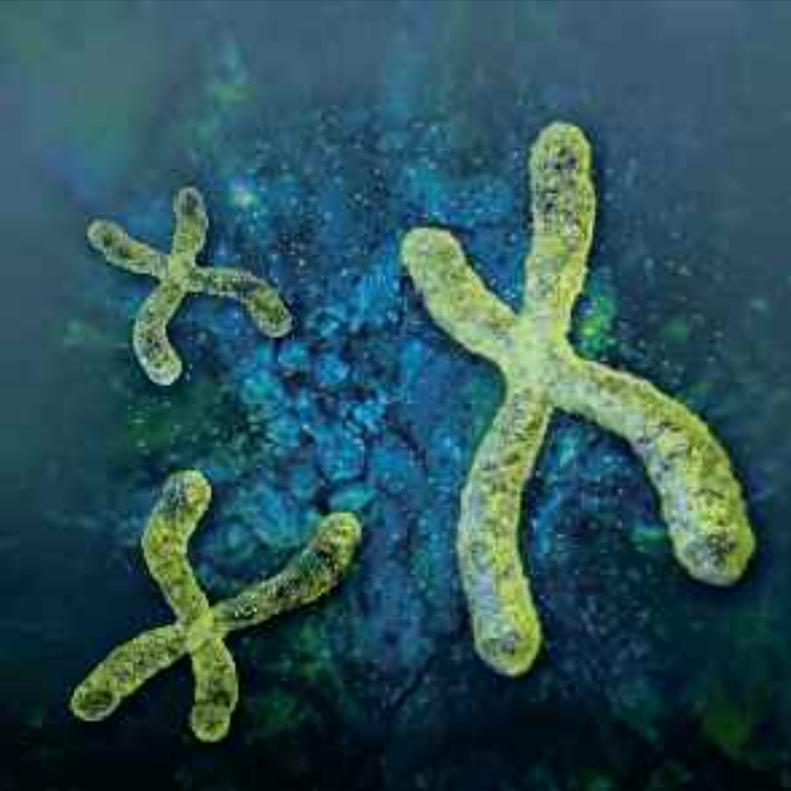




France
Génétique
Elevage



La révolution génomique

Une nouveauté pour la sélection des bovins laitiers : la SAM

La révolution génomique

Une nouveauté pour la sélection des bovins laitiers : la SAM

Aujourd'hui, le monde de la sélection des bovins laitiers vit une évolution considérable, grâce aux possibilités offertes par les techniques de génomique pour évaluer les animaux reproducteurs avec une bonne précision alors qu'ils sont encore très jeunes. Ces techniques nouvelles amènent un changement profond dans la conduite des programmes de sélection. Les conséquences dépassent d'ailleurs les programmes, et concernent aussi les autres maillons du dispositif génétique que sont le contrôle des performances et la certification des filiations.

Pour répondre aux principales interrogations relatives à l'interprétation et à l'utilisation des index SAM publiés à partir de juin 2009, FGE propose un jeu de « questions – réponses » organisé autour de différents thèmes pour mieux comprendre et appréhender les enjeux et les implications de la sélection génomique.



Sommaire

1 Les apports de la génomique

Page 4

1. Qu'est-ce que la génomique ?
2. Qu'est-ce que la Sélection Assistée par les Marqueurs ?
3. Pourquoi ce progrès arrive-t-il en 2009 ?
4. Depuis quand utilise-t-on la SAM pour la sélection des bovins laitiers en France ?
5. Comment fait-on la correspondance entre le repérage d'un gène et la valeur génétique exprimée en kilos de lait ou points de morphologie ou de fertilité ?
6. Qui sont les taureaux du groupe de référence ? Est-ce que ce groupe change ? Quand ?
7. Est-ce que la méthode française a été validée ? Comment ?
8. Où en sont les autres races laitières, les races allaitantes, et les autres espèces ?
9. Où en sont les pays étrangers ?
10. Et Interbull dans tout ça ?

2 L'interprétation des index SAM

Page 8

1. Quelle est la différence entre les index SAM et les index classiques d'un taureau ? Peut-on les comparer ?
2. Les index SAM sont-ils plus ou moins précis que les index classiques ? Est-ce qu'on peut leur associer une fourchette d'incertitude ?
3. Est-ce que l'effet des QTL peut varier dans le temps ? Pourquoi ? Et un index SAM ?
4. Est-ce qu'on peut calculer un ISU même si tous les caractères ne sont pas indexés ?
5. Pour les taureaux bien connus sur des dizaines de milliers de filles (BOIS LEVIN, DIAMETRE, JOCKO BESN), est-ce que la somme des effets des QTL donne la même chose que l'index ? Si non, d'où vient la différence ?
6. Quels écarts peut-on attendre entre l'index SAM d'un jeune taureau et sa valeur génétique vraie ?

3 Les conditions de publication des index SAM

Page 11

1. Les index SAM sont-ils publics ou privés ?
2. Quels sont les éléments qui déclenchent la publication d'un index SAM ?
3. Si un taureau pourvu d'un index SAM devient indexé sur sa descendance, quel index affiche-t-on ?
4. Est-ce qu'un éleveur peut demander un génotypage pour une femelle (ou un mâle) de son troupeau ?

4 Les conséquences sur les programmes de sélection et sur le dispositif génétique

Page 12

1. Quel est l'intérêt pour la sélection ? Plus précisément par rapport aux évaluations classiques ?
2. Est-ce que le testage devient inutile ?
3. Est-ce que le contrôle laitier et le pointage des femelles deviennent inutiles ?
4. Comment utiliser les taureaux évalués SAM mis sur le marché ?
5. Pourquoi certaines ES proposent-elles des taureaux par lots (ou packs) ?
6. Est-ce qu'on peut utiliser un taureau étranger sur la base de ses index génomiques obtenus hors de France ?
7. Est-ce qu'on va génotyper des mères à taureaux déjà indexées ?
8. Est-ce qu'on peut avoir un index SAM pour un embryon ?
9. La sélection génomique favorise-t-elle la diversité génétique ?
10. Les anomalies génétiques sont-elles aussi recherchées à l'occasion du génotypage ?
11. Combien de taureaux et de femelles sont actuellement indexés SAM ?
12. Quels progrès attend-on de plus pour les prochaines années ?

5 Lexique

Page 16

1 Les apports de la génomique



1. Qu'est-ce que la génomique ?

C'est la science qui étudie le **génom**e, c'est-à-dire l'**ADN** contenu dans les **chromosomes**, et en particulier les **gènes**. Cette science s'est surtout développée depuis les années 1990 avec les progrès des techniques de détection des **marqueurs** et des **gènes**, et les avancées de la bioinformatique. Les cartes génétiques puis les séquençages de l'**ADN** de différentes espèces en ont été les premières applications importantes.

2. Qu'est-ce que la Sélection Assistée par les Marqueurs ?

La sélection assistée par les Marqueurs ou **SAM** est une méthode de sélection qui s'appuie sur la détection, dans le génome, de régions responsables d'une partie de la variabilité génétique d'un caractère. Ces régions sont appelées **QTL** (pour Quantitative Trait Locus). Les **QTL** présentent des formes (ou **allèles**) associées à des effets différents sur des caractères. Le suivi des différents allèles d'un **QTL** de génération en génération est réalisé à l'aide de marqueurs situés dans la même région du génome.

La valeur génétique d'un reproducteur est alors estimée en additionnant les effets des différents **QTL**. Le suivi des allèles des **QTL** par les marqueurs permet donc de prédire la valeur d'un reproducteur, avant même de connaître les performances de l'animal ou de ses descendants.

3. Pourquoi ce progrès arrive-t-il en 2009 ?

Les évolutions technologiques récentes permettent de génotyper un animal pour plusieurs dizaines de milliers de marqueurs simultanément sur un support appelé « **puce à ADN** ». Ces marqueurs sont caractérisés par une mutation ponctuelle d'une base dans la séquence d'**ADN** et sont nommés **SNP** (pour Single Nucleotide Polymorphism). Aujourd'hui les puces les plus répandues ont un maillage de 54 000 **SNP** et permettent d'encadrer des régions contenant en moyenne deux gènes.

4. Depuis quand utilise-t-on la SAM pour la sélection des bovins laitiers en France ?

La **SAM₁** (2001-2008) était basée sur le suivi de marqueurs moléculaires de première génération. Ceux-ci étaient peu nombreux (une quarantaine de marqueurs **microsatellites**) et permettaient de suivre seulement les **QTL** ayant un impact majeur sur un caractère. Comme le maillage ainsi réalisé était relativement lâche, le suivi des **QTL** ne pouvait être garanti qu'entre générations proches. La **SAM₁** était donc surtout utilisée pour le tri des jeunes candidats (futures mères à taureaux ou veaux avant le testage) au sein d'une même famille, parmi des candidats dont l'ascendance connue était complétée par les informations aux marqueurs. D'importants efforts de **génotypage** étaient nécessaires chez les ancêtres et les apparentés des jeunes animaux pour estimer les effets de leurs **QTL** et permettre la sélection essentiellement intra-famille. La **SAM₂** (démarrée en 2008) exploite maintenant la nouvelle génération de marqueurs **SNP**, qui permettent de préciser les positions des **QTL** sur des petits segments de chromosome (« régions ») contenant une dizaine de gènes au maximum. Pour chaque région, les animaux ayant hérité des mêmes allèles aux **SNP** ont une très grande probabilité d'avoir hérité en même temps du même allèle au **QTL**.

Les estimations des effets des QTL ne sont plus réalisées intra-famille mais sur l'ensemble de la population, et sont donc très précises. Cela permet d'évaluer, avec la même précision, tout individu portant un groupe donné d'allèles aux marqueurs, indépendamment de son origine familiale. Dans ces conditions, la SAM2 gagne à la fois en simplicité et en efficacité.

5. Comment fait-on la correspondance entre le repérage d'un gène et la valeur génétique exprimée en kilos de lait ou points de morphologie ou de fertilité ?

Il faut à la base disposer d'un groupe d'animaux de référence dont on connaît à la fois le **génotype** et un index calculé sur performances propres ou sur la descendance. En France, le processus est en deux étapes :

- dans un premier temps, grâce à la population de référence, on a choisi un panel de marqueurs qui permettent de suivre au mieux les QTL. On a comparé le niveau génétique moyen des animaux porteurs des deux allèles de chaque SNP. Ces SNP ont été ensuite réunis en groupes de 4 à 6 marqueurs proches encadrant chaque QTL pour que ceux-ci soient parfaitement suivis : ces groupes sont des **haplotypes**.
- à chaque nouvelle évaluation SAM, une table de correspondance est établie entre les groupes de marqueurs situés sur un segment chromosomique (qui permettent de mesurer l'effet d'un QTL) et leurs effets apparents sur les **phénotypes** des animaux (kilos de lait, taux, fertilité des femelles, morphologie...), en considérant l'ensemble des informations disponibles. Celles-ci sont constituées des performances, des généalogies et des génotypes des animaux de la population de référence plus les nouveaux animaux génotypés et ayant des



performances. Ainsi, la valeur des QTL (identifiés par l'intermédiaire des marqueurs) est constamment remise à jour et devient de plus en plus précise, au fur et à mesure que les informations s'accumulent.

Le système français repose toujours sur une évaluation des animaux à partir des performances, qu'on appelle évaluation **polygénique**, pour deux raisons. La première est que l'on a besoin de ces index pour estimer les effets des QTL. La seconde est que les QTL suivis par la SAM ne permettent pas un recouvrement complet des gènes agissant sur un caractère donné. C'est pourquoi on ne publie pas seulement la somme des effets des QTL, mais une combinaison de ces effets des QTL avec les informations issues de l'évaluation sur performances. C'est ce que l'on appelle l'index SAM.

6. Qui sont les taureaux du groupe de référence ? Est-ce que ce groupe change ? Quand ?

En juin 2009, les groupes de référence raciaux servant à établir la correspondance sont composés de 1 855 taureaux prim'holstein, 708 taureaux normands, 671 taureaux montbéliards, nés entre 1975 et 2003 (des jeunes générations et quelques taureaux fondateurs) indexés officiellement depuis 2006. A chaque évaluation, les nouveaux animaux à la fois indexés sur performances et génotypés entrent dans la population de référence raciale.

1 Les apports de la génomique

7. Est-ce que la méthode française a été validée ? Comment ?

Pour vérifier la méthode, un groupe de taureaux a été retenu pour constituer une « population test ». Ces taureaux ne devaient pas avoir reçu leurs premières évaluations officielles avant 2008. Des index SAM2 ont été calculés dans les conditions de 2004, c'est à dire en tenant compte de l'information sur ascendance connue à cette époque et des informations QTL (figure 1). Les index sur ascendance ont été aussi calculés dans les conditions de 2004 (figure 2). On a pu ainsi vérifier que les index SAM 2004 étaient bien plus proches des index obtenus après testage en 2008 que les index sur ascendance et conformes aux espérances en terme de précision de l'index SAM2.

Figure 1 : Index lait 2008 en fonction de l'index lait SAM2 2004

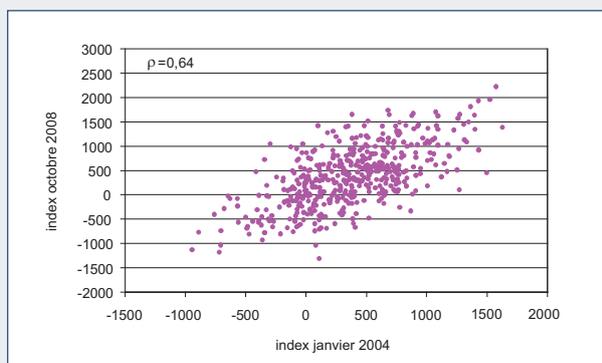
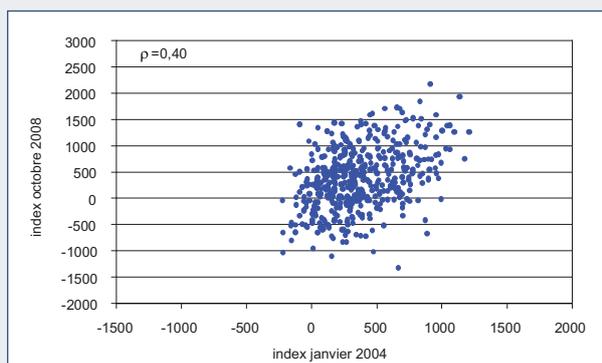


Figure 2 : Index lait 2008 en fonction de l'index lait ascendance 2004



8. Où en sont les autres races laitières, les races allaitantes, et les autres espèces ?

Pour les races laitières régionales indexées en France, moins riches en effectifs que les trois grandes, il n'est pour le moment pas possible de constituer une base de référence de taille suffisante. Le testage reste donc encore d'actualité pour évaluer les taureaux. Des programmes comme SNPLAIT réalisé avec le contrôle laitier permettront de savoir si une évaluation génomique est possible pour les races de montagne, et les collaborations internationales ouvriront aussi des possibilités pour les autres races laitières. En races allaitantes, plusieurs programmes de détection de gènes intéressants sont en cours et des applications commencent (gène sans corne, gène culard, ...). De tels programmes existent aussi en ovins (gène de résistance à la tremblante...). Pour la détection de QTL, le repérage de marqueurs est moins avancé parce que les enregistrements de performances sont moins massifs, parce que le nombre de reproducteurs largement diffusés est plus restreint, et parce que le coût d'investissement (initial et typages en routine) doit être compatible avec la valeur économique d'un animal. Le travail de recherche en commun pour les races principales est un levier pour progresser vers une évaluation génomique.

9. Où en sont les pays étrangers ?

Si beaucoup de pays utilisent déjà des index génomiques en interne, peu encore les rendent officiels. A ce jour seuls les Etats-Unis et la Nouvelle-Zélande ont publié des index génomiques. La France est donc le premier pays européen publiant des index officiels utilisant les informations génomiques.

Lorsque l'on compare les approches des différents pays, on constate que si la technologie de génotypage (puce à SNP) est

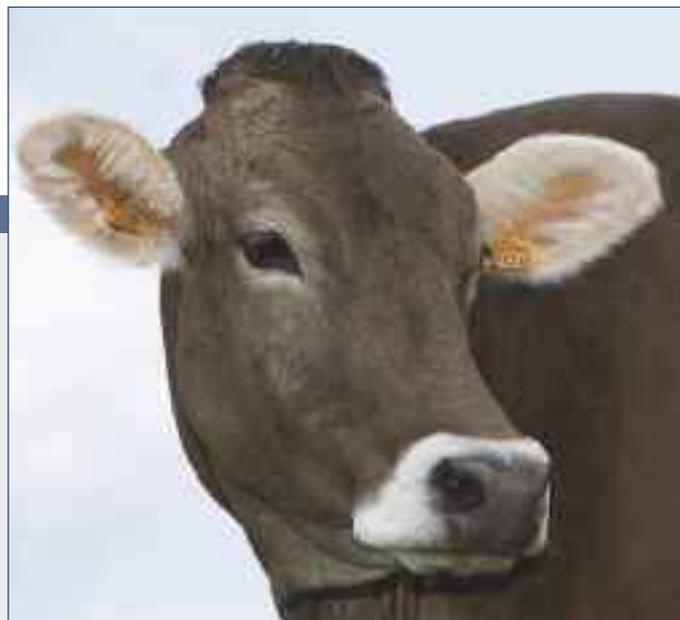
homogène, les méthodes d'évaluation et la taille des populations de référence sont diverses.

A ce jour il n'y a pas de méthode de validation reconnue au plan international. C'est un sujet prioritaire pour Interbull, qui doit proposer pour fin août 2009 une méthode permettant de garantir la validité des résultats à la fois en termes de niveau génétique annoncé et de précision.

10. Et Interbull dans tout ça ?

On a pu penser dans un premier temps que le rôle d'Interbull se trouverait limité par l'arrivée des évaluations génomiques. En effet, à partir du moment où l'on peut, à partir d'un génotype et d'un jeu d'équations, évaluer n'importe quel animal, on peut évaluer tous les animaux étrangers sans passer par une évaluation internationale... Les études récentes ont montré qu'au contraire les travaux, au plan international, sont toujours nécessaires, même si leur orientation doit évoluer :

- il faut mettre au point des méthodes de validation des évaluations,
 - la plupart des pays, pour développer leurs équations, utilisent, en plus de leurs propres animaux, des reproducteurs étrangers.
- Cela permet d'augmenter la taille de la population de référence et de gagner en efficacité. La table de correspondance s'appuie alors sur les génotypes et... les index Interbull, exprimés dans les unités du pays en question ! Cela signifie qu'Interbull doit continuer à produire des évaluations internationales basées sur des index classiques polygéniques.
- chaque pays n'aura pas la capacité de re-génotyper tous ses taureaux, et les échanges de génotypes, si l'on n'y prend pas garde, seront partiels. Les palmarès produits par chaque pays qui en résulteront seront alors eux-mêmes limités à ces taureaux, qui ne correspondront pas forcément aux mâles les plus adaptés. Interbull est le seul organisme ayant la



capacité d'établir des évaluations pour l'ensemble des taureaux, incluant l'ensemble des résultats (sur performances et informations génomiques), et de donner ainsi aux éleveurs une image du niveau génétique des reproducteurs mâles disponibles au plan mondial objective et indépendante.

2 L'interprétation des index SAM

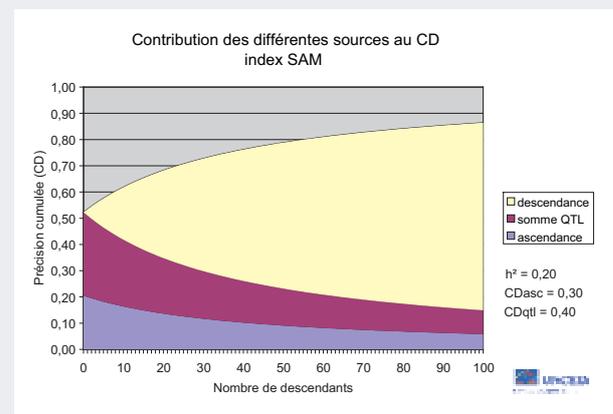
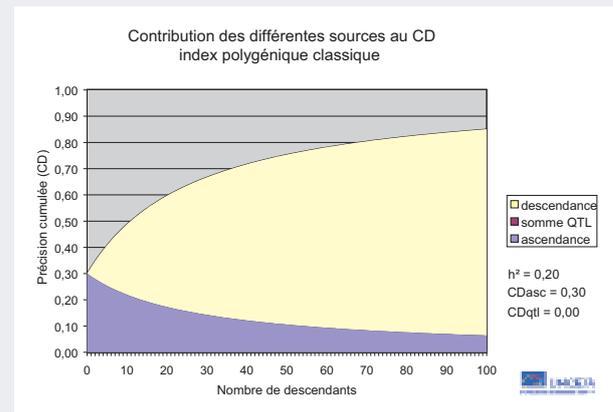
1. Quelle est la différence entre les index SAM et les index classiques d'un taureau ? Peut-on les comparer ?

Dans une évaluation polygénique, on cherche à estimer la valeur génétique d'un individu dans sa globalité à partir de ses performances et de celles de ses apparentés. Dans une évaluation SAM, on ajoute des effets d'allèles aux QTL à l'évaluation classique. Au final, la valeur génétique estimée d'un animal est basée d'une part sur la somme des effets des allèles aux QTL qu'il porte (estimés au niveau de la population par tous les animaux avec performances portant ces allèles) et d'autre part sur un effet polygénique estimé à partir de ses performances et de celles de ses apparentés. Dans les deux cas (index polygéniques ou index SAM), on estime donc toujours la valeur génétique d'un animal pour le même caractère, la différence est dans l'information utilisée : performances uniquement (index polygénique) ou performances + QTL (index SAM). On peut donc parfaitement interclasser des taureaux SAM et des vieux taureaux dans un palmarès, ou dire par exemple qu'un index cellules SAM de +1 un index CEL classique de +1 sont équivalents.

2. Les index SAM sont-ils plus ou moins précis que les index classiques ? Est-ce qu'on peut leur associer une fourchette d'incertitude ?

La comparaison de la précision mesurée par le CD des index polygéniques classiques (figure 3) et des index SAM (figure 4) montre l'importance des informations QTL en l'absence de descendants, qui portent le CD des index SAM à environ 0,50, contre 0,30

pour un index ascendance. Ensuite, lorsque le nombre de descendants s'accroît, les informations des performances contribuent de plus en plus à la précision.



Dans tous les cas l'index SAM est plus précis qu'un index sur ascendance, ce qui le rend très intéressant pour la sélection des jeunes reproducteurs mâles et femelles. Lorsque les informations propres ou sur descendance s'accroissent, l'intérêt de la SAM varie selon le sexe et le caractère. Ainsi, pour une femelle, un index SAM est toujours plus précis que ne le serait un index classique basé sur le résultat des lactations ou des IA de toute sa carrière. Et ce gain en précision est obtenu dès la naissance de la femelle : le CD de l'index de fertilité d'une petite génisse peut être de 0,50... On peut donc en tenir compte pour le recrutement des mères à taureaux !

Quand les taureaux ont beaucoup de filles, leurs performances viennent enrichir les index SAM, tout comme les index polygéniques. Dans ce cas le gain marginal de précision apporté par les informations QTL est faible pour un caractère plutôt héritable, car les filles amènent rapidement plus d'informations que les QTL. Si on compare la précision des index SAM d'un jeune taureau de 2 ans (sans descendance connue) avec celle des premiers index polygéniques issus du testage d'un taureau âgé donc de 5 ans :

- dans le cas des caractères assez hérifiables, comme la production laitière et plus encore les taux, l'index SAM du premier est moins précis que celui obtenu à partir des premières lactations des filles de testage pour le second ;
- dans le cas de caractères peu hérifiables, très influencés par le milieu, comme la fertilité, l'index SAM du taureau de 2 ans est aussi précis qu'un index obtenu lorsque les filles de testage en sont à leur deuxième cycle de reproduction, comme c'est le cas pour le taureau testé de 5-6 ans.

Le CD est indicateur de la précision dans les différentes conditions suivantes :

Age de l'animal		Naissance = 0	4 à 5 ans	3 à 4 ans	Quelques jours
		CD ascendance	CD 1er index testage	CD fin 1ère lactation	CD SAM
Lait	♂	0,32	0,70		0,60
	♀	0,32		0,47	0,60
Cellules	♂	0,27	0,60		0,60
	♀	0,27		0,40	0,60
Morphologie (PI)	♂	0,30	0,70		0,50
	♀	0,30		0,45	0,50
Fertilité femelle	♂	0,22	0,45 (non officiel)		0,50
	♀	0,22		0,25 (non publié)	0,50

3. Est-ce que l'effet des QTL peut varier dans le temps ? Pourquoi ? Et un index SAM ?

L'effet d'un QTL, en lui-même, n'a pas de raisons de varier dans le temps... Cependant, sa vraie valeur est estimée à partir des informations connues à un instant donné (issues des animaux

dont on connaît à la fois le génotype et l'index) qui, elles, peuvent varier dans le temps. C'est pourquoi les effets des QTL sont systématiquement ré-estimés à chaque nouvelle indexation. Les index peuvent aussi subir des évolutions lorsque les méthodes se perfectionnent ou, pour la partie génomique de l'index SAM, lorsque l'on procède à un enrichissement en nombre de QTL suivis. Par ailleurs, les index SAM combinent les informations QTL et les informations sur performances, et en l'état actuel des connaissances les QTL permettent d'expliquer environ 50% des différences génétiques entre animaux. Lorsqu'un animal a de nouvelles informations (performances propres ou issues d'apparentés), la partie polygénique peut évoluer, et donc modifier l'index SAM.

4. Est-ce qu'on peut calculer un ISU même si tous les caractères ne sont pas indexés ?

Les premiers caractères suivis par la SAM ont été choisis de manière à couvrir au mieux les composantes prises en compte dans l'ISU. Ainsi, tous les caractères de production, la fertilité, les cellules sont d'ores et déjà évalués tandis que la longévité le sera bientôt. Pour la morphologie, les premiers caractères ont été retenus pour représenter au mieux chaque ensemble anatomique (mamelle, format, membres). Progressivement, les « trous » seront comblés. En attendant, les index composites de morphologie et l'ISU sont calculés grâce à des formules adaptées, qui n'utilisent que des caractères évalués dans la SAM et qui donnent le même poids aux différents groupes de caractères que dans l'objectif de sélection racial. Le principe est le même que celui utilisé pour les index ISU Interbull des taureaux étrangers : lorsqu'un caractère n'est pas évalué au niveau international, on remplace le manquant par une combinaison de prédicteurs. Pour les caractères encore absents, la mise à disposition d'index SAM se fera par étapes. Parmi les qualités d'élevage, la longévité, les facilités de naissance et de vêlage et les vitalités

2 L'interprétation des index SAM

à la naissance et au vêlage seront disponibles en octobre 2009, ainsi que plusieurs postes de morphologie dans chacune des trois races. Les postes restant seront intégrés en 2010.

5. Pour les taureaux bien connus sur des dizaines de milliers de filles (BOIS LEVIN, DIAMETRE, JOCKO BESN), est-ce que la somme des effets des QTL donne la même chose que l'index ? Si non, d'où vient la différence ?

La somme des effets de QTL ne permettant d'estimer qu'une partie des différences génétiques entre animaux, elle peut être différente de l'index obtenu à partir des performances, et ce d'autant plus que le taureau est bien connu sur descendance : dans le cas de BOIS LEVIN, DIAMETRE ou JOCKO BESN, la somme des effets des QTL apporte aujourd'hui moins d'informations que celle obtenue grâce aux dizaines de milliers de filles ayant accompli leur carrière et les index polygéniques sont très proches de la valeur génétique vraie. D'une manière générale, l'apport d'informations liées aux performances évolue au cours de la carrière d'un animal. C'est la raison pour laquelle c'est l'index SAM qui est publié et non la somme des effets des QTL car l'index SAM combine toutes les informations (QTL et performances) avec des poids adaptés.

6. Quel écart peut-on attendre entre l'index SAM d'un jeune taureau et sa valeur génétique vraie ?

Un index est toujours une estimation de la valeur génétique vraie d'un animal. Lorsqu'un taureau a plusieurs milliers de filles, son index devient de plus en plus précis et s'approche de sa valeur génétique vraie.

Les variations attendues par rapport à l'index SAM initial (obtenu à 18 mois - 2 ans, avant la diffusion du taureau) sont directement liées au CD de l'index initial. Le tableau suivant montre les intervalles de confiance pour différents caractères. Pour un CD égal à 0,50 (ce qu'on obtient actuellement pour la plupart des caractères indexés SAM), 10% des animaux ont une estimation qui s'écarte, par rapport à leur valeur génétique vraie, de plus de 23 points d'ISU, ou de plus de 1,1 point de fertilité, en plus ou en moins. En d'autres termes lorsqu'un taureau évalué aujourd'hui avec un CD de 0,50 aura plusieurs centaines de filles, son index a 5% de chances d'augmenter de 23 points d'ISU... mais aussi 5% de risques de chuter d'autant !

Intervalle de confiance des index en fonction du CD :

Risque d'erreur	Valeur du CD publié	INEL, ISU (pts)	lait (kg)	TP (‰)	FER, CEL, LGF (pts)
10%	0,95	± 7	± 200	± 0,3	± 0,4
	0,85	± 13	± 340	± 0,7	± 0,6
	0,70	± 18	± 480	± 1,0	± 0,9
	0,60	± 21	± 550	± 1,1	± 1,0
	0,50	± 23	± 620	± 1,4	± 1,1
	0,45	± 24	± 650	± 1,6	± 1,2

On peut aussi traduire l'impact de la précision de la manière suivante : le risque de variation de plus de 20 points d'INEL entre l'index SAM d'un jeune taureau (CD=0,50) et son index obtenu plus tard sur plusieurs milliers de filles est de 16%, alors qu'il n'est que de 3% pour un taureau en sortie de testage (CD=0,80). Sur les caractères de production et la morphologie, les risques d'écart entre l'index au moment de l'utilisation initiale et la valeur génétique vraie sont donc plus grands avec la SAM qu'avec des taureaux testés. Ceci modifie la façon de gérer les accouplements car l'utilisation de jeunes taureaux sur la base d'index SAM est alors beaucoup plus efficace et sécurisée si elle est raisonnée par groupe de taureaux plutôt qu'individuellement !

Risque d'écart (en %) de plus de 10 ou 20 points d'INEL ou d'ISU en fonction du CD initial du taureau :

CD initial	% écarts d'au moins 10 points d'INEL ou d'ISU	% écarts d'au moins 20 points d'INEL ou d'ISU
0,50	48	16
0,60	43	12
0,70	36	7
0,80	26	3
0,90	11	1

3 Les conditions de publication des index SAM

1. Les index SAM sont-ils publics ou privés ?

Actuellement le programme de génotypage et l'évaluation SAM sont assurés dans le cadre d'un contrat privé par une entité regroupant l'INRA pour la recherche et la mise au point de la méthode d'évaluation, Labogéna pour les génotypages, et l'UNCEIA et ses entreprises de sélection (ES) adhérentes pour les races montbéliarde, normande et prim'holstein pour les propositions de candidats à l'évaluation. Pour le moment, le programme est réservé aux ES qui le supportent financièrement. Elles envoient pour génotypage les échantillons de sang de jeunes veaux ou de taureaux, ainsi que de femelles qualifiées dans leurs programmes pour lesquelles elles ont passé des contrats avec les éleveurs détenteurs. Les résultats sont destinés aux ES et restent confidentiels tant que les taureaux ne sont pas mis sur le marché. Pour les femelles, les résultats sont aussi confidentiels et réservés à une utilisation interne à l'ES. D'ici 2011, tous les index SAM deviendront publics et officiels.

2. Quels sont les éléments qui déclenchent la publication d'un index SAM ?

En 2009, les index SAM sont restitués aux ES pour les animaux génotypés à leur demande et à leurs frais. A condition qu'ils dépassent les seuils officiels de publication ($CD \geq 0,50$), ils deviennent publics pour les taureaux que les ES décident de mettre sur le marché. Dans ce cas, ils figurent dans les publications officielles de l'Institut de l'Élevage (site web, CD-ROM) et seront disponibles dans le Système d'Information Génétique à partir d'octobre 2009.



3. Si un taureau pourvu d'un index SAM devient indexé sur sa descendance, quel index affiche-t-on ?

A l'heure actuelle, deux évaluations sont réalisées :

- les évaluations conventionnelles, qui utilisent des performances et des généalogies,
- les évaluations SAM, qui ne concernent que les animaux génotypés.

La fusion des deux systèmes est un objectif mais elle n'est pas encore réalisable car elle demande l'ajout de millions d'animaux dans l'indexation SAM. Ainsi, depuis de juin 2009 et jusqu'à une date à déterminer, les index SAM sont publiés pour les taureaux déclarés « mis sur le marché sur la base d'index SAM » par l'ES, et ce jusqu'à ce que les index polygéniques atteignent un seuil de précision satisfaisant (on demande à ce niveau que les index de morphologie et de production dépassent les seuils de précision FGE). Pour les autres taureaux (vieux taureaux, taureaux étrangers, races régionales...), le processus classique de diffusion d'index polygéniques est conservé. Pour faciliter la communication, à un traitement donné tous les index publiés pour un même animal sont de même nature : SAM ou bien polygéniques.

4. Est-ce qu'un éleveur peut demander un génotypage pour une femelle (ou un mâle) de son troupeau ?

Pour le moment seules les ES ayant investi dans le programme SAM peuvent demander le génotypage de femelles participant à leurs programmes et pour lesquelles elles ont passé des contrats avec les éleveurs. A l'ouverture du génotypage au public (au plus tard début 2011), ces outils seront disponibles moyennant la rémunération de la propriété intellectuelle du dispositif qui résulte d'années d'efforts collectifs de la part des partenaires du programme.

4 Les conséquences sur les programmes de sélection et sur le dispositif génétique



1. Quel est l'intérêt pour la sélection ? Plus précisément par rapport aux évaluations classiques ?

Avec la lecture directe ou indirecte (par les marqueurs) des gènes et la connaissance de leurs effets, il est possible d'estimer une valeur génétique pour un animal :

- dès sa naissance (voire avant au stade embryon),
- pour un caractère qui ne s'exprime pas chez lui (production de lait pour un mâle, fertilité pour une petite génisse),
- avec une précision bien meilleure que celle obtenue en utilisant les autres informations disponibles (performances et généalogies) au même âge (par exemple en calculant l'index sur ascendance d'un jeune animal).

Ainsi, les index SAM des jeunes taureaux sont suffisamment précis pour envisager la diffusion de ces reproducteurs sans connaître les performances de leurs premières filles, dès leur puberté (12-15 mois), ce qui raccourcit considérablement l'intervalle entre générations. De la même manière, les index SAM des génisses atteignent une précision supérieure à celle des vaches non génotypées. Le gain en efficacité pour les programmes de sélection est donc lié d'une part à un raccourcissement de l'intervalle entre générations, en particulier grâce à une utilisation précoce des meilleurs jeunes mâles comme pères à taureaux et de génisses mères à taureaux, et d'autre part au considérable gain de précision des valeurs génétiques estimées pour les femelles.

2. Est-ce que le testage devient inutile ?

Le testage, sous sa forme traditionnelle, n'est plus compétitif avec l'arrivée de la génomique, car il retarde beaucoup l'utilisation des taureaux, surtout en tant que pères à taureaux. Par ailleurs, la confirmation des index SAM des taureaux sera acquise grâce aux performances des premières filles. La qualité des index ainsi obtenus (qui combineront les informations QTL et celles issues des performances des filles) est un réel enjeu pour les ES. Cela passe par une maîtrise des risques de biais et la recherche d'une précision élevée sur tous les caractères, même les moins héréditaires, grâce à la procréation de femelles dans des élevages diversifiés et à l'organisation de la collecte de l'ensemble des caractères (notamment la morphologie).

3. Est-ce que le contrôle laitier et le pointage des femelles deviennent inutiles ?

Non, au contraire, ils sont absolument nécessaires pour entretenir le lien entre les informations contenues dans le génome des animaux et l'expression des caractères en kilos de lait, notes de pointage, pourcentage de réussite à l'IA. Même si on ne planifie pas ces contrôles comme avec le testage, tous les résultats enregistrés dans le cadre du contrôle des performances (contrôle laitier, pointage de morphologie, données d'IA) seront utilisés pour réactualiser en continu les correspondances entre les marqueurs et leurs effets et pour valider les résultats sur de « vraies performances » en élevage. La génomique ouvre des perspectives intéressantes pour l'évaluation de nouveaux caractères, dont la mesure est trop coûteuse pour être réalisée sur l'ensemble des troupeaux au contrôle laitier : on pourrait dans ce cas se

contenter du suivi annuel de quelques milliers d'animaux. Cela peut par exemple concerner le suivi sanitaire des animaux (sélection pour la résistance à des maladies), l'efficacité alimentaire... Actuellement un programme d'étude des facteurs génétiques intervenant dans la composition fine du lait (Phénofinlait) se met en place.

4. Comment utiliser les taureaux évalués SAM mis sur le marché ?

Les jeunes taureaux disposant d'index SAM présentent des résultats très attirants, avec pour certains de leurs index des CD encore modestes, surtout pour la production où un taureau testé est connu plus précisément. Par prudence il est recommandé de diversifier les choix, l'offre étant suffisamment nombreuse pour répondre à tous les besoins des accouplements, selon les conseils suivants :

- compte tenu de la précision moyenne sur certains caractères, notamment en production, l'utilisation d'un jeune taureau indexé SAM doit être modérée tant qu'il n'a pas d'informations sur descendance ;
- pour répartir les risques, il est préférable d'utiliser un large panel de taureaux au sein d'un élevage ;
- pour la même raison, on encourage l'augmentation du nombre de pères à taureaux utilisés dans une série et surtout leur renouvellement rapide.

5. Pourquoi certaines ES proposent-elles des taureaux par lots (ou packs) ?

Certaines ES proposent des « lots » de plusieurs taureaux de même profil. C'est une manière de limiter les risques de l'utilisation exagérée d'un reproducteur évalué avec une précision moyenne : « ne pas mettre tous ses œufs dans le même panier » était déjà une devise que l'on



promouvait pour les jeunes taureaux avec leur premier index testage...

Il est beaucoup plus efficace et sécurisant dans un troupeau, d'utiliser 5 taureaux différents ayant le même profil que 5 fois le même taureau. La prise de risque avec un lot de 5 taureaux ayant chacun un CD de 0,50 est équivalente à celle prise avec un taureau ayant un CD de 0,90 ! Du coup, les risques de déception sur l'ensemble du troupeau sont réduits !

6. Est-ce qu'on peut utiliser un taureau étranger sur la base de ses index génomiques obtenus hors de France ?

Selon la législation européenne, les doses de taureaux étrangers peuvent être importées d'un pays tiers ou échangées entre pays européens pour des taureaux ayant reçu dans leur pays d'origine une évaluation génétique officielle. Cette évaluation doit avoir été réalisée selon des standards reconnus internationalement, c'est-à-dire que la méthode d'évaluation génétique doit être validée et reconnue par Interbull. La mise au point de la méthode de validation est en cours et elle sera présentée en août 2009. En attendant son application par les pays qui officialisent des index génomiques, un importateur ne peut pas commercialiser des semences sur la base d'index génomiques officiels obtenus à l'étranger.

Par ailleurs, certains pays étrangers disposent d'index génomiques non officiels, développés à des fins de gestion interne des programmes, comme les index SAM jusqu'en juin 2009. Ces index n'étant pas officiels, ils ne peuvent pas justifier la commercialisation de taureaux en France.

4 Les conséquences sur les programmes de sélection et sur le dispositif génétique

7. Est-ce qu'on va génotyper des mères à taureaux déjà indexées ?

Même si la vache a déjà une lactation, son génotypage est intéressant dans le cas des mères à taureaux. Une meilleure transparence est attendue de cette nouvelle source d'information, car les résultats ne dépendent pas de l'environnement et permettent de s'affranchir d'éventuels traitements préférentiels. Si dans l'évaluation classique, une mère à taureaux doit parfois ses index très élevés en partie à des conditions d'élevage avantageuses par rapport au reste de son troupeau, avec la SAM, c'est l'heure de vérité... Au Canada, l'indexation génomique révèle que les mères à taureaux étaient surévaluées en moyenne de l'équivalent de 20 points d'ISU dans l'évaluation classique ! Cela dit, la génomique ne rend pas pour autant la population des mères à taureaux inintéressantes : elle a produit des reclassements importants, mais ce qui compte n'est pas de savoir de combien l'index a chuté « à cause » de l'inclusion d'informations génomiques, mais où est son niveau actuel, mieux appréhendé grâce à ces nouvelles informations. Dans la majorité des cas, les vaches sont restées dans la population d'élite, même si leurs index sont moins flatteurs...



8. Est-ce qu'on peut avoir un index SAM pour un embryon ?

On sait déjà génotyper des embryons en laboratoire. Pour une application en ferme, des travaux d'amélioration technique et logistique sont en cours et visent à limiter les coûts. La sélection des embryons les plus intéressants à remettre en gestation apporterait un gain d'efficacité dans un schéma de l'ordre de 20%. Elle se justifierait aussi lorsqu'on recherche des animaux sans défaut dans des familles originales auparavant délaissées ou chez des reproducteurs de profil déséquilibré.

9. La sélection génomique favorise-t-elle la diversité génétique ?

Tout dépend de la manière dont cette nouvelle technique va être utilisée. La sélection génomique s'appuie sur des marqueurs pour des caractères et donne une correspondance avec des performances pour des génotypes déjà repérés dans les populations de taureaux. Les animaux les plus diffusés ont probablement des QTL assez communs et donc connus avec précision, ce qui constitue à l'inverse un handicap pour les animaux moins représentés dont les marqueurs seraient plus originaux : arriveront-ils à se distinguer?

On a assisté à l'extinction de familles de pères à taureaux n'ayant laissé dans la génération suivante aucun fils intéressant. L'utilisation de la SAM, parce qu'elle permet de disposer d'une information précoce sur l'ensemble des caractères et à un coût limité (pas de testage) permettra de sélectionner les meilleurs fils de familles « en voie de disparition ». On peut aussi penser que si la génomique permet de diversifier les caractères évalués, certains reproducteurs, qui auraient été délaissés hier, trouveront plus facilement une place demain dans les programmes. Enfin, la diversité génétique pourra aussi bénéficier d'un

renouvellement plus rapide des pères à taureaux.
Soutenir la diversité génétique nécessite un réel effort dans un programme de sélection et son maintien, demain comme aujourd'hui, doit faire l'objet d'une stratégie adaptée.

10. Les anomalies génétiques sont-elles aussi recherchées à l'occasion du génotypage ?

Pour l'instant les génotypages permettant la détection de la plupart des anomalies génétiques (CVM, BLAD par exemple) sont encore fondés sur les marqueurs microsatellites. Dans ce cas il faut réaliser deux génotypages employant des techniques différentes, l'une pour la SAM (puce 54 000 SNP), l'autre pour le contrôle des anomalies (sonde microsatellites). Certaines anomalies découvertes plus récemment bénéficient de la technique des SNP (SHGC). Par ailleurs le fait de disposer de puces de plus en plus denses permet une détection plus rapide des gènes responsables des anomalies et le développement d'un dépistage en routine.

11. Combien de taureaux et de femelles sont actuellement indexés SAM ?

La capacité de génotypage dans le programme SAM va prochainement passer de 20 000 à 40 000 animaux par an. En mai 2009, 15 867 animaux génotypés ont une évaluation SAM, parmi lesquels 2/3 de mâles et 1/3 de femelles.

12. Quels progrès attend-on de plus pour les prochaines années ?

De nouvelles puces contenant des centaines de milliers de SNP plus puissantes mais plus chères seront bientôt disponibles. D'autres



programmes visent au contraire à proposer des puces réduites pour un coût de quelques dizaines d'euros, utilisables dans les élevages pour aider à la gestion du renouvellement des femelles dans les troupeaux. Mais les principales améliorations sont plutôt attendues du côté des modèles d'évaluation et de l'intégration la plus efficace possible de l'ensemble des informations.

Ce document a été rédigé par François Guillaume, Pascale Le Mézec, Sophie Mattalia, Didier Regaldo (Institut de l'élevage), Stéphane Barbier, Laurent Journaux (UNCEIA), Etienne Verrier (AgroParisTech).

Lexique

ADN	support moléculaire de l'hérédité, composé de séquences de paires de bases A(dénine), T(hymine), C(ytosine) et G(uanine), et compacté dans les chromosomes.
allèle	forme particulière d'un gène ou d'une séquence d'ADN.
chromosomes	structures cellulaires contenant l'ADN et présents par paires. Le nombre de paires de chromosomes varie d'une espèce à l'autre : 23 paires chez l'homme, 30 chez le bovin, 39 chez la poule, ...
gène	unité élémentaire d'information héréditaire. Sur le plan moléculaire, il s'agit d'une séquence d'ADN dont l'intégrité est nécessaire pour que soit remplie une fonction élémentaire. Un mammifère supérieur a 30 000 à 40 000 gènes représentant 5% de son génome, le reste n'ayant pas de fonction connue.
génom	ensemble des séquences d'ADN, fonctionnelles ou non, d'un organisme vivant.
génomique	science qui étudie la structure, le contenu, la fonction et l'évolution des génomes.
génompage	identification des allèles de certains marqueurs ou de certains gènes présents sur le génome.
génomtype	génom propre à un individu, ou ensemble de ses allèles pour les marqueurs et les gènes étudiés.
haplotype	série de marqueurs présents sur le même chromosome, à deux ou plusieurs marqueurs ou gènes.
index polygénique	c'est le terme pour désigner un index classique, qui nous est familier depuis bientôt 40 ans : il donne une évaluation génétique d'après les performances et les généalogies connues, qui globalise l'effet de l'ensemble des gènes intervenant pour un caractère. Le qualificatif « polygénique » vient du fait que l'on suppose qu'un grand nombre de gènes intervient sur l'expression d'un caractère, chacun avec de très petits effets.
marqueur : microsatellite, SNP	séquence d'ADN pouvant prendre plusieurs formes, détectable et parfois associée à la présence d'un gène : <ul style="list-style-type: none"> marqueur microsatellite : séquence répétée de bases de longueur variable (ex : TATATATATATA/TATA) marqueur SNP (Single Nucleotide Polymorphism) : variation possible pour une base d'ADN (ex : AACCGATA/AACCTATA)
phénomtype	l'individu tel qu'il nous apparaît. En sélection, il s'agit de l'expression d'un caractère ou d'une performance : kilos de lait produits, gain de croissance, taille, couleur de robe, ...
puce à SNP	support miniature permettant de génotyper un animal pour des milliers de SNP simultanément (54 000 SNP du génome bovin sur la puce Illumina utilisée par Labogéna).
QTL	Quantitative Trait Locus : région chromosomique localisée où se situe(nt) un ou plusieurs gène(s) non identifié(s). Elle peut contenir un ou des marqueur(s) détectable(s) associé(s) à ce ou ces gène(s).
SAM	Sélection Assistée par les Marqueurs : consiste à orienter les choix de reproducteurs en tenant compte d'informations sur la présence de marqueurs associés à des effets de gènes. La SAM combine plusieurs sources d'informations : polygénique (ascendance et performances) et génomique (marqueurs).
sélection génomique	sélection qui prend en compte les évaluations génétiques basées sur le génotypage des animaux.



FRANCE GÉNÉTIQUE ÉLEVAGE

L'interprofession nationale de l'amélioration génétique des ruminants
Association régie par la loi du 1er juillet 1901 • SIRET 493 566 905 00011 - APE 9499Z

149 rue de Bercy 75595 PARIS Cedex 12
Tél 01 40 04 52 02 – Fax 01 40 04 52 99
france-genetique-elevage@france-genetique-elevage.fr

www.france-genetique-elevage.fr