



La sélection génomique, une opportunité pour l'amélioration de la santé des animaux d'élevage

Didier Boichard

*INRA, UMR1313 Génétique Animale et Biologie Intégrative
F-78350 Jouy en Josas, France*

ALIMENTATION
AGRICULTURE
ENVIRONNEMENT

INRA

Le séquençage des espèces d'élevage

- Après l'homme (2001) et la souris, séquençage des génomes complets de la poule (2004), du chien (2005), du bovin (2006), du cheval (2007), porc (2009), mouton, lapin, chèvre, truite...
- Entièrement dans le domaine public
- Séquençage comparé de différents individus => mise en évidence des différences (polymorphismes)
 - 3,2 millions de polymorphismes bovins dans dbSNP dès 2006
 - >10 millions disponibles aujourd'hui

SNP : Single Nucleotide Polymorphism

Différence d'une base d'ADN

(mutation ponctuelle)

1

..GAATCTGCTATACATAATTATATACTAAT **C**GGGTATTGTTCTTAT..

2

..GAATCTGCTATACATAATTATATACTAAT **A**GGGTATTGTTCTTAT..

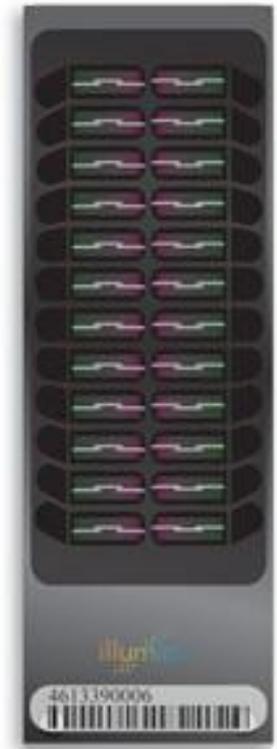
↑
SNP

ALIMENTATION
AGRICULTURE
ENVIRONNEMENT

INRA

Les puces SNP

- Deux fournisseurs principaux, Illumina et Affymetrix
- Plusieurs dizaines ou centaines de milliers de SNP
- Exemple bovin de Illumina :
 - LD = 6,909 SNP
 - 50K = 54,000 SNP
 - HD = 777,000 SNP
- A un coût « raisonnable » et décroissant



Source : Illumina

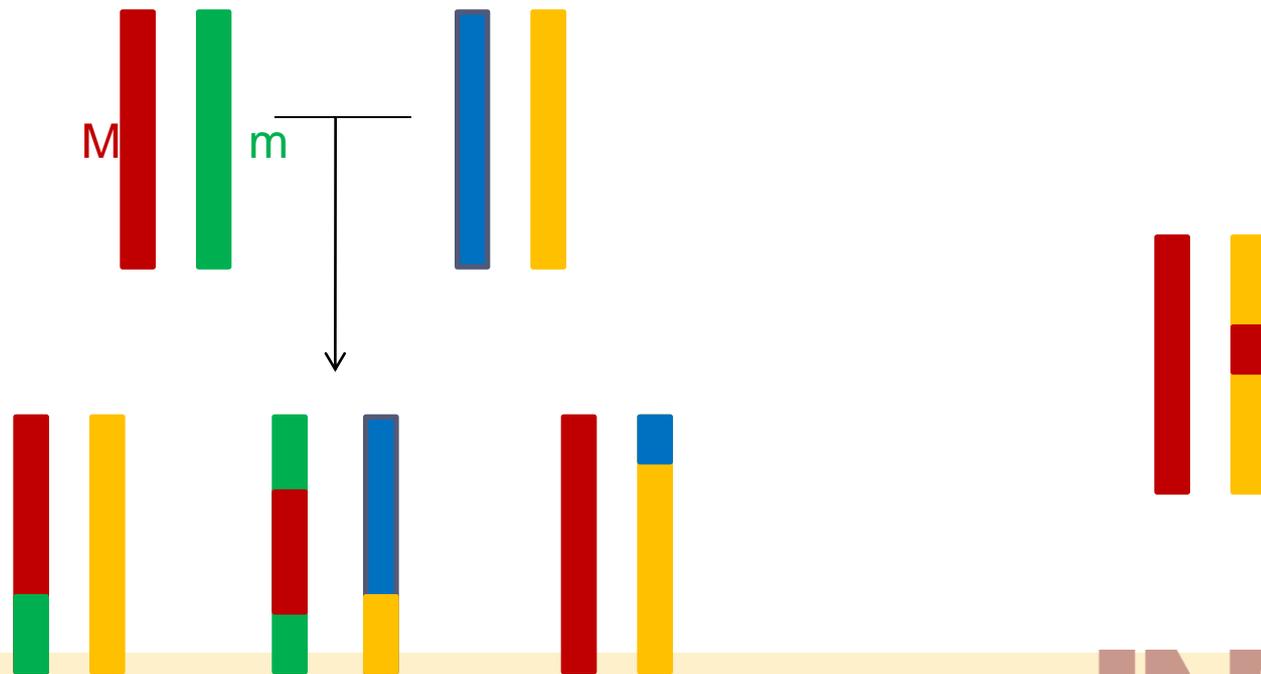
Information apportée par les marqueurs

Distinguer les deux chromosomes

Suivre les transmissions

Mesurer l'apparentement

Mesurer la consanguinité



ALIMENTATION
AGRICULTURE
ENVIRONNEMENT

INRA

La sélection “classique”

- La plupart des caractères sont multifactoriels (« complexes »)
- Ils dépendent à la fois de la génétique et de l’environnement => $P = G + E$
- Environnement = Exposition + Autres effets d’environnement (nutrition, âge, stade physiologique, saison, etc)
- Génétique = Effet de nombreux gènes (généralement plusieurs centaines)
- L’héritabilité est le ratio entre variance génétique additive et variance phénotypique :
$$h^2 = \sigma_G^2 / \sigma_P^2$$
- On sélectionne habituellement sur la valeur génétique estimée (« index ») à partir des performances (P) des candidats et/ou des ses apparentés proches
=> $\text{index} = E(G | P)$
- La sélection classique est d’autant plus efficace que l’héritabilité est forte et que le caractère est facilement mesurable (en particulier sur le candidat lui-même)

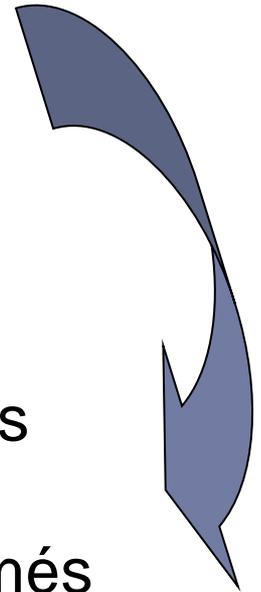
Principe de la sélection génomique

Sélection génomique :

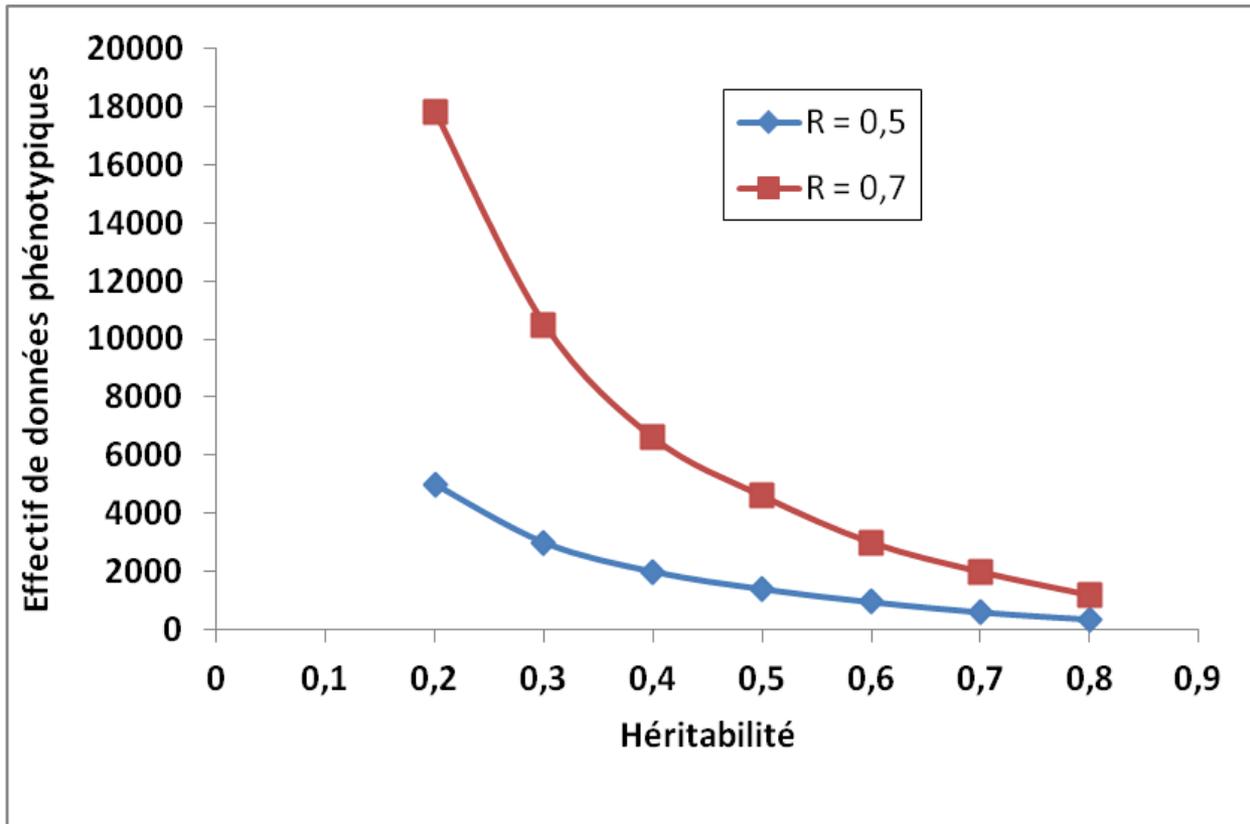
sélection basée sur une estimation de valeur génétique des candidats à partir de l'information de marqueurs denses couvrant tout le génome

Comment ça marche ?

- **Population de référence :**
 - Population avec phénotypes et génotypes
 - Estimation de l'effet des marqueurs
- **Candidats à la sélection**
 - Population présentant les mêmes associations
 - Obtention des Génotypes
 - Prédiction de la valeur à partir des effets estimés



Population de référence



(d'après Hayes et al, JDS, 2009)

Propriétés de la sélection génomique

- Prédiction directe de la valeur génétique des animaux
- Ne nécessite pas la mesure du phénotype chez le candidat ou ses apparentés proches
- Evaluation précoce => intervalle de génération
- Précision potentiellement élevée, fonction de la population de référence
- Précision homogène entre individus (mâles et femelles)
- Forte intensité de sélection possible si typage peu coûteux
- La SG permet généralement d'augmenter le progrès génétique (le doubler chez les bovins)
- Fantastique opportunité pour sélectionner autrement : caractères fonctionnels, nouveaux caractères, variabilité génétique

$$\Delta G = \frac{i.R.\sigma_g}{T}$$

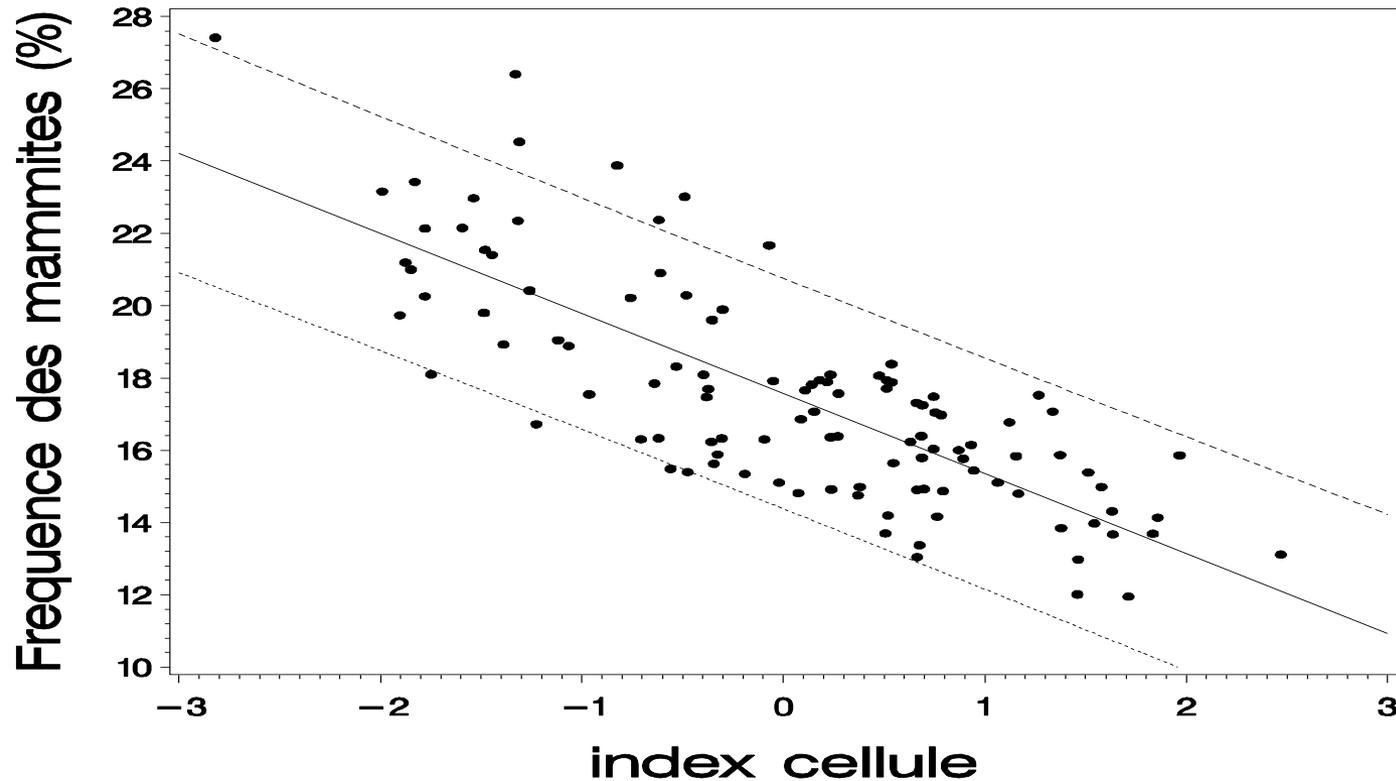
Conséquences de la sélection génomique

- Une sélection est possible pour n'importe quel caractère, dès lors qu'il existe une variabilité génétique et que des phénotypes sont disponibles dans une population de référence
- Ce qui était impossible en sélection classique peut devenir possible avec la sélection génomique
 - Phénotypes concentrés dans une population de référence et non dans l'ensemble de la population
 - Progrès génétique souvent augmenté (x 2 en bovins), donc de la place disponible pour d'autres caractères
 - Héritabilité faible compensable par la taille de la population de référence

Variabilité génétique des caractères de santé

- L'héritabilité de ces caractères est généralement faible ($h^2 < 0.15$)
- Mais la variabilité génétique est grande
- Exemple : mammites cliniques chez les bovins laitiers :
 - $h^2 = 0.02$
 - $\sigma_g = 6\%$

L'exemple des mammites cliniques



=> La sélection est possible, en complément des autres mesures de prévention

ALIMENTATION
AGRICULTURE
ENVIRONNEMENT



Pourquoi a-t-on peu sélectionné sur les caractères de santé ?

- Héritabilité faible => faible précision des prédictions à partir des performances
- Grande difficulté à phénotyper les candidats eux-mêmes : on les élève dans un milieu protégé, à faible exposition aux risques
- Cloisonnement des bases de données génétiques et sanitaires

Un exemple précurseur : la sélection des ovins pour la résistance à la tremblante

- Un gène majeur, le gène Prp, responsable de la susceptibilité/résistance
- Cas très favorable : un seul gène à effet très fort
- Génotypage des mâles, utilisation des porteurs d'allèles de résistance, élimination des porteurs d'allèles de sensibilité
- Après une douzaine d'années d'effort, la plupart des races sont résistantes

Constitution de populations de référence

1. Observer les phénotypes dans un certain nombre d'élevages
 - Méthode plus adaptée aux gros animaux
 - 10,000 – 30,000 individus avec phénotype et génotype
 - Elevages informatifs, donc avec une prévalence non nulle
=> notion d'exposition au risque
 - Beaucoup de possibilités théoriques, mais des difficultés techniques (standardisation, centralisation) et politiques
 - Des exemples convaincants à l'étranger : Pays nordiques, Autriche
 - Des projets en France chez les bovins :
 - Pathologies des pieds, collecte des données par les pareurs
 - Utilisation du carnet sanitaire
 - Projet paratuberculose (GDS-Oniris)

Constitution de populations de référence

2. Réalisation de challenges expérimentaux

- Plutôt adapté aux petits animaux
- Difficultés pratiques, économiques et éthiques liées au grand nombre
- Ciblé sur une maladie
- Exemple du PRRS chez le porc – épreuve de 3,000 porcelets en Iowa (Boddicker et al 2012)

Élimination des anomalies génétiques

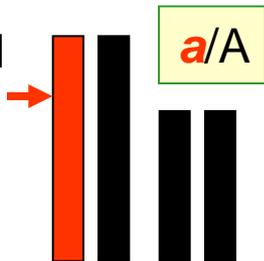
Détection et caractérisation des anomalies génétiques
(un seul gène, déterminisme souvent récessif)

Méthode de choix : la cartographie par homozygotie

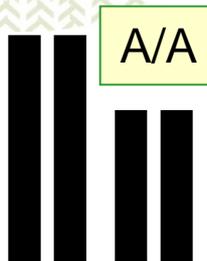
⇒ Recherche de régions toujours homozygotes chez les animaux atteints et rarement homozygotes chez les animaux contrôle



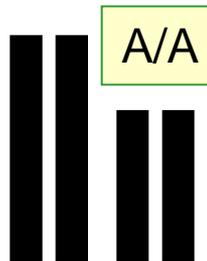
Génération 1



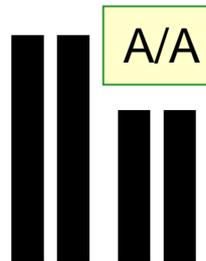
A/A



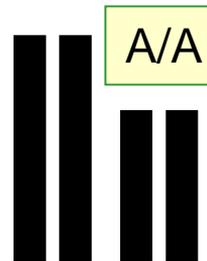
A/A



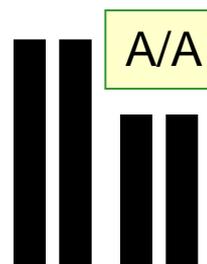
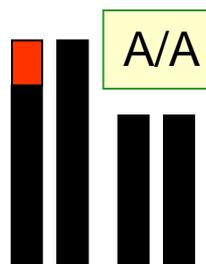
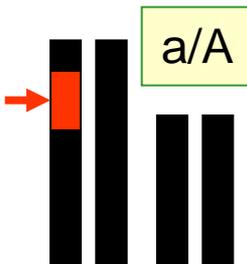
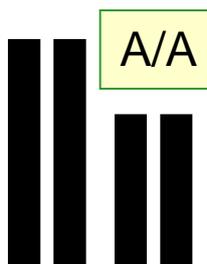
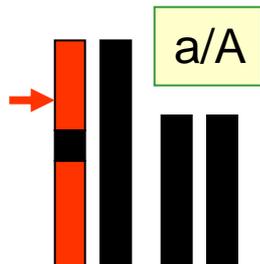
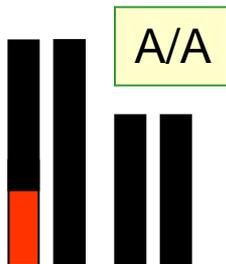
A/A



A/A



Génération 2



...

Génération n



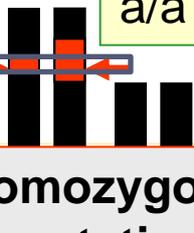
a/a



a/a



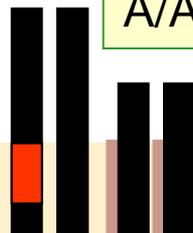
a/a



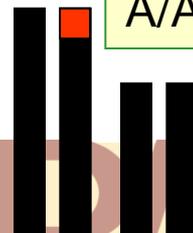
a/A



A/A



A/A

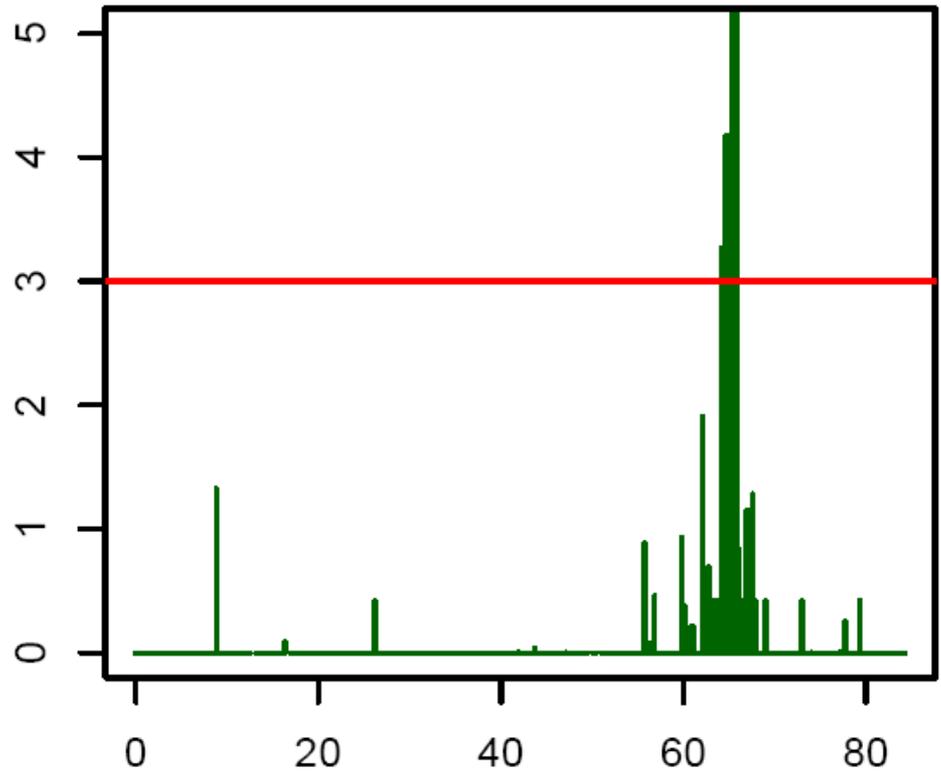
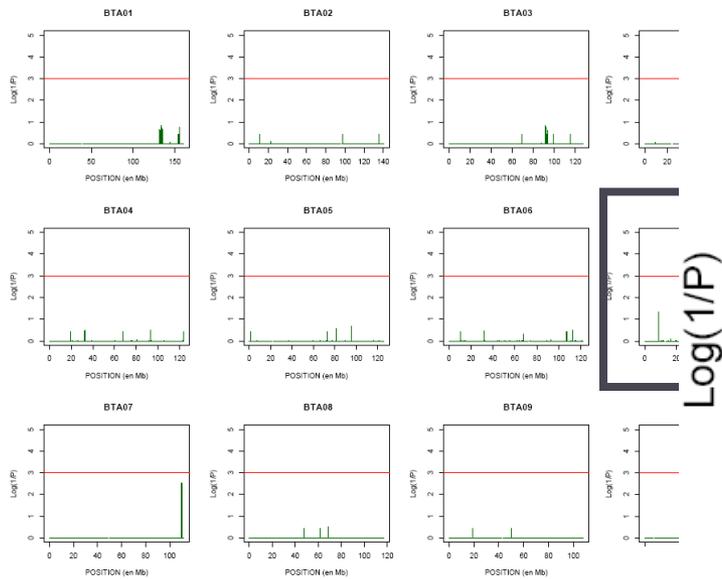


Animaux affectés homozygotes à proximité de la mutation

ENVIRONNEMENT

Analyse du génome avec 54,000 marqueurs

BTA13



Mutation caractérisée par séquençage de l'ADN

En guise de Conclusion

- Un nouveau cadre pour la sélection
- Une efficacité très variable selon les espèces et les systèmes
- Une révolution chez la vache laitière, des développements dans toutes les espèces
- Des possibilités théoriques pour les caractères peu héritable et/ou difficiles à mesurer
- Une chance réelle pour sélectionner efficacement sur les caractères de santé
- Importance Cruciale des populations de référence