



#38190 : Imputation dans l'analyse génétique de la dysplasie de la hanche : une approche One Health chez le chien et l'Homme.

Louis LE NÉZET¹, Anthony F. HERZIG², Lauranne MACHOU¹, Richard GUYON¹, Virginie SCOTET², Karen ROUAULT², Pascale QUIGNON¹, Claude FEREC², Catherine ANDRÉ¹
¹Université de Rennes, CNRS, Institut de Génétique & Développement de Rennes, UMR 6290 CNRS - Rennes, France
²Inserm UMR-1078, CHRU Brest, Université de Brest - Brest, France

INTRODUCTION

La Dysplasie Coxo-Fémorale (DCF) est une anomalie du développement de l'articulation de la hanche, homologue aux Maladies Luxantes de la Hanche (MLH) chez l'Homme. Ces affections se caractérisent par un défaut de coaptation de la tête fémorale dans l'acétabulum et sont à plus long terme compliquées d'arthrose. Face à un taux élevé de réformes de chiens guides dû à la DCF ces 20 dernières années, l'Association les Chiens Guides d'Aveugles de l'Ouest (ACGAO) et la fondation Visio se sont engagées dans une collaboration avec l'équipe "Génétique du chien" (UMR 6290) pour mener un projet de recherche sur les causes génétiques de cette affection.

La DCF est une maladie complexe et multifactorielle impliquant des facteurs génétiques et environnementaux (i.e. nutrition, exercice), qui touche de nombreuses races de chien. Des analyses génétiques faites par différentes équipes, dont la nôtre, ont identifié des régions chromosomiques associées à la DCF dans certaines races, bien que aucune variation génétique spécifique n'ait encore été validée.

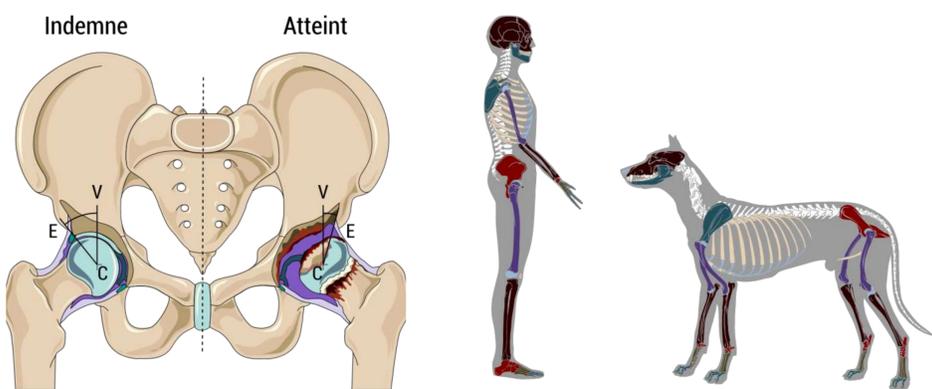
Les races canines constituent des modèles spontanés de ces anomalies du développement pour l'Homme. Elles sont particulièrement intéressantes pour l'étude des maladies multigéniques complexes du fait de l'homogénéité génétique intra-race et de l'hétérogénéité génétique inter-race. La DCF canine est ainsi un modèle précieux pour l'étude des MLH humaines.

OBJECTIFS

- Rechercher les régions chromosomiques associées à la DCF dans différentes races de chiens par séquençage low pass et imputation génétique.
- Transférer les connaissances acquises chez le chien aux MLH humaines et inversement dans un cadre One Health.
- Développer un test génétique de risque chez le chien afin de diminuer l'incidence de la maladie dans les races de chiens concernées.

HYPOTHÈSES

- Chaque race canine constitue un isolat génétique facilitant l'identification des causes génétiques de la DCF, spécifiques ou communes à plusieurs races.
- La DCF serait due à une combinatoire d'altérations génétiques à différents loci.
- DCF et MLH partageraient des altérations génétiques communes.



Anatomie d'une hanche indemne (à gauche) et atteinte (à droite). L'angle (VCE) caractérise l'état dysplasique (angle plus petit pour les hanches atteintes).

Comparaison des articulations entre le chien et l'Homme.

MATÉRIELS & MÉTHODES

- Collecte de prélèvements de chiens aux phénotypes extrême : 100 indemnes A (selon la FCI¹) et 100 atteints D/E par race via le Centre de Ressources Biologiques Cani-DNA.
- Extraction ADN et séquençage (séries 96 échantillons, méthode Low-Pass 1X).
- Imputation génétique grâce à un pipeline dédié et un panel de 800 chiens.
- Recherche des variants génétiques plus fréquents chez les chiens atteints que chez les indemnes :
 - Analyses génétiques d'association (GWAS²: chiens non apparentés)
 - Analyse de liaison génétiques (à partir de familles)

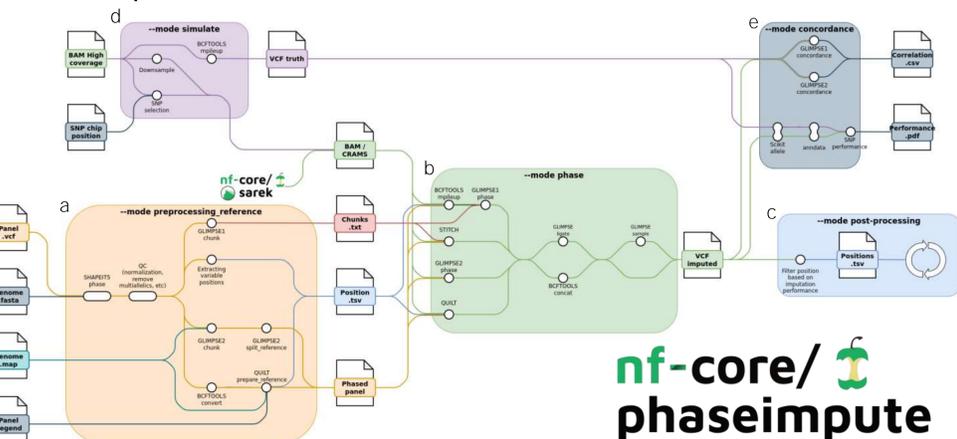


RACES DE CHIENS ÉTUDIÉES	 Labrador Retriever Golden Retriever Bouvier Bernois Dogue de Bordeaux Cane Corso Italiano
PRÉLÈVEMENTS	Sang total, tube EDTA, 4 mL Tissus si possible, tube RNA Later (cartilage, capsule articulaire, ...)
DONNÉES CLINIQUES	Radiographies réalisées à 1 an d'âge (FCI: A et D/E) Pedigree (si le chien est LOF)



PIPELINE « PHASE IMPUTE »

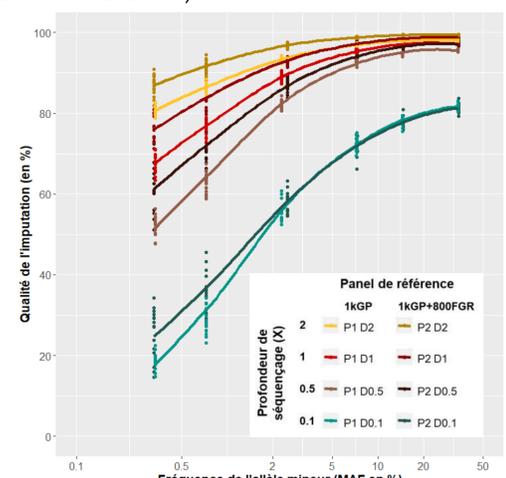
- Pipeline Nextflow en développement avec la communauté NF-Core.
- Permet de préparer les données^a, imputer^b, filtrer^c, simuler^d et évaluer la qualité de l'imputation^e en une seule interface.



nf-core/
phaseimpute

RÉSULTATS PRÉLIMINAIRES

- Evaluation de l'imputation à différentes profondeurs de séquençage (0.1 à 2X) simulées (données humaines, équipe BIGG GGB Brest) :
 - 16 individus Français
 - Génome de référence GRCh37
 - Panel 1k Genome Project³ (GP) ou 1kGP + 800 France Gen Ref⁴ (FGR)
- La qualité de l'imputation augmente avec :
 - la fréquence de l'allèle mineur
 - la profondeur de séquençage
 - un panel de référence ayant un background génétique commun
- Simulations à réaliser chez le chien



AUTRES RÉSULTATS CHEZ LE CHIEN

- Obtention de 2300 prélèvements de chiens de 5 races avec statuts cliniques.
- Données de séquençages obtenues : plus de 400 chiens (200 A & 200 D/E).
- Développement d'outils bio-informatiques (pedigree et concaténation de fichier).
- Analyses en cours des marqueurs génétiques impliqués dans la DCF.

PERSPECTIVES

- Recherche translationnelle avec la médecine humaine: recherche de gènes impliqués et mécanismes physiopathologiques chez le chien et l'Homme.
- Développement de pipelines FAIR en Open Science, disponible à tous et ouvert à contributions



¹ FCI = "Fédération Cynologique Internationale"

² GWAS = Genome Wide Association Study

³ Sudmant et al. 2015. "An integrated map of structural variation in 2,504 human genomes." Nature 526, 75–81.

⁴ Herzig et al. 2022. "Can imputation in a European country be improved by local reference panels? The example of France."