HAL
open science

Mise en place d'une sélection assistée par marqueurs dans les trois principales races bovines laitières françaises.

Sebastien S. Fritz, J Jacques J. J. Colleau, Tom T. Druet, Marie Yvonne M. Y. Boscher, Marie-Noëlle M.-N. Rossignol, A. Malafosse, Didier Boichard

To cite this version:

Sebastien S. Fritz, J Jacques J. J. Colleau, Tom T. Druet, Marie Yvonne M. Y. Boscher, Marie-Noëlle M.-N. Rossignol, et al.. Mise en place d'une sélection assistée par marqueurs dans les trois principales races bovines laitières françaises.. 10èmes Rencontres Recherches Ruminants, 34 décembre 2003, Dec 2003, Paris, France. hal-02761731

HAL Id: hal-02761731

https://hal.inrae.fr/hal-02761731v1

Submitted on 4 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.

Mise en place d'une Sélection Assistée par Marqueurs dans les trois principales races bovines laitières françaises

S. FRITZ (1), J.J. COLLEAU (2), T. DRUET (2), M.Y. BOSCHER (3), M.N. ROSSIGNOL (3), A. MALAFOSSE (1), D. BOICHARD (2).
(1) Union Nationale des Coopératives agricoles d'Elevage et d'Insémination Animale, 149 rue de Bercy, 75595 Paris Cedex 12, France
(2) INRA Station de Génétique Quantitative et Appliquée, 78352 Jouy-en-Josas, cedex, France
(3) GIE LABOGENA, 78352 Jouy-en-Josas, cedex, France.

RESUME - Entre 1996 et 1999, un programme de grande envergure de détection de QTL (régions chromosomiques ayant un effet significatif sur un caractère quantitatif) chez les bovins laitiers a été réalisé par le Département de Génétique Animale de l'INRA en association avec la profession, représentée par l'UNCEIA. A partir des résultats obtenus, un programme de Sélection Assistée par Marqueurs (SAM) s'est mis en place depuis la fin de l'année 2000 dans les races montbéliarde, normande et holstein. Au total, 43 marqueurs microsatellites permettent le suivi de génération en génération de 14 régions chromosomiques contenant des QTL de production laitière, de richesse du lait, de morphologie, de résistance aux mammites et de fertilité femelle. L'intérêt d'un tel programme chez les bovins laitiers se situe essentiellement au niveau des jeunes animaux sans performance propre : les jeunes mâles candidats au testage sur descendance et les jeunes femelles candidates aux noyaux de sélection. L'objectif de la SAM est de fournir aux sélectionneurs des estimations les plus précises possibles du niveau génétique de ces jeunes animaux sur les objectifs de sélection, en particulier sur les caractères à faible héritabilité (difficiles à sélectionner classiquement) comme la résistance aux mammites ou la fertilité femelle. Dans une étude récente, les paramètres de l'évaluation ont été vérifiés sur une large population d'animaux. L'existence des principaux QTL a été confirmée dans chacune des trois races et en moyenne 4 à 5 QTL expliquent la moitié de la variance génétique totale des caractères étudiés. Afin d'apprécier l'opportunité d'une réduction de la taille des programmes de sélection, cette étude a également cherché à vérifier l'efficacité prédictive de la SAM sur une population de vaches non sélectionnées. Les résultats obtenus sont tous favorables à la SAM mais ils sont pour l'heure encore trop imprécis pour être véritablement concluants. Dans le futur, des analyses complémentaires utilisant une base de données enrichie de nouveaux typages chercheront à valider ces premiers résultats.

Implementing Marker-Assisted Selection in the three main French breeds of dairy cattle

S. FRITZ (1), J.J. COLLEAU (2), T. DRUET (2), M.Y. BOSCHER (3), M.N. ROSSIGNOL (3), A. MALAFOSSE (1), D. BOICHARD (2)
(1) Union Nationale des Coopératives agricoles d'Elevage et d'Insémination Animale, 149 rue de Bercy, 75595 Paris Cedex 12, France

SUMMARY - Between 1996 and 1999, a large QTL (chromosomic regions with a significant effect on a quantitative trait) detection experiment in dairy cattle was carried out by Animal Genetics Department of INRA in partnership with industry, represented by UNCEIA. Based on the results obtained, a Marker-Assisted Selection (MAS) programme was implemented, at the end of year 2000, in the three main French dairy cattle breeds : montbéliarde, normande et holstein. On the whole, 43 microsatellite markers allowed following transmission over generations of 14 chromosomal regions containing QTL, and affecting milk production or composition, type, mastitis resistance or female fertility. The value of such a program in dairy cattle concerned young animals without performance : young males before progeny test and young females in selection nuclei before first breeding. The objective of MAS was to provide breeding companies with most precise estimations of breeding value for breeding goal, in particular for low heritability traits (difficult to select for, classically) such as mastitis resistance or female fertility. In a recent study, the evaluation parameters were checked on a large population of animals. Existence of the main QTL was confirmed in each of the three breeds and on average, 4 or 5 QTL explained half of the total genetic variance of the traits of interest. In order to evaluate the possibility of reducing the size of the breeding programmes, an additional aim of this study was to check the prediction ability of MAS, on a non-selected dairy cattle population. Observed prediction abilities were in favour of MAS. However, these results are still too imprecise to be conclusive. In the future, further analyses using a database with additional genotyping will be performed in order to validate these first results.

INTRODUCTION

Le programme français de détection de QTL (Quantitative Trait Locus), régions chromosomiques associées à des variations significatives pour un caractère quantitatif, réalisé entre 1996 et 1999 chez les bovins laitiers dans les races montbéliarde, normande et holstein a permis d'étudier plus finement le déterminisme génétique de caractères liés à la production laitière (quantité et qualité du lait), à la morphologie des animaux et à leur fonctionnalité, caractères permettant aux éleveurs de réduire les coûts de production : fertilité femelle (taux de réussite à l'insémination) et résistance aux mammites (estimée par la numération cellulaire du lait). Les résultats de ce programme ont motivé l'ensemble des professionnels de la filière française à investir dans un programme de Sélection Assistée par Marqueurs (SAM) car dans un contexte économique difficile, un tel programme apparaît comme une solution efficace pour réduire les coûts des schémas de sélection tout en assurant la continuité du progrès génétique.

1. LE PROGRAMME FRANÇAIS DE SELECTION ASSISTÉE PAR MARQUEURS CHEZ LES BOVINS LAITIERS

Depuis la fin de l'année 2000, un programme de SAM s'est mis en place en France dans les trois principales races bovines laitières françaises. Ce programme de recherche unit contractuellement trois organismes jusqu'à fin 2004 : l'INRA pour les développements méthodologiques et l'évaluation mensuelle des animaux, LABOGENA pour le génotypage des animaux et l'UNCEIA qui représente huit organismes de sélection.

1.1. LES MOTIVATIONS

Une SAM sur un caractère d'intérêt agronomique engendre inévitablement des coûts supplémentaires de génotypages par rapport à une sélection classique. La conséquence immédiate de cette remarque est que la SAM ne peut se montrer économiquement intéressante que si les gains qu'elle permet d'effectuer vis-à-vis de la sélection classique compensent les coûts des génotypages. Chez les bovins laitiers, deux types de caractères peuvent être concernés : les caractères qui ne s'expriment que chez la femelle et les caractères difficiles à sélectionner (à faible héritabilité).

L'intérêt majeur de la SAM se porte sur les étapes précoces de sélection, c'est-à-dire sur les animaux sans descendants et/ou qui ne possèdent pas de performances propres : les jeunes mâles candidats au testage sur descendance et les jeunes femelles candidates aux noyaux de sélection. En sélection classique, ces animaux sont choisis principalement sur leur ascendance mais grâce à la SAM, on peut envisager d'avoir une première indication de leur niveau génétique sur l'objectif de sélection.

Dans l'espèce bovine, la SAM couplée à l'utilisation des biotechnologies (transplantation embryonnaire, OPU-FIV) présente également de nombreux avantages. Tout d'abord, elle permet d'optimiser le choix des femelles à travailler avec ces techniques relativement onéreuses. Ensuite il est possible de faire procréer plusieurs descendants à un même couple de parents à haut niveau génétique. Contrairement à la sélection classique, la SAM se présente comme un moyen efficace de distinguer dans ces fratries les animaux *a priori* les plus intéressants sur l'objectif de sélection.

La participation des unités de sélection au programme SAM est inévitablement liée au contexte économique aujourd'hui difficile. En effet, le nombre d'inséminations dans les principales races bovines laitières n'a fait que baisser au cours des dix dernières années. Dans ces conditions, il devient indispensable pour la survie de ces unités de réduire les coûts des schémas de sélection. En permettant de réduire la taille des séries de testage, la SAM apparaît comme une solution à ce problème tout en assurant la continuité du progrès génétique. A cela s'ajoute également la possibilité de mieux sélectionner les caractères fonctionnels (résistance aux mammites, fertilité femelle) à faible héritabilité qui intéressent de plus en plus les éleveurs.

1.2. ORGANISATION PRATIQUE

Lors du démarrage de ce programme, 37 marqueurs microsatellites (séquence d'ADN contenant une répétition d'un motif de 2, 3 ou 4 paires de bases) encadrant 14 régions du génome bovin ont été choisis dans le but de suivre des QTL liés aux caractères de production laitière : quantité et qualité du lait (chromosomes 3, 6, 7, 14, 19, 20, 21, 23 et 26), des QTL intervenant sur la résistance aux mammites (chromosomes 2, 10, 15 et 23) et des QTL liés à la fertilité femelle (chromosomes 1, 7, 10 et 21). Avec l'amélioration des connaissances sur les QTL, le nombre de marqueurs utilisés dans le programme est aujourd'hui de 43 microsatellites.

En pratique, LABOGENA type 10000 animaux par an au cours du programme initialement prévu sur une durée de trois ans et aujourd'hui reconduit jusqu'à fin 2004. Ce laboratoire s'est engagé à retourner les résultats de typage d'un animal en moins de 4 semaines afin que les jeunes animaux soient évalués le plus précocement possible. En routine, il s'écoule en moyenne entre 6 et 8 semaines entre l'envoi d'un prélèvement de sang d'un animal (source d'ADN) à LABOGENA et la restitution des valeurs génétiques aux unités de sélection.

Dans la configuration actuelle du programme SAM, on ne connaît pas les gènes sous-jacents aux différents QTL et on fait par ailleurs l'hypothèse d'équilibre de liaison entre les différents allèles aux marqueurs et aux QTL. C'est-à-dire que le simple génotypage d'un jeune candidat sur les marqueurs du programme ne suffit pas à estimer son niveau génétique. Il faut tenir compte des typages effectués sur des apparentés (*cf.* figure 1). Près de la moitié des typages du programme concernent des animaux avec performances ou index, les historiques : les taureaux d'insémination, et les complémentaires : les filles de testage ou de service des principaux taureaux et les mères des jeunes animaux. Ces typages sont utiles à l'ensemble des unités de sélection adhérentes au programme SAM et leur financement est donc mutualisé. L'autre moitié des typages concernent les jeunes animaux sans performance : les candidats. Le coût de ces typages est donc propre à chaque unité. Des droits de typage leur sont donc attribués proportionnellement au nombre de taureaux mis en testage chaque année.

Figure 1 : Animaux-clés d'un programme SAM chez les bovins laitiers

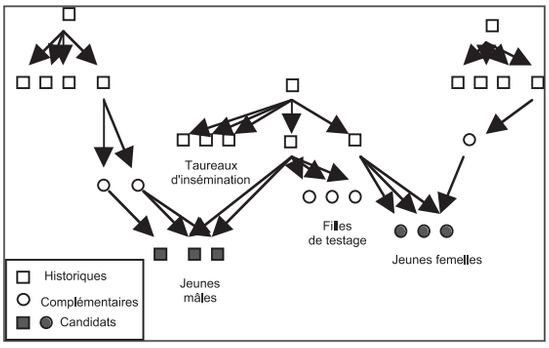
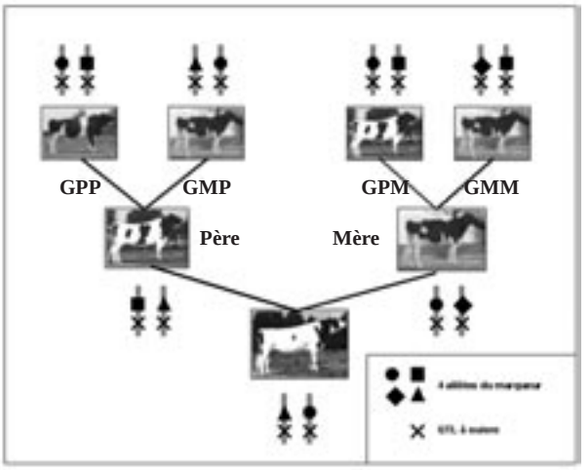


Figure 2 : Suivi d'un QTL à l'aide d'un marqueur moléculaire



2. EVALUATION GENETIQUE ASSISTEE PAR MARQUEURS

Une évaluation génétique est réalisée mensuellement et chaque unité adhérente au programme reçoit l'ensemble des index SAM des candidats qui lui appartient. Actuellement, sept caractères sont évalués : les cinq caractères de production laitière (quantité et qualité du lait) et deux caractères fonctionnels (numération cellulaire du lait et fertilité femelle). Il est prévu d'ajouter dans les mois qui viennent des caractères liés à la morphologie de la mamelle.

2.1. LA METHODE D'EVALUATION

La méthode d'évaluation est une simple extension unicaractère pour l'instant de l'évaluation classique utilisée en modèle animal. Dans l'évaluation génétique assistée par marqueurs, on décompose les valeurs génétiques en une composante polygénique et en une somme d'effets des différents allèles (forme que peut prendre un gène) des QTL. Par exemple, dans le cas simple d'un unique QTL, on a :

$$g_i = u_i + v_{i1} + v_{i2}$$

où g_i : valeur génétique de l'animal i
u_i : composante polygénique de l'animal i
v_{i1} : effet de l'allèle paternel du QTL de l'animal i
v_{i2} : effet de l'allèle maternel du QTL de l'animal i

On réunit sous le terme de composante polygénique l'ensemble des gènes qui interviennent sur la variabilité du caractère évalué et qui ne sont pas suivis par des marqueurs moléculaires. Comme pour un index ascendance classique, on suppose donc qu'un jeune candidat a reçu en moyenne la moitié de la valeur de la composante polygénique paternelle et la moitié de la valeur de la composante polygénique maternelle, la valeur résiduelle restant très importante (aléa de méiose).
Au niveau des QTL, on va en revanche chercher à suivre la transmission exacte des allèles. Pour cela, on va utiliser les informations disponibles pour les marqueurs moléculaires les plus proches du QTL.

Dans l'exemple de la figure 2, le marqueur moléculaire permet de suivre la transmission des allèles d'un QTL proche. On peut ainsi mettre en évidence que l'allèle du QTL d'origine paternelle du candidat est identique (sauf éventuelle recombinaison entre le marqueur et le QTL) à celui de la grand-mère paternelle (proche de ▲) et l'allèle du QTL d'origine maternelle à celui du grand-père maternel (proche de ●).
Finalement, l'index SAM du jeune candidat de cet exemple correspond à la somme de :
- la moitié de la composante polygénique estimée du père
- la moitié de la composante polygénique estimée de la mère
- l'effet estimé de l'allèle du QTL transmis par la grand-mère paternelle (GMP)
- l'effet estimé de l'allèle du QTL transmis par le grand-père maternel (GPM)

2.2. LES PARAMETRES DE L'EVALUATION

Les paramètres nécessaires à l'évaluation génétique assistée par marqueurs sont : la position des QTL et la part de variance génétique expliquée par chacun des QTL. Les paramètres initiaux de l'évaluation ont été estimés à partir du programme national de détection de QTL, c'est-à-dire à partir de 14 familles qui mélangeaient les trois races.
Au cours d'une étude récente, on a cherché à confirmer ces paramètres dans chacune des trois races et à partir de l'ensemble des typages disponibles. Pour cela, on s'est appuyé sur un modèle identique à celui utilisé dans l'évaluation mais où chaque famille de père était supposée indépendante des autres et où les mères étaient supposées inconnues. Ces hypothèses ont dû être faites en raison de l'absence de typages pour les mères des historiques. Au total, 609 taureaux montbéliards, 841 taureaux normands et 2996 taureaux holstein appartenant à respectivement 12, 17 et 43 familles de père ont été conservés dans l'étude.
Grâce à cette étude, on s'est aperçu que les paramètres initiaux étaient tout à fait en accord avec les paramètres de la race holstein. En revanche, quelques modifications ont été nécessaires dans les deux autres races. Les résultats les plus intéressants de cette étude sont la confirmation de l'existence des QTL majeurs de la race holstein dans les deux autres races et la confirmation qu'une part importante de la variance génétique est expliquée par les QTL de la SAM en particulier pour les caractères fonctionnels (*cf.* tableau 1). Toutefois, les résultats obtenus en race holstein sont beaucoup plus précis que ceux obtenus dans les deux autres races.

Tableau 1 : Principaux résultats obtenus lors de la validation des paramètres de l'évaluation génétique

	Caractère	Nb de QTL suivis	Part de variance génétique expliquée
Holstein	Lait	4	45%
	TB	4	55%
	TP	4	45%
	Fertilité	4	35%
Nmde	Lait	5	30%
	TB	5	45%
	TP	5	60%
	Fertilité	4	45%
Mblrde	Lait	3	25%
	TB	4	50%
	TP	4	60%
	Fertilité	3	50%

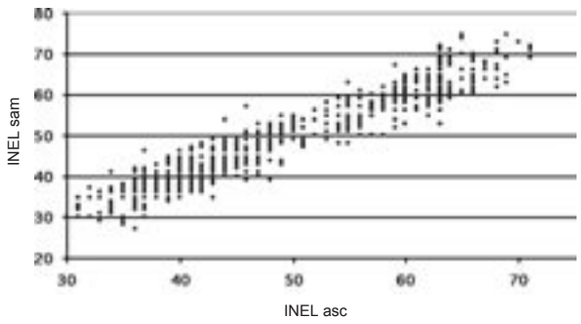
3. VERIFICATION DE L'EFFICACITE DE LA SAM

Après deux ans et demi de programme, près de 18000 animaux sont génotypés et tous les outils méthodologiques et informatiques ont été développés pour permettre en routine une évaluation génétique assistée par marqueurs des jeunes animaux. Il convient toutefois de valider l'efficacité des index SAM calculés.

3.1. VARIATIONS DES INDEX SAM

Lors de l'évaluation d'août 2003, 645 fils de 9 pères à taureaux : LARSEAU, LECUYER, LUCILIUS (race montbéliarde), JOACHIM, LOBBY, LOOK (race normande), MARGRIET, MELKIOR et MONZA (race holstein), ont été évalués sur les cinq caractères de production laitière. La figure 3 illustre la répartition des INEL SAM de ces candidats en fonction des INEL ascendances classiques (la demi-somme des index parentaux).

Figure 3 : Répartition des INEL SAM en fonction de l'INEL ascendance des 645 fils de 9 pères à taureaux



3.2. VALIDATION DES INDEX SAM

Pour vérifier l'efficacité prédictive de la SAM, on s'est appuyé sur une population de vaches non sélectionnées pour éviter tout biais : les filles de testage génotypées dans le cadre de la SAM. Dans un premier temps, on a calculé des index SAM pour ces vaches comme si elles étaient de simples candidates (sans performance) puis on a comparé ces index avec les performances réelles corrigées des effets fixes. En pratique, 625 vaches montbéliardes, 516 vaches normandes et 917 vaches holstein ont été utilisées pour cette étude. On a ensuite réalisé des régressions linéaires intra père des performances sur les index SAM. D'un point de vue statistique, le coefficient de régression β signifie que lorsque l'index SAM augmente de 1, la performance moyenne augmente de β (*cf.* tableau 2).

Tableau 2 : Coefficients de régression β des différentes analyses

	Montbéliarde	Normande	Holstein
Lait	0,55	0,55	1,21
TB	0,44	0,67	0,31
TP	0,30	0,76	0,71
Cellules	0,73	0,98	0,60

Tous ces coefficients sont positifs donc favorables à la SAM mais ils sont trop imprécis pour véritablement conclure à l'efficacité de la SAM. C'est pourquoi des typages complémentaires ont été lancés sur le terrain afin de valider ces premiers résultats. La réduction de la taille des programmes de sélection ne pourra être envisagée que si la validation de la SAM donne clairement les résultats attendus.

CONCLUSION

Les principaux développements nécessaires à la réalisation d'une Sélection Assistée par Marqueurs chez les bovins laitiers ont été réalisés au cours des deux premières années du programme. A terme l'objectif du programme est de permettre aux professionnels d'intégrer la SAM dans leur schéma de sélection afin d'en diminuer les coûts tout en assurant la continuité du progrès génétique : optimisation du choix des jeunes animaux sans performance et réduction de la taille des séries de testage. Elle doit également permettre une sélection plus efficace des caractères fonctionnels à faible héritabilité qui intéressent de plus en plus les éleveurs.

Bennewitz J., Reinsch N., Grohs C., *et al.*, 2003. Genet. Sel. Evol., 35, 319-338.
Boichard D., Fritz S., Rossignol M.N., *et al.*, 2002. 7th WCGALP, N°22-03.
Boichard D., Grohs C., Bourgeois F., *et al.*, 2003. Genet. Sel. Evol., 35, 77-101.
Colleau J.J., 1999. Renc. Rech. Ruminants, 6, 231-233.
Fernando R.L., Grossman M., 1989. Genet. Sel. Evol., 21, 467-477.
Meuwissen T.H.E., Van Arendonk J.A.M., 1992. J. Dairy Sci., 75, 1651-1659.
Ruane J., Colleau J.J., 1996. J. Dairy Sci., 79, 1666-1678
Spelman R, Van Arendonk J.A.M., 1997. J. Dairy Sci, 80, 3399-3410.
Verrier E., 2001. Genet. Sel. Evol., 33, 17-38.