



**HAL**  
open science

**pANO, le risque d'anomalie létale pour les produits  
d'accouplements : principe et utilisation en race  
Montbéliarde sur la zone Gen'IA Test**

Mickaël Brochard, Didier Boichard, Aurelien Capitan, Guillaume Guillaume,  
Sebastien Fritz, L Nicod, Jean-Marc Vacelet

► **To cite this version:**

Mickaël Brochard, Didier Boichard, Aurelien Capitan, Guillaume Guillaume, Sebastien Fritz, et al..  
pANO, le risque d'anomalie létale pour les produits d'accouplements : principe et utilisation en race  
Montbéliarde sur la zone Gen'IA Test. 24. Rencontres autour des Recherches sur les Ruminants (3R),  
Dec 2018, Paris, France. hal-02733878

**HAL Id: hal-02733878**

**<https://hal.inrae.fr/hal-02733878v1>**

Submitted on 2 Jun 2020

**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.

## **pANO, le risque d'anomalie létale pour les produits d'accouplements : principe et utilisation en race Montbéliarde sur la zone GEN'IAtest**

BROCHARD M. (1), BOICHARD D. (2), CAPITAN A. (2)(3), FAYOLLE G. (1), FRITZ S. (2)(3), NICOD L. (4), VACELET J.M. (1).

(1) UMOTEST, 259 route des Soudanières, 01250 Ceyzériat, France

(2) UMR1313 GABI, INRA, AgroParisTech, Université Paris Saclay, 78350 Jouy-en-Josas, France

(3) Allice, 149 rue de Bercy, 75595 Paris, France

(4) Geniatest, 4 rue des épicéas, 25640 Roulans, France

### **RESUME**

Des anomalies génétiques récessives létales et/ou ayant un impact économique reconnu sont présentes dans le génome de tout individu à l'état hétérozygote. Les avancées de la génomique permettent d'en identifier de plus en plus, et de plus en plus rapidement. L'élimination systématique des porteurs n'étant généralement pas possible ni souhaitable, y compris sur la voie mâle à court terme, il est nécessaire de proposer aux éleveurs des solutions pour limiter les accouplements à risque de procréation de produits atteints. pANO, calculé à partir des génotypes connus des reproducteurs ou à défaut de leurs ascendants et des fréquences alléliques raciales, est une prédiction à l'accouplement du risque d'obtenir un produit à naître atteint d'une anomalie au moins. pANO est utilisé depuis une campagne d'insémination dans l'outil d'accouplement de la coopérative GEN'IAtest. Parmi les 96 661 accouplements programmés le risque d'anomalie a été réduit de 25% diminuant à 1,04%. Il aurait pu être encore réduit d'un facteur deux si aucun accouplement à risque détecté ( $pANO \geq 5\%$ ) n'avait été réalisé. Cette 1<sup>ère</sup> campagne d'application est concluante et valide l'intérêt de ce nouvel indicateur. Elle révèle aussi des marges de progrès qui passeront en particulier par la qualité de la mise à disposition de l'information (adaptation des outils) et l'appropriation de pANO par les techniciens et éleveurs.

## **pANO, the risk of genetic defect for the expected progeny: principle and 1st experience for Montbeliard breed in GEN'IAtest area**

BROCHARD M. (1), BOICHARD D. (2), CAPITAN A. (2)(3), FAYOLLE G. (1), FRITZ S. (2)(3), NICOD L. (4), VACELET J.M. (1).

(1) UMOTEST, 259 route des Soudanières, 01250 Ceyzériat, France

### **SUMMARY**

Every genome contains recessive genetic defects that could have significant economic impact. With molecular genomics and genome sequencing progress, more and more of these defects are detected rapidly after sick animals or homozygote deficit are found. Systematic culling of all carriers is not optimal nor possible at all, even among elite bulls. Thus, it is necessary for farm advisers to help breeders to detect and avoid mating at risk of affected progeny. pANO is the potential risk for the expected progeny to be affected by at least one genetic defect among those known in the population. It is derived from parents known genotypes and, when missing, from the genotypes of their ancestors and from breed allelic frequencies. pANO prediction has been in use for one mating campaign in Montbeliard breed by GEN'IAtest AI company. Among 96,661 planned mating the overall risk of affected progeny was reduced by 25% falling to 1.04%. The risk reduction could have been twice larger if all detected at risk mating ( $pANO \geq 5\%$ ) would have been banned. Results from this first year are positive and confirm this new prediction is valuable to advice breeders. But results also reveal that there is still room for improvement, especially by a better dissemination of pANO in on-field tools and by more explanations to technicians and breeders.

### **INTRODUCTION**

Des anomalies génétiques récessives létales et/ou ayant un impact économique reconnu (quelques 10aines à quelques 100aines d'euros par accouplement générant un produit atteint selon Cole (2015)) sont présentes dans le génome de tout individu à l'état hétérozygote. Elles ségrégent à basses fréquences dans les populations. En cas d'émergence forte, elles peuvent avoir des conséquences économiques importantes. Les avancées de la génomique, et le séquençage en particulier, couplés à une organisation des acteurs telle que l'ONAB en France (Grohs *et al.*, 2016), permettent d'en identifier de plus en plus, et de plus en plus rapidement. A ce jour en race Montbéliarde quatre anomalies génétiques graves à l'état homozygote ont été identifiées : SHGC (Floriot *et al.*, 2015) ; MH1 (Fritz *et al.*, 2013, Michot *et al.*, 2017) ; MH2 (Fritz *et al.*, 2013a) ; et MTCP(MH5 dans Fritz *et al.*, 2013b). SHGC est une anomalie gérée depuis plusieurs années, les taureaux porteurs ne sont plus mis en marché, il reste néanmoins quelques vieux taureaux porteurs

utilisés de façon marginale. Pour MH1, MH2 et MTCP, les fréquences de l'allèle muté sont respectivement (juin 2017) de 5,8%, 5,1% et 8,9%.

Différents outils et stratégies de sélection sont mis en œuvre pour éliminer plus ou moins rapidement les anomalies détectées (Boichard *et al.*, 2016). L'élimination brutale des porteurs n'est généralement pas possible et souhaitable car elle induirait une perte génétique importante et une utilisation excessive d'individus non porteurs mais vraisemblablement porteurs d'autres anomalies non encore identifiées. Ainsi en phase de transition lorsqu'une anomalie vient juste d'être identifiée ou tant que le programme de contre-sélection n'aura pas écarté l'ensemble des mâles porteurs il est nécessaire de proposer aux éleveurs des solutions pour limiter les accouplements à risque (c'est-à-dire entre individus porteurs ou à forte probabilité de l'être) et éviter ainsi la procréation de produits atteints. Lorsqu'il s'agit de gérer une anomalie et que l'on connaît le génotype des taureaux, ainsi que d'une part importante des femelles ou à défaut de leurs pères, il est relativement aisé et efficace d'interdire les

accouplements entre porteurs. Cependant avec l'augmentation des anomalies, ce type de filtres indépendants et successifs peut devenir limitant, car interdisant une très forte proportion d'accouplements. Umotest a ainsi conçu pANO pour quantifier à l'accouplement le risque d'homozgotie, toutes anomalies confondues, et éviter les produits à naitre (PAN) atteint. Cette probabilité porte sur les quatre anomalies létales connues et elle peut intégrer quasiment sans délai une anomalie nouvellement identifiée. Elle a été imaginée pour alimenter les outils d'accouplement et de conseil aux éleveurs.

Après un an d'utilisation, nous avons analysé l'intégralité des accouplements programmés (96 661) suite à sa mise en œuvre par la coopérative GEN'IAtest (assurant le service de l'insémination dans les départements 25, 70, 90 et partiellement 52). Après une présentation de la méthode de calcul de pANO, nous présenterons les résultats obtenus jusqu'à quantifier la réduction du risque permise par ce nouvel indicateur. Enfin nous discuterons ces résultats et cette première expérience en conditions réelles.

## 1. L'INDICATEUR pANO : PRINCIPES

pANO est la probabilité pour un accouplement donné d'engendrer un produit atteint d'une anomalie génétique grave parmi celles connues. Cette probabilité, est un risque cumulé pour les anomalies connues soit à ce jour en race montbéliarde (SHGC, MH1, MH2 et MTCP).

pANO est calculé à partir du génotype connu ou prédit de la femelle et du mâle à accoupler. Il repose sur le calcul des probabilités aux génotypes pour chaque locus considéré. Nous nommerons ces probabilités de façon générique ainsi : pAA, pAB et pBB, les probabilités respectivement d'être du génotype A/A, A/B ou B/A, et B/B. Par convention nous considérerons que A est l'allèle sauvage et B l'allèle muté responsable de l'anomalie (à l'état homozygote).

### 1.1. GENOTYPES DES PARENTS ET ASCENDANTS

Les génotypes considérés sont ceux obtenus par test direct de la mutation causale (Boichard *et al.*, 2016) ou à défaut par prédiction à partir d'haplotypes associés (Duchesne *et al.*, 2016). Ces données sont produites par Valogène à partir de génotypages réalisés à Labogéna. Lorsque ces deux types de résultats sont disponibles pour une mutation donnée, priorité est donnée au test sur mutation. Les génotypes étant considérés comme sûrs, pAA=1 et pAB=0 pour un individu A/A et pAA=0 et pAB=1 pour un individu A/B.

### 1.2. CAS DES PARENTS NON GENOTYPES

Lorsqu'un parent ne dispose pas de résultat de test pour un locus donné, le calcul prend en compte sa généalogie si besoin jusqu'aux grands-parents pour estimer ses différentes probabilités (pAA et pAB). Lorsqu'un ascendant ne dispose pas de résultat de test, les fréquences moyennes raciales sont utilisées pour estimer sa transmission allélique au parent à prédire. Si aucun des ascendants ne dispose de résultat de test alors nous appliquons les fréquences raciales directement au parent à prédire. Précisons que les ascendants et le futur parent ayant atteint l'âge de se reproduire, ils sont considérés comme non atteints d'anomalie (pBB = 0). A titre d'exemple, supposons la mère non typée, le grand-père maternel A/B et la grand-mère maternelle non typée. Sachant que la mère ne peut pas être B/B,  $pAA=0,5(1-f_B)/(1-0,5 f_B)$  et  $pAB=0,5/(1-0,5 f_B)$ , avec  $f_B$  la fréquence de B dans la population.

### 1.3. CALCUL DE pANO

Une fois les probabilités aux différents génotypes établies pour les différents locus, les accouplements sont simulés et les probabilités aux différents génotypes des PAN sont calculées. Le résultat pBB pour une anomalie donnée est alors le risque pour le PAN d'être atteint de l'anomalie. Ces

probabilités individuelles sont combinées pour calculer le risque total d'être atteint d'une anomalie au moins. On considère que les anomalies sont indépendantes entre-elles.

## 1.4. UTILISATION POUR LE CONSEIL

pANO est un indicateur unique pour gérer le risque pour une série d'anomalies. Pour 4 anomalies (létales à l'état homozygote avant l'âge de la reproduction), sa valeur est comprise entre 0 et 68,4% (lorsque les 2 parents sont porteurs des 4 anomalies). Le risque pANO peut être classé en 4 groupes tel que présenté dans le tableau 2.

**Tableau 2** Classes de risque selon la valeur de pANO

pANO	Qualification* du risque pour le PAN
0	Risque nul
]0 ; 1%[	Risque très faible
]1% ; 5%[	Risque faible
≥ 5%	A risque : à proscrire

Note : \* Sous réserve d'absence d'erreur de généalogie ou de génotypage des ascendants utilisés.

La recommandation d'Umotest est d'interdire les accouplements dits à risque et d'alerter lorsque le risque est compris entre 1 et 5%.

Umotest a déployé en juillet 2017 un service auprès de ses coopératives adhérentes pour qu'elles puissent connecter leurs outils d'accouplement notamment à ce nouvel indicateur.

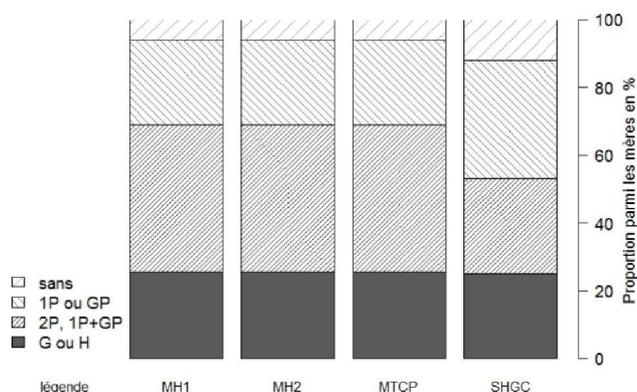
GEN'IAtest l'a mis en œuvre dès le démarrage en adaptant son outil Genelis. Le principe utilisé est de filtrer les recommandations d'accouplement pour exclure celles où pANO est supérieur ou égal à 5% de la même façon que sont exclus les accouplements trop apparentés. Ainsi l'outil ne propose pas d'accouplement interdit. Néanmoins l'éleveur peut décider de ne pas suivre les propositions Genelis et programmer un accouplement interdit sans nécessairement en avoir conscience. En effet les interfaces informatiques avec l'éleveur n'ont pas pu être modifiées à court terme pour afficher pANO.

## 2. RESULTATS DES PREDICTIONS DE GENOTYPE

### 2.1. VOLUMETRIE ET QUALITE DES PREDICTIONS

A l'échelle d'Umotest au bout d'une année de fonctionnement, trois outils sont connectés à ce service. Genelis (GEN'IAtest), MOOTIC (portail éleveur myUMO d'Umotest) et le PAM (40aine de départements du Sud de la France). Ces systèmes ont été initialisés avec les pANO de l'ensemble des accouplements possibles, soit 373 millions de valeurs portant sur plus de 650 000 femelles.

L'un des principaux intérêts de la méthode est d'estimer les probabilités aux génotypes des femelles à accoupler lorsqu'elles ne disposent pas de résultats de test.



Note : 156 902 femelles ; G ou H : test sur génotype ou haplotype ; P : parent avec test ; GP : grand-parent avec test.

**Figure 1** Origine des probabilités aux génotypes des mères à accoupler en zone GEN'IAtest

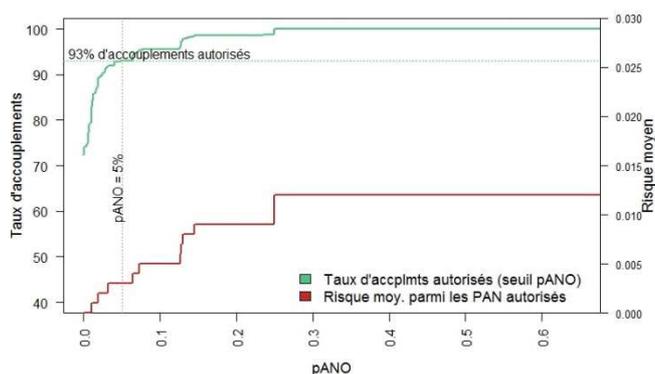
Tel que l'illustre la figure 1, autour d'1/4 des femelles disposaient d'un résultat de test. Selon le locus, 63 à 68% ont été prédites à partir de tests connus parmi leurs ascendants et seulement 6 à 12% ont été prédites aux fréquences raciales.

GEN'IAtest a programmé, en race Montbéliarde (femelle et mâle), sur la période de juillet 2017 à avril 2018, 96 661 accouplements parmi lesquels seulement 16 ont été programmés sans disposer de l'information pANO. Ce 1<sup>er</sup> résultat est important car il atteste du bon fonctionnement du service Umotest qui permet une couverture à plus de 99% des accouplements programmés.

Les résultats présentés, à partir de la partie 3, porteront sur les 96 645 accouplements programmés en connaissant pANO.

## 2.2 RISQUE EN PANMIXIE

L'analyse des résultats de prédiction sur l'ensemble des combinaisons possibles entre le lot de femelles à accoupler et le lot de taureaux disponibles, permet d'anticiper la faisabilité et l'intérêt de différents filtres des accouplements autorisés. Tel que présenté en figure 2, 72% des accouplements possibles présentent un risque nul, et 93% présentent un risque inférieur à 5%. Le risque moyen se stabilise à 12‰ si on accepte tous les accouplements ou si on n'exclue que ceux qui présentent un risque pANO supérieur à 25%. On en déduit qu'en interdisant 7% des accouplements dont le risque pANO est supérieur à 5%, on pourrait diviser le risque global par 4, en atteignant 3‰ PAN.



**Figure 2** Risque moyen et taux d'accouplements autorisés en fonction du seuil pANO d'interdiction

## 2.3. RISQUE MOYEN SANS STRATEGIE DE GESTION

Si on ne s'interdit aucun accouplement, le risque moyen obtenu parmi l'ensemble des accouplements possibles est de 1,2% (fig. 2). Ce risque suppose la panmixie. En réalité les taureaux ne sont pas utilisés de façon équilibrée. Si on considère les taux d'utilisation des taureaux parmi les femelles génotypées non porteuses d'anomalies (accouplements ne présentant aucun risque donc réalisés selon la seule attractivité du potentiel génétique des taureaux) et qu'on les applique à l'ensemble des femelles, cela simule une situation plus réaliste tenant compte de la désirabilité de chaque taureau. Se faisant le risque moyen estimé parmi les PAN est de 1,38%. Ce taux sera la référence pour juger de l'intérêt d'appliquer une stratégie de gestion basée sur pANO.

## 3. ANALYSE DES ACCOUPLEMENTS PROGRAMMES EN 2017-2018

### 3.1. REPARTITION DES ACCOUPLEMENTS SELON LE RISQUE pANO

On constate, comme le détaille le tableau 3 que 70,6% des accouplements programmés présentaient un risque nul, et 82,1% un risque très faible ou nul. Cependant 5,3%, soit 5 083 accouplements ont été programmés en dépit de leur interdiction par Genelis (pANO ≥ 5%), ce qui représente près

des 2/3 des interdictions prévisibles en planifiant les taureaux selon leur attractivité génétique (hors anomalies).

Le taux d'accouplements programmés bien qu'interdits par Genelis pour cause de pANO supérieur à 5% est très stable selon la date de réalisation du conseil aux accouplements. En revanche il varie de 1,9 à 8,5% selon les techniciens ayant réalisé le conseil.

**Tableau 3** Répartition des accouplements selon pANO

pANO	0	]0 ; 1%[	]1% ; 5%[	≥ 5%
Part des accouplements	70,6%	11,5%	12,6%	5,3%

### 3.2. UN RISQUE REDUIT DE 25%

Le risque moyen sur tous les accouplements programmés est de 1,04% soit -25% par rapport au risque de référence sur cette population (1,38%).

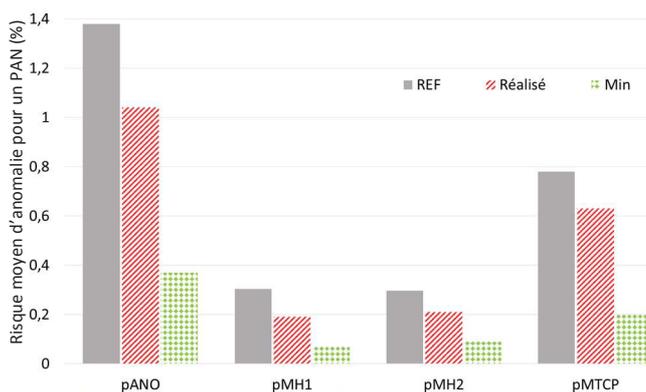
Si aucun accouplement avec un risque supérieur à 5% n'avait été programmé, le risque moyen aurait été de 0,37% soit un risque divisé par quasiment 4 par rapport au risque de référence.

La baisse du risque obtenue peut se traduire par un gain en moyenne de 334 accouplements donnant un produit viable sur la campagne. Mais avec un respect total des interdictions le gain aurait été en moyenne de 978 (environ 1% des accouplements).

Il faut également noter que le risque pANO parmi les 5 083 interdits mais programmés s'élève à 13,12%, soit plus d'un accouplement sur 10 générant un produit non viable.

### 3.3. RISQUE ANOMALIE PAR ANOMALIE

L'analyse de ce risque anomalie par anomalie (fig. 3), révèle que l'interdiction sur seuil pANO permet une réduction du risque pour toutes (REF - Réalisé). La réduction du risque la plus importante est pour MTCP dont la fréquence est aussi la plus élevée. Le risque MTCP passe ainsi de 8‰ à environ 6‰. Mais ce risque pourrait être limité à 2‰ (Min) en ne programmant aucun accouplement à risque (pANO ≥ 5%), selon un ratio tout à fait équivalent à la réduction de pANO. SHGC n'est pas présenté car le risque associé est très faible (de l'ordre de 1/10 000 accouplements). En dehors de vieux taureaux il n'y a plus de porteurs SH autorisés à la monte publique.



Note : REF : accouplements planifiés sans filtre pANO et selon le seul intérêt génétique des taureaux ; Réalisé : accouplements planifiés par GEN'IAtest ; Min : aucun accouplement à risque planifié.

**Figure 3** Risques d'anomalies parmi les PAN en fonction de la stratégie d'interdiction selon pANO

## 4. DISCUSSION

### 4.1. UN INDICATEUR SIMPLE A UTILISER

La première mise en œuvre de pANO a pu être réalisée en quelques jours en juin-juillet 2017 par GEN'IAtest avec une couverture des accouplements réellement programmés à plus de 99,9%. Toutes les femelles, y compris, sans résultat de test (3/4 des femelles), peuvent être accouplées avec une gestion fine du risque. Cet indicateur unique considère toutes

les anomalies létales et/ou à impact économique, connues de façon intégrée (prise en compte du risque total).

Enfin il est conçu de sorte que dès la détection d'une nouvelle anomalie et la diffusion de tests génétiques associés, pANO peut l'intégrer simplement et l'ensemble des systèmes l'utilisant gèrent ce nouveau risque sans adaptation particulière.

Cependant il s'agit d'une information d'un genre nouveau pour évoluer vers une gestion proportionnée du risque des anomalies génétiques. Leur existence dans tous les génomes ne nous permet pas d'envisager une élimination immédiate de tous les reproducteurs porteurs. Bien qu'une stratégie de sélection adaptée soit nécessaire, elle n'a de résultat qu'après plusieurs mois et plus souvent plusieurs années selon la gravité et la fréquence de l'anomalie. Il convient donc de gérer le risque au niveau des accouplements sans délai. Cette gestion de risque permise par pANO est un raisonnement nouveau en élevage. Il faut désormais appréhender une notion de probabilité ou risque moyen. Le risque zéro, aux erreurs près (de test ou de généalogie) reste possible mais limite grandement les possibilités d'accouplement.

#### 4.2. UN INDICATEUR EFFICACE

L'application d'une stratégie d'interdiction par filtre sur pANO des accouplements autorisés par le logiciel Genelis a permis une réduction du risque en élevage d'environ 25%. Cette réduction aurait pu être de quasiment 75% mais 5 083 accouplements éliminés par pANO ont été néanmoins programmés. Bien que cela reste le choix de l'éleveur, on peut penser qu'un affichage effectif du risque pANO dans l'outil d'accouplement aurait réduit fortement ces accouplements. Les interfaces des outils d'échanges avec l'éleveur n'ont effectivement pas pu être modifiées pour afficher dès 2017 les valeurs pANO. Le logiciel d'accouplement de GEN'IAtest étant en cours de réécriture, il intégrera cet indicateur dès son déploiement pour la campagne 2018-2019. Le portail éleveur d'Umotest myUMO/MOOTIC permet également depuis juillet 2018 aux éleveurs de tester des accouplements en tenant compte de pANO, avec un système d'affichage conditionné (rouge pour  $pANO \geq 5\%$  et jaune pour  $5\% > pANO \geq 1\%$ ). Un travail d'information et de « formation » des techniciens et éleveurs est en cours pour faciliter l'appropriation de ce nouvel indicateur.

#### 4.3. UN OUTIL DE GESTION, MAIS PAS DE SELECTION

pANO peut être un outil de gestion efficace pour éviter les accouplements à risque, toutefois il n'impacte pas le taux d'utilisation des reproducteurs (mâles ou femelles) porteurs d'anomalies connues lorsque le risque est jugé acceptable. Il n'a ainsi qu'un impact très limité (5 à 10% des accouplements potentiels) sur la transmission des allèles délétères. Il doit donc être complété par une stratégie de sélection pour réduire la fréquence des allèles délétères et en particulier sur la voie mâle aller rapidement vers des taureaux non porteurs. Autre limite pANO traite sur un même plan des anomalies aux conséquences économiques très différentes (Cole, 2015, Hozé *et al.*, 2018). Alors que MH1 et MH2 sont responsables des pertes embryonnaires, SHGC et MTCP sont responsables de mortalités des jeunes avec des conséquences économiques beaucoup plus lourdes. En conséquence, des stratégies de sélection différenciées sont à envisager. Une méthode consiste à intégrer ces anomalies dans l'objectif de sélection, avec un poids négatif, tel que le proposent Hozé *et al.* (2018) en formulant un ISUG dépendant du génotype aux anomalies de l'individu. Par ailleurs, sur la base des calculs des probabilités d'être homozygote aux différentes anomalies, et des coefficients économiques associés (Hozé *et al.*, 2018), nous pourrions demain appliquer la méthode de Cole (2015), permettant de hiérarchiser conjointement les anomalies et les aptitudes

génétiques escomptées des PAN selon leur impact économique.

## CONCLUSION

L'analyse de cette première année de déploiement révèle qu'une prise en compte *a minima* dans un logiciel d'accouplement largement déployé, a permis une réduction immédiate de 25% du risque global. Des marges de progrès nettes apparaissent et elles passent essentiellement par la qualité de la mise à disposition et appropriation de pANO auprès des techniciens et éleveurs. A cette condition on peut escompter de réduire de 2 fois encore le risque global pour atteindre environ 4‰ PAN.

Cependant cet outil ne se substituera pas à une stratégie de sélection progressive adaptée au type d'anomalie (impact économique et fréquence). Cette stratégie pouvant aller jusqu'à une éradication rapide par la voie mâle. Par exemple, pour les anomalies les plus impactantes économiquement (SHGC et MTCP), les entreprises de sélection montbéliardes ont décidé conjointement d'un plan de disparition parmi les taureaux mis sur le marché.

Cela révèle également l'importance de disposer de systèmes de détection efficace des anomalies tels que l'ONAB et ensuite une organisation pour alimenter rapidement les bases de données génotypiques avec les nouveaux résultats de tests. Il est également important de poursuivre un travail de fond pour maîtriser l'augmentation de consanguinité inhérente au processus de sélection.

Enfin, cette méthode de prédiction à partir de l'ascendance et de simulations des accouplements possibles, est également employée pour des mutations d'intérêt recherchées (variant B de la caséine kappa) ou pas (MILKA, anomalie de décoloration de la toison).

**Boichard, D., Grohs, C., Michot, P., Danchin-Burge, C., Capitan, A., Genestout, L., Barbier, S., Fritz, S. 2016.** INRA Prod. Anim. 29(5):351-358.

**Cole, J.B. 2015.** Genet. Select. Evol., 47-94.

**Duchesne, A., Grohs, C., Michot, P., Bertaud, M., Boichard, D., Floriot, S., Capitan, A. 2016.** INRA Prod. Anim. 29(5):319-328.

**Floriot, S., Vesque, C., Rodriguez, S., Bourgain-Guglielmetti, F., Karaiskou, A., Gautier, M., Duchesne, A., Barbey, S., Fritz, S., Vasilescu, A., Bertaud, M., Moudjou, M., Halliez, S., Cormier-Daire, V., E.L. Hokayem, J., Nigg, E.A., Manciaux L., Guatteo, R., Cesbron, N., Toutirais, G., Eggen, A., Schneider-Maunoury, S., Boichard, D., Sobczak-Thépot, J., Schibler, L. 2015.** Nat. Com., DOI: 10.1038/ncomms7894.

**Fritz, S., Capitan, A., Djari, A., Rodriguez, S., Barbat, A., Baur, A., Grohs, C., Weiss, B., Boussaha, M., Esquerre, D., Klopp, C., Rocha, D., Boichard, D. 2013a.** PLoS ONE 8(6):e65550.

**Fritz, S., Capitan, A., Djari, A., Grohs, C., Boussaha, M., Baur, A., Barbat, A., Lefebvre, R., Esquerre, D., Klopp, C., Rocha, D., Boichard, D. 2013b.** 20èmes Renc. Rech. Ruminants, Paris, France, 5-6 déc. 2013.

**Grohs, C., Duchesne, A., Floriot, S., Deloche, M.-C., Boichard, D., Ducos, A., Danchin-Burge, C. 2016.** INRA Prod. Anim. 29(5):307-317.

**Hozé, C., Fritz, S., Baur, A., Grohs, C., Danchin-Burge, C., Boichard, D. 2018.** 24èmes Renc. Rech. Ruminants, Paris, France, 5-6 déc. 2018.

**Michot, P., Fritz, S., Barbat, A., Boussaha, M., Deloche, M.-C., Grohs, C., Hoze, C., Le Berre, L., Le Bourhis, D., Desnoes, O., Salvetti, P., Schibler, L., Boichard, D., Capitan A. 2017.** J. Dairy Sci. 100:8176-8187.