPs impliqués	Étude
MAT2B	Methionine Adenosyltransferase	Intervient dans la production des ostéoclastes	ECA14 : proche de 16,40 Mb	Naccache <i>et al.</i> (2018)
MCTP1	Multiple C2 and Transmembrane domain	/	ECA14 : 73,86 Mb	Naccache <i>et al.</i> (2018)
NR4A2	nuclear receptor subfamily 4, group A, member 2	Protéine régulant l'action des cytokines et des facteurs de croissance dans des foyers inflammatoires chroniques	ECA18 : 7,540 - 37,548 Mb	Lampe (2010)
PCOLCE2	Procollagen C-Endopeptidase enhancer 2	Clive le procollagène	ECA16 : 76,70 – 76,76 Mb	Komm (2010)
PLOD2	Procollagen-Lysine, 2-Oxoglutarate 5-Dioxygenase 2	Stabilise le collagène	ECA16 : 79,48 – 79,52 Mb	Komm (2010)
PTPRE	Protein Tyrosine Phosphatase Receptor E	Rôle dans le fonctionnement des ostéoclastes	SSC14	Rangkasenee <i>et al.</i> (2013a)
RTN3	Reticulon 3	Non identifié	ECA12	Drabbe <i>et al.</i> (2022)
SHFM1	split hand/foot malformation type I	Exprimé différemment en cas de malformation des membres	ECA4 : 39,8 - 39,9 Mb	Komm (2010)
SPRY4	Sprouty homolog 4	Antagoniste des facteurs de croissance fibroblastiques	ECA14 : 34,80	Naccache <i>et al.</i> (2018)

Gène candidat	Nom	Fonction	Chromosomes et positions des QTLs/SNPs impliqués	Étude
TAC1	Tachykinin precursor 1	Exprimé différemment chez les patients atteints d'ostéoarthritis	ECA4 : 40,71 - 40,72 Mb	Komm (2010)
TBC1	TBC1 domain family, member 22A	Régule des GTPases	ECA28	Lykkjen <i>et al.</i> (2010)
TBX3	T-box transcription factors 3	Régulateurs de transcription	SSC14 : 37,97 Mb	Rangkasenee <i>et al.</i> (2013a)
TBX5	T-box transcription factors 5	Régulateurs de transcription	SSC14 : 38,17 Mb	Rangkasenee <i>et al.</i> (2013a)
THSD7A	Thrombospondin, type I, Domain containing 7A	Changement dans la densité osseuse	ECA4	Komm (2010)
TIE1	Tyrosine kinase with Immunoglobulin-like and EGF-like domains 1	Code pour une protéine de surface des cellules endothéliales qui stimulant la production de molécules d'adhésion cellulaire	ECA2 : 14,91 - 14,93 Mb	Komm (2010)
TXNDC3	Thioredoxin domain containing 3	Exprimé différemment chez les patients atteints d'ostéoarthritis	ECA4 : 8,43 - 8,47 Mb	Komm (2010)
VEGFB	Vascular Endothelial Growth Factor B	Rôle dans l'angiogenèse	ECA12	Drabbe <i>et al.</i> (2022)
WWTR1	WW domain containing transcription regulator 1	Contrôle de la différenciation des cellules souches mésenchymateuses en cellules osseuses ou adipeuses	ECA16 : 82,23 - 82,35 Mb	Lampe (2010)

Annexe 4 : Synthèse des modifications significatives du transcriptome identifiées dans le cartilage d'animaux atteints d'ostéochondrose par rapport à du cartilage d'animaux sains

Gène transcrit	Voie impliquée	Rôle	Localisation	Modification de la transcription et significativité	Étude
ATP6V0D2 (vacuolar H ⁺ ATPase subunit V ₀ d ₂)	/	Différenciation des ostéoclastes	Cartilage	Augmentation (p<0,05)	Mirams <i>et al.</i> (2016)
Axin1 (Axin inhibition protein 1)	Wnt	Protéine inhibitrice	Canaux vasculaires	Augmentation (p=0,04)	Kinsley <i>et al.</i> (2015)
β -caténine	Wnt	Inhibe la transcription de gènes de la matrice	Jonction ostéochondrale et canaux cartilagineux	Augmentation (p=0,004 et p=0,02)	Kinsley <i>et al.</i> (2015)
Caspases 10	Apoptose	Induit l'apoptose	Jonction ostéochondrale	Augmentation (p=0,04)	Semevolos <i>et al.</i> (2018)
Collagène de type I	/	Protéine de la matrice	Cartilage	Augmentation (p<0,05)	Mirams <i>et al.</i> (2009)
Collagène de type X	/	Protéine de la matrice	Cartilage	Augmentation (p<0,05)	Mirams <i>et al.</i> (2009)
CTSK (Cathepsin K)	/	Action protéolytique	Cartilage	Augmentation (p<0,05)	Mirams <i>et al.</i> (2016)
Cytochrome C	Apoptose	Formation d'apoptosomes	Jonction ostéochondrale	Augmentation (p=0,01)	Semevolos <i>et al.</i> (2018)
Dkk-1 (Dickkopf-1)	Wnt	Protéine inhibitrice	Canaux vasculaires	Augmentation (p=0,01)	Kinsley <i>et al.</i> (2015)

Gène transcrit	Voie impliquée	Rôle	Localisation	Modification de la transcription et significativité	Étude
Fas	Apoptose	Récepteur des TNF	Jonction ostéocondrale et canaux cartilagineux	Augmentation (p=0,02 et p=0,002)	Semevolos <i>et al.</i> (2018)
Gli1	Indian hedgehog	Stimule indirectement la production de PTH-rP	Canaux vasculaires	Diminution (p=0,014)	Semevolos <i>et al.</i> (2005)
IBSP (Integrin-Binding Sialoprotein)	Hypertrophie des chondrocytes	Composant de la matrice exprimés uniquement par les chondrocytes hypertrophiques	Cartilage	Augmentation (p<0,05)	Mirams <i>et al.</i> (2016)
Ihh (Indian hedgehog)	Indian hedgehog	Promeut la différenciation des chondrocytes pré-hypertrophiques	Cartilage Jonction ostéocondrale et canaux cartilagineux	Augmentation(p<0,01) Augmentation (p=0,037)	Semevolos <i>et al.</i> (2005) Riddick <i>et al.</i> (2012)
IGF-1 (Insulin-like Growth Factor 1)	Facteur de croissance	Promeut la formation de composant du cartilage	Cartilage	Augmentation (p=0,023)	Semevolos <i>et al.</i> (2001)
ITGAV (Integrin α V)	/	Récepteur de protéines de la matrice	Cartilage	Augmentation (p<0,05)	Mirams <i>et al.</i> (2016)
LRP4 (Low density lipoprotein Receptor-related Protein 4)	Hypertrophie des chondrocytes	Récepteur d'un antagoniste de la voie Wnt	Cartilage	Augmentation (p<0,05)	Mirams <i>et al.</i> (2016)

Gène transcrit	Voie impliquée	Rôle	Localisation	Modification de la transcription et significativité	Étude
Lrp6 (Low Density lipoprotein Receptor-related Protein 5/6)	Wnt	Récepteur Wnt	Canaux vasculaires	Augmentation (p=0,02)	Kinsley <i>et al.</i> (2015)
LUM (Lumican)	/	Protéine de la matrice	Cartilage	Augmentation (p<0,05)	Mirams <i>et al.</i> (2016)
MMP3 (matrix metalloproteinase 3)	/	Dégradation du collagène	Cartilage	Augmentation (p=0,049)	Riddick <i>et al.</i> (2012)
MMP13 (matrix metalloproteinase 13)	/	Dégradation du collagène	Cartilage et canaux cartilagineux	Augmentation (p=0,007 et p=0,02) Augmentation (p<0,05)	Riddick <i>et al.</i> (2012) Mirams <i>et al.</i> (2009)
PDGF (Platelet Derived Growth Factor)	/	Prolifération des chondrocytes et inhibition de l'ossification	Canaux cartilagineux et jonction ostéochondrale	Augmentation (p=0,03 et p=0,04)	Riddick <i>et al.</i> (2012)
PTH-rP (Parathyroid Hormone related Peptide)	Indian hedgehog	Inhibiteur de la protéine lhh	Cartilage	Augmentation (p<0,01)	Semevolos <i>et al.</i> (2002)
Runx2	/	Intervient dans la différenciation terminale des chondrocytes	Cartilage	Augmentation (p<0,05)	Mirams <i>et al.</i> (2009)
SC-PEP (retinoid inducible serine carboxypeptidase)	Acide rétinoïque	/	Canaux vasculaires	Augmentation (p=0,02)	Kinsley <i>et al.</i> (2015)

Gène transcrit	Voie impliquée	Rôle	Localisation	Modification de la transcription et significativité	Étude
SPP1 (ostéopontin)	Hypertrophie des chondrocytes	Composant de la matrice exprimés uniquement par les chondrocytes hypertrophiques	Cartilage	Augmentation (p<0,05)	Mirams <i>et al.</i> (2016)
Thymosin-β10	Apoptose	Régule l'apoptose	Jonction ostéochondrale	Augmentation (p=0,04)	Semevolos <i>et al.</i> (2018)
TMSB4 (Thymosin β4)	/	Régule la migration cellulaire	Cartilage	Augmentation (p<0,05)	Mirams <i>et al.</i> (2016)
Wif-1 (Wnt inhibitor factor-1)	Wnt	Protéine inhibitrice	Canaux vasculaires	Augmentation (p=0,02)	Kinsley <i>et al.</i> (2015)
Wnt-5b	Wnt	Protéine inhibitrice	Canaux vasculaires	Augmentation (p=0,04)	Kinsley <i>et al.</i> (2015)

Annexe 5 : Synthèse des modifications significatives du protéome identifiées dans le cartilage d'animaux atteints d'ostéochondrose par rapport à du cartilage d'animaux sains

Protéine ou mesure	Rôle	Localisation	Modification et significativité	Étude
ACTA1 (Actin, alpha 1, skeletal muscle)	Protéine du cytosquelette	Cartilage	Augmentation (p<0,05)	Desjardin <i>et al.</i> (2014b)
ACTG1 (Actin Cytoplasmic 1)	Protéine du cytosquelette	Cartilage	Augmentation (p<0,05)	Desjardin <i>et al.</i> (2014b)
AK4 (Adenylate Kinase 4)	Production d'énergie	Cartilage	Diminution (p<0,05)	Desjardin <i>et al.</i> (2014a)
Angiogenin	Angiogenèse	Cartilage	Diminution (p<0,05)	Desjardin <i>et al.</i> (2014b)
ANXA1 (Annexin A1)	Protéine de la matrice	Cartilage	Augmentation (p<0,05)	Chiaradia <i>et al.</i> (2019)
ANXA2 (Annexin A2)	Protéine de la matrice	Cartilage	Augmentation (p<0,05)	Chiaradia <i>et al.</i> (2019)
Apolipoprotéine A1	Agit sur la densité osseuse	Os sous-chondral	Augmentation (p<0,05)	Desjardin <i>et al.</i> (2014b)
ATP5B (ATP synthase subunit beta)	Production d'énergie dans la mitochondrie	Cartilage	Diminution (p<0,05)	Chiaradia <i>et al.</i> (2019)

Protéine ou mesure	Rôle	Localisation	Modification et significativité	Étude
ATP5C1 (ATP synthase, H ⁺ transporting, mitochondrial F1 complex, gamma polypeptide 1)	Transport d'électrons	Cartilage	Diminution (p<0,05)	Desjardin <i>et al.</i> (2014a)
AZGP1 (Alpha-2-Glycoprotein 1, Zinc-Binding)	Adipokine	Os sous-chondral	Augmentation (p<0,05)	Desjardin <i>et al.</i> (2014b)
β-caténine	Inhibe la transcription de gènes de la matrice	Périphérie du cartilage (couches superficielles et moyennes)	Diminution (p<0,03)	Marchant et Semevolos (2022)
CA1 (Carbonic Anhydrase 1)	Angiogenèse	Os sous-chondral	Diminution (p<0,05)	Desjardin <i>et al.</i> (2014b)
Cathepsin D	Protéines lysosomales	Cartilage	Augmentation (p<0,05)	Chiaradia <i>et al.</i> (2020)
CKB (Creatine Kinase Brain)	Métabolisme oxydatif	Cartilage	Diminution (p<0,05)	Desjardin <i>et al.</i> (2014a)
CLU (clusterine)	Glycoprotéine	Cartilage	Augmentation (p<0,05)	Desjardin <i>et al.</i> (2014b)
Collagène total	Protéines de la matrice	Cartilage et os sous-chondral Cartilage articulaire et de la plaque de croissance métaphysaire	Diminution (p<0,001 et p<0,01) Diminution (p<0,05)	Van de Lest <i>et al.</i> (2004) Wardale et Duance (1994)
Collagène type IIB	Protéine de la matrice	Périphérie du cartilage	Diminution (p=0,03)	Marchant et Semevolos (2022)

Protéine ou mesure	Rôle	Localisation	Modification et significativité	Étude
COL2-3/4Cshort	Produit de la dégradation du collagène de type II	Cartilage	Augmentation (p<0,05)	Lavery <i>et al.</i> (2002)
COL2A1 (Collagen, type II, Alpha 1)	Protéine de la matrice	Cartilage	Diminution (p<0,05)	Desjardin <i>et al.</i> (2014b)
COL3A1 (Collagen, type III, Alpha 1)	Protéine de la matrice	Cartilage	Diminution (p<0,05)	Desjardin <i>et al.</i> (2014b)
COL6A1 (Collagen, type VI, Alpha 1)	Protéine de la matrice	Cartilage	Augmentation (p<0,05)	Desjardin <i>et al.</i> (2014b)
COL11A1 (Collagen, type XI, Alpha 1)	Protéine de la matrice	Cartilage	Diminution (p<0,05)	Desjardin <i>et al.</i> (2014b)
COL11A2 (Collagen, type XI, Alpha 2)	Protéine de la matrice	Cartilage	Diminution (p<0,05)	Desjardin <i>et al.</i> (2014b)
CRABP2 (Cellular Retinoic Acid-Binding Protein)	Voie de l'acide rétinoïque	Cartilage	Diminution (p<0,05)	Chiaradia <i>et al.</i> (2020)
Cross linking collagène et hydroxylysylpyridinoline	Stabilité de la matrice	Cartilage	Diminution (p<0,01)	Van de Lest <i>et al.</i> (2004)
Cross linking collagène et hydroxylysyl-ketonorleucine	Stabilité de la matrice	Cartilage	Diminution (p<0,01)	Wardale et Duance (1994)
Cross linking collagène et lysylpyridinoline	Stabilité de la matrice	Os sous-chondral	Diminution (p<0,01)	Van de Lest <i>et al.</i> (2004)
CYB5A (Cytochrome b5 type A)	Production d'énergie	Cartilage	Diminution (p<0,05)	Desjardin <i>et al.</i> (2014a)

Protéine ou mesure	Rôle	Localisation	Modification et significativité	Étude
CYP1B1 (Cytochrome P450 1B1)	Stress oxydatif	Cartilage	Augmentation (p<0,05)	Chiaradia <i>et al.</i> (2020)
Cytochrome c	Apoptose	Mitochondries des couches profondes du cartilage	Diminution (p=0,02)	Semevolos <i>et al.</i> (2018)
		Mitochondries en région périphérique du cartilage	Diminution (p=0,04)	Marchant et Semevolos (2022)
Dkk-1 (Dickkopf-1)	Inhibe la voie Wnt	Périphérie du cartilage (couches profondes et superficielles)	Augmentation (p<0,01)	Marchant et Semevolos (2022)
ECHS1 (Enoyl-CoA hydratase)	Production d'énergie dans la mitochondrie	Cartilage	Diminution (p<0,05)	Chiaradia <i>et al.</i> (2019)
EEF1D (Eukaryotic translation Elongation Factor 1 delta)	Facteurs de translation	Cartilage	Diminution (p<0,05)	Desjardin <i>et al.</i> (2014b)
ENO1 (Enolase 1)	Production d'énergie dans le cytosol	Cartilage	Augmentation (p<0,05)	Chiaradia <i>et al.</i> (2019)
ERp44 (Endoplasmic reticulum resident protein 44)	Adhésion cellulaire	Cartilage	Augmentation (p<0,05)	Chiaradia <i>et al.</i> (2019)
ETFa (Electron- Transfer- Flavoprotein, Alpha polypeptide)	Transport d'électrons	Cartilage	Diminution (p<0,05)	Desjardin <i>et al.</i> (2014a)

Protéine ou mesure	Rôle	Localisation	Modification et significativité	Étude
Fas	Récepteurs des TNF dans la voie de l'apoptose	Couches profondes du cartilage Jonction ostéochondrale	Augmentation (p<0,01) Diminution (p<0,05)	Semevolos <i>et al.</i> (2018)
FKBP10 (FK506 binding protein)	Protéine chaperonne	Cartilage	Diminution (p<0,05)	Desjardin <i>et al.</i> (2014b)
FOLR1 (Folate Receptor alpha)	Transport des acides foliques	Cartilage	Augmentation (p<0,05)	Chiaradia <i>et al.</i> (2020)
FOLR2 (Folate Receptor beta)	Transport des acides foliques	Cartilage	Augmentation (p<0,05)	Chiaradia <i>et al.</i> (2020)
Fragmentation collagène de type VI	Protéine de la matrice	Cartilage	Augmentation (p<0,05)	Chiaradia <i>et al.</i> (2019)
GADPH	Production d'énergie dans le cytosol	Cartilage	Augmentation (p<0,05)	Chiaradia <i>et al.</i> (2019)
Glycosaminoglycanes	Protéines de la matrice	Cartilage	Diminution (p<0,05)	Van de Lest <i>et al.</i> (2004)
HADHB (Trifunctional enzyme subunit beta)	Production d'énergie dans la mitochondrie	Cartilage	Diminution (p<0,05)	Chiaradia <i>et al.</i> (2019)
HALPN1 (Hyaluronan and Proteoglycan Link protein 1)	Stabilisation de la matrice	Cartilage	Diminuée (p<0,05)	Chiaradia <i>et al.</i> (2019) Desjardin <i>et al.</i> (2014b)
HEBP2 (Heme Binding Protein 2)	Production d'énergie	Cartilage	Diminution (p<0,05)	Desjardin <i>et al.</i> (2014a)

Protéine ou mesure	Rôle	Localisation	Modification et significativité	Étude
HEXA (Beta-hexosaminidase subunit Alpha)	Protéines lysosomales	Cartilage	Augmentation (p<0,05)	Chiaradia <i>et al.</i> (2020)
HEXB (Beta-hexosaminidase subunit Beta)	Protéines lysosomales	Cartilage	Augmentation (p<0,05)	Chiaradia <i>et al.</i> (2020)
HMOX1 (heme oxygenase 1)	Stress oxydatif	Cartilage	Augmentation (p<0,05)	Chiaradia <i>et al.</i> (2020)
HSPA1A	Intervient dans l'organisation spatiale des protéines	Cartilage	Diminution (p<0,05)	Desjardin <i>et al.</i> (2014b)
HTRA1 (Serine protease HTRA1)	Protéase	Cartilage	Augmentation (p<0,05)	Chiaradia <i>et al.</i> (2020)
JUP (Junction Plakoglobin)	Adhésion cellulaire	Cartilage	Altération (p<0,05)	Chiaradia <i>et al.</i> (2019)
LGALS3 (Lectin Galactoside-binding Soluble 3)	Production d'énergie	Cartilage	Diminution (p<0,05)	Desjardin <i>et al.</i> (2014a)
L-LDH (L-lactate dehydrogenase)	Production d'énergie dans le cytosol	Cartilage	Augmentation (p<0,05)	Chiaradia <i>et al.</i> (2019)
Lubricine	Protection des chondrocytes	Périphérie du cartilage	Diminution (p=0,01)	Marchant et Semevolos (2022)
Lysosomal alpha-glucosidase	Protéines lysosomales	Cartilage	Augmentation (p<0,05)	Chiaradia <i>et al.</i> (2020)
MFG-E8 (Lactadherin)	Stabilisation de la matrice	Cartilage	Augmentation (p<0,05)	Chiaradia <i>et al.</i> (2019)

Protéine ou mesure	Rôle	Localisation	Modification et significativité	Étude
MMP3 (Matrix Metalloproteinase 3)	Dégradation du collagène	Périphérie du cartilage	Augmentation (p=0,02)	Marchant et Semevolos (2022)
MMP13 (Matrix metalloproteinase 13)	Dégradation du collagène	Cartilage	Augmentation (p<0,05)	Chiaradia <i>et al.</i> (2020)
N(4)-(beta-N-acetylglucosaminy)-L-asparaginase	Protéines lysosomales	Cartilage	Augmentation (p<0,05)	Chiaradia <i>et al.</i> (2020)
NMRAL1 (NmrA-like family domain containing 1)	Régulation des flux de calcium et potassium dans le cytoplasme	Cartilage	Diminution (p<0,05)	Desjardin <i>et al.</i> (2014a)
OAT (Ornithine aminotransferase)	Synthèse de la proline	Cartilage	Diminution (p<0,05)	Chiaradia <i>et al.</i> (2019)
PRDX5 (Peroxiredoxin 5)	Stress oxydatif	Cartilage	Diminution (p<0,05)	Desjardin <i>et al.</i> (2014a)
Prolylendopeptidase	Protéase	Cartilage	Augmentation (p<0,05)	Chiaradia <i>et al.</i> (2020)
PSMB3 (Proteasome subunit beta type 3)	Dégradation du protéasome	Cartilage	Augmentation (p<0,05)	Desjardin <i>et al.</i> (2014b)
PTH-rP (Parathormone related peptide)	Inhibe la protéine Ihh	Jonction ostéocondrale et cartilage	Augmentation (p<0,05)	Riddick <i>et al.</i> (2012) Semevolos <i>et al.</i> (2002)
Serpin1	Inhibiteur de protéase	Cartilage	Diminution (p<0,05)	Chiaradia <i>et al.</i> (2020)

Protéine ou mesure	Rôle	Localisation	Modification et significativité	Étude
SOD2 (Superoxyde dismutase)	Stress oxydatif	Cartilage	Altération (p<0,05)	Chiaradia <i>et al.</i> (2020)
SRI (Sorcin)	Régulation des flux de calcium et potassium dans le cytoplasme	Cartilage	Diminution (p<0,05)	Desjardin <i>et al.</i> (2014a)
SPARC (Secreted Protein, Acidic, Cysteine-Rich)	Protéine de la matrice	Cartilage	Diminution (p<0,05)	Desjardin <i>et al.</i> (2014b)
SUCLG1 (Succinyl-CoA ligase subunit alpha)	Production d'énergie dans la mitochondrie	Cartilage	Diminution (p<0,05)	Chiaradia <i>et al.</i> (2019)
RBP1 (Retinol Binding Protein 1)	Voie de l'acide rétinoïque	Cartilage	Augmentation (p<0,05)	Chiaradia <i>et al.</i> (2020)
TPI1 (Triosephosphate isomerase)	Production d'énergie dans le cytosol	Cartilage	Augmentation (p<0,05)	Chiaradia <i>et al.</i> (2019)
VCP (Valosin-containing protein)	Vésicules de transport	Cartilage	Augmentation (p<0,05)	Desjardin <i>et al.</i> (2014b)
VDAC2 (Voltage-dependent anion-selective channel protein 2)	Apoptose	Cartilage	Augmentation (p<0,05)	Chiaradia <i>et al.</i> (2019)
VIM (vimentin)	Protéines du cytosquelette	Cartilage	Augmentation (p<0,05)	Desjardin <i>et al.</i> (2014b)
YWHAQ (14-3-3 protein theta)	Adhésion cellulaire	Cartilage	Diminution (p<0,05)	Chiaradia <i>et al.</i> (2019)

Annexe 6 : Synthèses des miARNs présentant une expression différente significative dans le cartilage entre des chevaux sains et des chevaux atteints d'ostéochondrose selon Desjardin et al. (2014c)

Chromosome	miRNA	Position (Mb)	Expression
1	new-eca-mir-004	3,098	Diminuée
1	new-eca-mir-014	21,38	Diminuée
1	new-eca-mir-042	89,07	Diminuée
1	new-eca-mir-045	89,07	Diminuée
1	new-eca-mir-046	89,07	Diminuée
1	new-eca-mir-047	89,07	Diminuée
1	new-eca-mir-076	168,00	Diminuée
1	new-eca-mir-082	183,35	Diminuée
3	new-eca-mir-160	36,52	Augmentée
3	new-eca-mir-186	115,11	Diminuée
4	new-eca-mir-203	21,39	Diminuée
4	new-eca-mir-224	101,06	Diminuée
5	new-eca-mir-232	12,31	Augmentée
5	new-eca-mir-248	64,74	Diminuée
7	new-eca-mir-329	73,93	Diminuée
8	new-eca-mir-354	18,34	Diminuée
8	new-eca-mir-373	37,92	Diminuée
10	new-eca-mir-435	19,31	Diminuée
10	new-eca-mir-442	36,93	Diminuée

10	new-eca-mir-461	78,21	Diminuée
11	new-eca-mir-464	3,85	Diminuée
11	new-eca-mir-497	38,13	Diminuée
11	eca-mir-451	42,75	Diminuée
13	new-eca-mir-532	0,94	Diminuée
16	eca-mir-135a-5p	35,41	Diminuée
17	new-eca-mir-696	79,49	Diminuée
20	new-eca-mir-754	13,07	Diminuée
20	new-eca-mir-768	42,49	Augmentée
21	new-eca-mir-789	35,13	Diminuée
22	new-eca-mir-810	21,49	Diminuée
23	new-eca-mir-832	14,55	Diminuée
24	new-eca-mir-863	20,53	Diminuée
24	new-eca-mir-876	42,65	Diminuée
25	new-eca-mir-886	3,95	Diminuée
25	new-eca-mir-902	37,25	Diminuée
25	new-eca-mir-903	37,75	Diminuée
25	eca-mir-126-5p	37,31	Diminuée
27	eca-mir-486-3p	37,09	Diminuée
27	eca-mir-486-5p	37,09	Diminuée
29	new-eca-mir-955	10,28	Diminuée
Un0288	new-eca-mir-1005	/	Diminuée
Un0288	new-eca-mir-1006	/	Diminuée
Un0288	new-eca-mir-1008	/	Diminuée
Un0288	new-eca-mir-1012	/	Diminuée
Un0592	new-eca-mir-1014	/	Diminuée
Un0592	new-eca-mir-1015	/	Diminuée
Un0592	new-eca-mir-1017	/	Diminuée
Un0592	new-eca-mir-1020	/	Diminuée
Un4614	new-eca-mir-1025	/	Diminuée

Annexe 7 : Synthèses des miARNs présentant une expression différente significative dans l'os sous-chondral entre des chevaux sains et des chevaux atteints d'ostéochondrose selon Desjardin et al. (2014c)

Chromosome	miRNA	Position (Mb)	Expression
1	new-eca-mir-045	89,07	Augmentée
1	new-eca-mir-082	183,35	Augmentée
2	new-eca-mir-108	34,25	Augmentée
5	new-eca-mir-234	19,81	Augmentée
5	new-eca-mir-240	36,05	Augmentée
5	eca-mir-197	58,53	Augmentée
6	new-eca-mir-261	7,72	Augmentée
6	new-eca-mir-263	8,76	Augmentée
6	new-eca-mir-264	8,77	Augmentée
6	new-eca-mir-272	26,40	Augmentée
7	new-eca-mir-305	3,93	Augmentée
7	new-eca-mir-328	68,86	Augmentée
8	new-eca-mir-371	34,92	Augmentée
8	new-eca-mir-383	72,96	Augmentée
8	new-eca-mir-389	93,73	Augmentée
9	new-eca-mir-401	42,57	Augmentée
10	new-eca-mir-458	74,82	Augmentée
11	new-eca-mir-496	37,82	Augmentée
11	new-eca-mir-497	38,13	Augmentée

11	new-eca-mir-501	42,75	Augmentée
11	new-eca-mir-506	50,62	Augmentée
11	eca-mir-423-3p	43,78	Augmentée
12	new-eca-mir-518	9,88	Augmentée
14	new-eca-mir-594	52,69	Augmentée
14	new-eca-mir-599	88,62	Augmentée
15	new-eca-mir-614	28,59	Augmentée
15	new-eca-mir-619	36,96	Augmentée
16	new-eca-mir-649	9,03	Augmentée
17	eca-mir-92a-3p	61,79	Augmentée
17	eca-mir-18a-3p	61,79	Augmentée
22	eca-mir-296-5p	45,21	Augmentée
23	new-eca-mir-836	26,41	Diminuée
24	new-eca-mir-851	2,81	Augmentée
24	new-eca-mir-852	2,99	Augmentée
24	new-eca-mir-858	11,30	Augmentée
27	eca-mir-486-3p	3,70	Augmentée
27	eca-mir-486-5p	3,70	Augmentée
28	eca-mir-1249	41,19	Augmentée
29	new-eca-mir-955	10,28	Augmentée
31	new-eca-mir-978	3,18	Augmentée
Un0231	new-eca-mir-1001	/	Augmentée

Annexe 8 : Synthèses des ARNm présentant une expression différente significative dans les leucocytes des chevaux atteints d'ostéochondrose par rapport aux chevaux sains

Gène transcrit	Rôle ou voie	Changement et significativité	Étude
Apolipoprotein B	Métabolisme cellulaire	Diminution (p<0,005)	Sertejn <i>et al.</i> (2010)
		Augmentation FDR>5	Mendoza <i>et al.</i> (2015)
ApoB3G	/	Augmentation (p<0,05)	Sertejn <i>et al.</i> (2014)
		Augmentation FDR>5	Mendoza <i>et al.</i> (2015)
β -caténine	Inhibe la transcription de gènes de la matrice	Diminution (p<0,005)	Sertejn <i>et al.</i> (2010)
B4GALT6 (β -1,4-galactosyltransferase 6)	/	Augmentation FDR>5	Mendoza <i>et al.</i> (2015)
Caséine kinase I alpha	Voie Wnt	Diminution (p<0,005)	Sertejn <i>et al.</i> (2010)
Caséine kinase II	Voie Wnt	Diminution (p<0,005)	Sertejn <i>et al.</i> (2010)
Caséine I epsilon	Voie Wnt	Diminution (p<0,005)	Sertejn <i>et al.</i> (2010)
CUL5 (Cullin-5)	Dégradation de la β -caténine	Augmentation (p<0,005)	Sertejn <i>et al.</i> (2010)
		Augmentation FDR>5	Mendoza <i>et al.</i> (2015)
Dishvelled	Wnt	Diminution (p<0,005)	Sertejn <i>et al.</i> (2010)
Dsh1/Dvl1	/	Augmentation (p<0,05)	Sertejn <i>et al.</i> (2014)

Gène transcrit	Rôle ou voie	Changement et significativité	Étude
FOX11	/	Augmentation (p<0,05)	Sertejn <i>et al.</i> (2014)
Fox01	Voie du facteur de croissance TGF-β	Augmentation (p<0,005)	Sertejn <i>et al.</i> (2010)
Fox04	Voie du facteur de croissance TGF-β	Augmentation (p<0,005)	Sertejn <i>et al.</i> (2010)
FZD (Frizzled)	Récepteur activant la protéine Dishvelled	Augmentation (p<0,005)	Sertejn <i>et al.</i> (2010)
GSK3B (Glycogen synthase kinase 3 β)	/	Augmentation FDR > 5	Mendoza <i>et al.</i> (2015)
GSK3 (glycogène synthase 3)	Voie Indian Hedgehog	Diminution (p<0,005)	Sertejn <i>et al.</i> (2010)
HP (Haptoglobin)	/	Augmentation FDR > 5	Mendoza <i>et al.</i> (2015)
IFIH1 (Interferon-Induced Helicase C domain-containing protein 1)	/	Augmentation FDR > 5	Mendoza <i>et al.</i> (2015)
IκB kinase alpha	Inhibe les protéines CUL et SIAH1	Augmentation (p<0,005)	Sertejn <i>et al.</i> (2010)
Mark2	/	Augmentation (p<0,05)	Sertejn <i>et al.</i> (2014)
MGAT4A (mannosyl-glycol-protein acetylglucosaminyltransferase)	Métabolisme des carbohydrates	Augmentation (p<0,005) Augmentation FDR>5	Sertejn <i>et al.</i> (2010) Mendoza <i>et al.</i> (2015)
MHCI (MHC class I, α Chain)	/	Augmentation FDR>5	Mendoza <i>et al.</i> (2015)
MHCIIa (similar to MHC class I, α Chain)	/	Augmentation FDR>5	Mendoza <i>et al.</i> (2015)
MMP1 (Matrix Metalloproteinase 1)	Dégradation du collagène	Augmentation FDR>5	Mendoza <i>et al.</i> (2015)
OAS3 (2050-oligoadenylate synthetase 3)	/	Diminution FDR > 5	Mendoza <i>et al.</i> (2015)
PRKCG (protein kinase C, gamma)	/	Augmentation FDR > 5	Mendoza <i>et al.</i> (2015)
PPR2A	/	Augmentation (p<0,05)	Sertejn <i>et al.</i> (2014)
PPP2R1A	/	Augmentation (p<0,05)	Sertejn <i>et al.</i> (2014)

Gène transcrit	Rôle ou voie	Changement et significativité	Étude
Ptc1	Voie Indian Hedgehog	Augmentation (p<0,005)	Serteyn <i>et al.</i> (2010)
PYGL (Phosphorylase, Glycogen, Liver)	/	Augmentation FDR > 5	Mendoza <i>et al.</i> (2015)
SECTM1 (Secreted and Transmembrane protein 1 precursor)	/	Augmentation FDR > 5	Mendoza <i>et al.</i> (2015)
SIAH1	Dégradation de la β -caténine	Augmentation (p<0,005)	Serteyn <i>et al.</i> (2010)
Smad1	Voie du facteur de croissance TGF- β	Augmentation (p<0,005)	Serteyn <i>et al.</i> (2010)
TBC1D9 (TBC1 domain family, member 9)	Fonctionnement de l'insuline	Augmentation (p<0,005)	Serteyn <i>et al.</i> (2010)
		Augmentation FDR>5	Mendoza <i>et al.</i> (2015)
TGF- β receptor type 2	Voie du facteur de croissance TGF- β	Augmentation (p<0,005)	Serteyn <i>et al.</i> (2010)
WASH1 (WAS protein family homologue 1)	/	Augmentation (p<0,05)	Serteyn <i>et al.</i> (2014)

Annexe 9 : Synthèses des protéines présentant une expression différente significative dans le liquide synovial chevaux atteints d'ostéochondrose par rapport aux chevaux sains

Protéine	Rôle ou voie	Changement et significativité	Étude
ACT (A-Actin)	Protéine de la matrice	Diminution (p<0,05)	Chiaradia <i>et al.</i> (2012)
AF (afamin)	Protéine de la matrice	Diminution (p<0,05)	Chiaradia <i>et al.</i> (2012)
CB (complement factor B)	Immunité, complément	Augmentation (p<0,05)	Chiaradia <i>et al.</i> (2012)
Chondroïtine sulfate	Protéine de la matrice	Augmentation (p<0,05)	Machado <i>et al.</i> (2012)
Coll2-1	Marqueur de la dégradation du collagène	Augmentation (p<0,5)	Verwilghen <i>et al.</i> (2011)
CP (ceruloplasmin)	Module le remodelage des cross-linking	Diminution (p<0,05)	Chiaradia <i>et al.</i> (2012)
CPII	Propeptide du procollagène de type II	Augmentation (p=0,047)	Lavery <i>et al.</i> (2000)
CPII/C2C	Ratio synthèse/dégradation du collagène	Augmentation (p=0,010)	De Grauw <i>et al.</i> (2011)
CS846	Épitope marqueur de la synthèse des GAGs	Diminution (p=0,038)	De Grauw <i>et al.</i> (2011)
CS846/GAG	Ratio marqueur de la synthèse des GAGs/GAGs	Diminution (p=0,010)	De Grauw <i>et al.</i> (2011)

Protéine	Rôle ou voie	Changement et significativité	Étude
C4A (complement component C4A)	Immunité, complément	Augmentation (p<0,05)	Chiaradia <i>et al.</i> (2012)
FG (Fibrinogen chain)	Coagulation	Augmentation (p<0,05)	Chiaradia <i>et al.</i> (2012)
HP (haptoglobin)	Immunité	Augmentation (p<0,05)	Chiaradia <i>et al.</i> (2012)
IGF-1	Hormone de croissance	Diminution (p<0,05)	De Grauw <i>et al.</i> (2011)
Keratan sulfate	Épitope de la protéine agrécane	Diminution (p=0,005)	Laverty <i>et al.</i> (2000)
PGE ₂ (Prostaglandin E ₂)	Prostaglandine	Diminution (p<0,05)	De Grauw <i>et al.</i> (2011)
SA (Serum Albumin)	Immunité	Diminution (p<0,05)	Chiaradia <i>et al.</i> (2012)
VDBP (vitamin D binding protein)	Module le remodelage des cross-linking	Diminution (p<0,05)	Chiaradia <i>et al.</i> (2012)

Annexe 10 : Synthèses des protéines présentant une expression différente significative dans le sérum ou le plasma d'animaux atteints d'ostéochondrose par rapport à des animaux sains

Protéine	Rôle ou voie	Changement et significativité	Étude
COL2-3/4Cshort	Marqueur de la dégradation du collagène	Augmentation à 5 mois et diminution à 11 mois ($p < 0,05$)	Billinghurst <i>et al.</i> (2004)
Coll2-1	Marqueur de la dégradation du collagène	Diminution ($p < 0,05$)	Gangl <i>et al.</i> (2007)
Coll2-1NO2	Marqueur de la dégradation du collagène	Augmentation ($p < 0,05$)	Gangl <i>et al.</i> (2007)
CPII (propeptide du procollagène de type II)	Marqueur de la synthèse du collagène	Augmentation ($p < 0,05$)	Billinghurst <i>et al.</i> (2004) Frantz <i>et al.</i> (2010)
CPII/C2C	Ration synthèse/dégradation du collagène	Augmentation à 5 mois ($p = 0,012$)	Donabédian <i>et al.</i> (2008)
CTx	Marqueur de la dégradation du collagène	Augmentation à 5 mois ($p < 0,05$)	Billinghurst <i>et al.</i> (2004)
C2C	Marqueur de la dégradation du collagène	Diminution ($p < 0,05$)	Frantz <i>et al.</i> (2010)
Glucose à jeun	/	Augmentation ($p < 0,05$)	Ahmadi <i>et al.</i> (2021)

Protéine	Rôle ou voie	Changement et significativité	Étude
Myeloperoxydase	/	Diminution (p=0,04)	Verwilghen <i>et al.</i> (2009)
Ostéocalcine	Protéine de la matrice	Augmentation à 5 mois et diminution à 11 mois (p<0,05) Augmentation à 5 et 22 mois (p=0,044 et p=0,006)	Billinghamurst <i>et al.</i> (2004) Donabédian <i>et al.</i> (2008)
Réactivité des cellules beta du pancréas	/	Diminution (p<0,05)	Ahmadi <i>et al.</i> (2021)
234CEQ	Marqueur de la dégradation du collagène	Augmentation à 5 mois (p<0,05)	Billinghamurst <i>et al.</i> (2004)

GÉNÉTIQUE DE L'OSTÉOCHONDROSE CHEZ LE CHEVAL ET LE PORC : REVUE BIBLIOGRAPHIQUE

AUTEUR : Mathilde PARFAIT

RÉSUMÉ :

L'ostéochondrose se caractérise comme un défaut d'ossification endochondrale du cartilage de croissance qui se retrouve chez l'Homme, mais aussi chez certains animaux comme le Porc ou le Cheval. Chez ces deux espèces, cette maladie présente une forte prévalence, menace le bien-être des animaux en élevage et engendre des pertes économiques considérables, ce qui en fait des espèces de choix pour l'étudier.

L'objectif de cette thèse est de réaliser un état des lieux des connaissances actuelles sur la génétique de l'ostéochondrose chez le Cheval et le Porc, et d'identifier des pistes de recherche dans ce domaine.

Une première partie propose une présentation clinique de la maladie dans les deux espèces et s'attarde en particulier sur sa pathogénie. La seconde partie s'articule autour des différentes recherches génétiques menées sur l'ostéochondrose. Sont d'abord détaillées les différentes régions du génome associées à la maladie ainsi que les potentiels gènes candidats identifiés. Puis, les différentes études du transcriptome et du protéome du cartilage lésé sont décrites, en cherchant à réaliser des liens avec la pathogénie. Enfin, les perspectives d'usage de biomarqueurs sont évoquées pour un diagnostic et un suivi plus aisé de la maladie.

MOTS CLÉS :

OSTÉOCHONDROSE / GÉNÉTIQUE / CHEVAL / PORC / GÉNOMIQUE / BIOMARQUEUR / GÈNE / HÉRITABILITÉ

JURY :

Président : Pr AUDIGIÉ Fabrice

Directrice de thèse : Pr ROBERT Céline

Examinatrice : Dr BERTONI Lelia

GENETICS OF OSTEOCHONDROSIS IN HORSES AND PIGS: A BIBLIOGRAPHIC REVIEW

AUTHOR: Mathilde PARFAIT

SUMMARY:

Osteochondrosis is defined as a disturbance in the growing cartilage's endochondral ossification that is found in humans but also in animals such as horses and pigs. In the latter two species, this disease has a high prevalence, threatens the animals' welfare and causes drastic economic losses.

The aim of this thesis is to synthesize current knowledge regarding the genetics of osteochondrosis in horses and pigs and furthermore identify future research opportunities in this field.

The first part provides a clinical presentation of the disease in both species with a particular focus on its pathogenesis. The second part focuses on the various genetic studies carried out into osteochondrosis. First, different regions of the genome associated with osteochondrosis and the potential candidate gene identified from these regions are described. The various studies of the transcriptome and proteome of damaged cartilage are then described, with a view to establishing with pathogenesis. Lastly, the prospects for the use of biomarkers to facilitate diagnosis and monitoring of the disease are discussed.

KEYWORDS:

OSTEOCHONDROSIS / GENETIC / HORSE / PIG / GENOMIC / BIOMARKER / GENE / HERITABILITY

JURY:

Chairperson: Pr AUDIGIÉ Fabrice
Thesis Director: Pr ROBERT Céline
Reviewer: Dr BERTONI Lelia