

GENETIQUE 2

METHODES APPLIQUEES EN SELECTION ANIMALE



PLAN

I. Construction d'un schéma de sélection

- de la mesure à l'indexation
- schéma de sélection
- les races et leurs structurations

II. Variabilité génétique et sa conservation

- Caractérisation
- Indicateurs intra- / inter-
- Gestion

III. Utilisation de la connaissance améliorée du génome

- (sensibilité à la tremblante)
- QTL et génomique
- transfert de gènes

I.1. Fonctionnement de l'évaluation génétique

Objectifs de sélection « le chef d'orchestre »

Vision globale de la population de demain
partagée par tous les acteurs de la population

Critères de sélection « la partition des notes »

acquisition des données, choix du protocole

(CL, CPV, ...PMU ; tests en station – tests en ferme)

Les pondérations « le rythme »

techniques

Ovins : rang et saison de mis bas,
types d'œstrus, taille de portée

Chevaux d'endurance : distance mini,
âge, sexe, perf. internationales

économiques

Evaluation des
conséquences sur
couts et revenus

génétiques

corrélations génétiques,
héritabilité, répétabilité

Indices de sélection

Index élémentaire

Index de synthèse

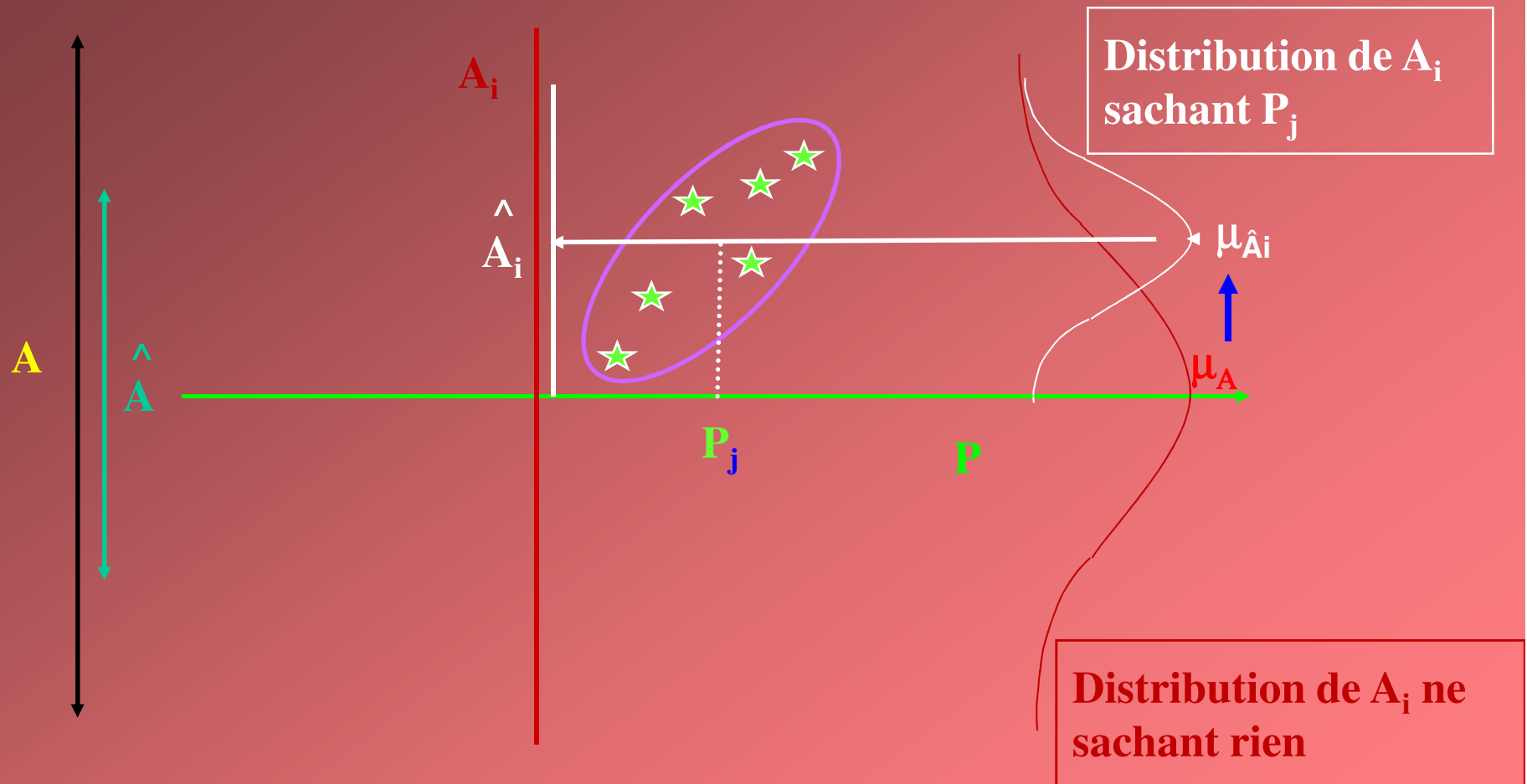
« la musique »

normalisation de la distribution &
centrage (réduite) des valeurs



Estimation d' A d'un individu i : méthode BLUP (Best Linear Unbiased Prediction)

i = individu j = apparenté (s)



R^2 : (in)précision de cette estimation
Coefficient de Détermination (CD)

Indexation : un exemple

**Index
élémentaire**

Profondeur du sillon
Distance plancher-jarret
Écart trayons avant
équilibre avant/arrière

...

...

MA

CC

BA

MO

Index composite

**Index de
synthèse**

$$ISU_{1995} = \alpha \text{ InEL} + \beta \times \text{MO} + \chi \text{ TRAITE}$$

Holstein	0,7	0,25	0,05
----------	-----	------	------

Normande	0,59	0,35	0,06
----------	------	------	------

I. Construction de la sélection animale

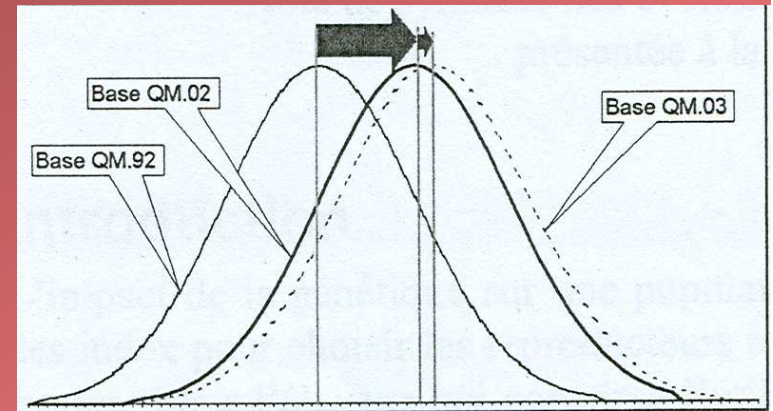
Modèle d'évaluation génétique

Standardisation de ces valeurs

autour d'une base mobile (France)

- grandes races ♂ 3 ans, ♀ 1 an
- races régionales : élargie de 3 à 6 années de référence
- petites races : cas par cas

contrairement à une base fixe (USA, D, NL)



Attention aux comparaisons
entre populations !

Classement des animaux

en indiquant la précision (CD)

bovins lait	>0,7 (♂) à 0,3 (♀)
caprins	>0,6 (♂) à 0,3 (♀)
chevaux d'endurance	>0,6 (♂)

Utilisation des indexes

Races laitières



$$\text{InEL}_{2011} = k_1 (\text{MP} + 0,2 \text{ MG} + \text{TP} + 0,5 \text{ TB})$$

$$\text{ISU}_{2012} = 0,35 \text{ InEL} + 0,22 \text{ FER} + 0,18 \text{ SM} + 0,15 \text{ MO} + 0,05 \text{ LG} + 0,05 \text{ Tr}$$



$$\text{ICC}_{1999} = \text{MP} + 0,2 \text{ MG} + 0,4 \text{ TP} + 0,1 \text{ TB} ; \quad \text{IMC}_{2005} : 4 \text{ postes}$$

$$\text{IG}_{2006} = k_1 \text{ ICC} + k_2 \text{ IMC}$$

$$\text{IPROD}_{\text{Lac}} = k_1 [(QMP + QMG)] + k_2 \text{ TP} + k_3 \text{ TB} + 0,5 \text{ CELL} + 0,5 \text{ MAM}$$

$$\text{ISOL}_{\text{PYR}} = k_1 [(QMP + QMG)] + k_2 \text{ TP} + k_3 \text{ TB} \quad \text{Corse : lait seulement}$$

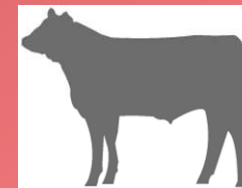


Races allaitantes

$$\text{IBovAl} = \text{ISEVR} + \text{IVMAT}$$

ISEVR : IFNais, CRsev, DMsev, DSsev

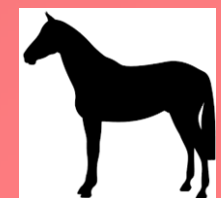
IVMAT : effets directs (CRsev, DMsev, DSsev) + effets maternels (IFvel, Alait)



Chevaux

ITR : log (gains annuels / sorties en courses) ; en f(âge, sexe)

endurance₂₀₀₆ : 0,5 vitesse + 0,2 taux de classement + 0,3 distance



I.2. Schéma de sélection

pour quel(s) objectif(s) ?

reproduction

fertilité en ON et en OI

prolificité (objectif 2,0)

valeur laitière : GMQ₁₀₋₃₀

valeur bouchère

GMQ₃₀₋₇₀

poids à l'abattage

rendement de carcasse

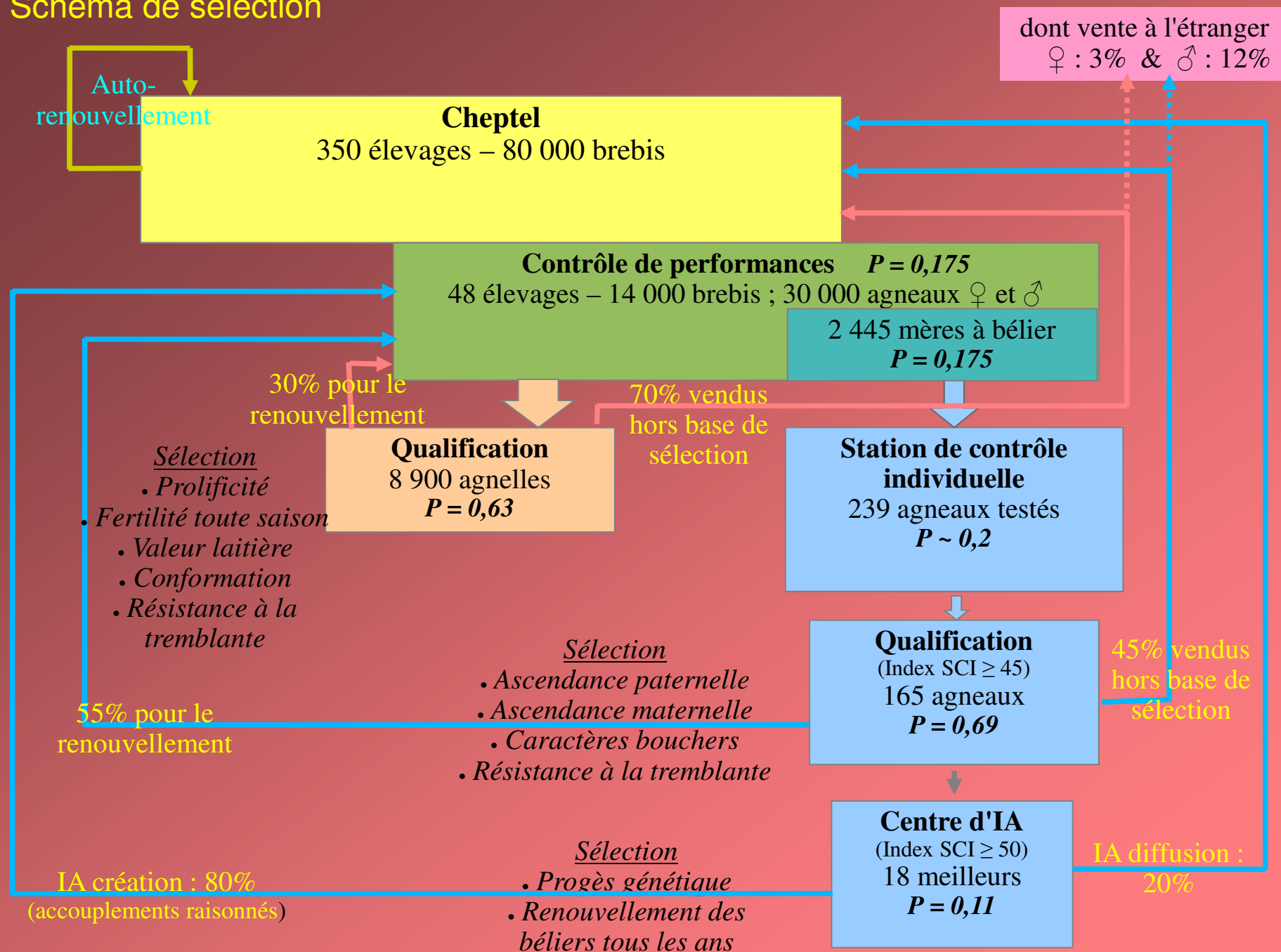
résistance à la tremblante

Romane INRA 401 (ovins allaitants)



	résistant	intermédiaire	sensible
1999	13%	38%	39%
2004	76%	24%	0%

I.2. Schéma de sélection



PLAN

I. Construction d'un schéma de sélection

de la mesure à l'indexation

schéma de sélection

les races et leurs structurations

II. Variabilité génétique et sa conservation

Caractérisation

Indicateurs intra- / inter-

Gestion

III. Utilisation de la connaissance améliorée du génome

sensibilité à la tremblante

QTL et génomique

transfert de gènes

RACE

SOUS-ESPECE

Volet biologique

(sous-groupe d'une espèce ayant caractères héréditaires communs)

domestiquée

sauvage

+ volet social : fédérer les éleveurs

groupement d'éleveurs qui se partagent les mêmes intérêts pour ces animaux
: performances, aptitudes, orientations futures

+ volet réglementaire : reconnaissance par l'Etat *via* un décret

... mais OMC : libre concurrence



Loi de l'élevage 1966
-> RZE (2016/1012/UE)



L'Etat reconnaît la communauté d'éleveurs
qui œuvre autour d'une population d'animaux
qui se ressemblent biologiquement

Éviter une distorsion du marché
en accordant des avantages à
certaines populations
(organismes)

à nuancer en f(taille de population)

Le gestionnaire d'une race

Chaque **organisme de sélection agréé** assure les fonctions d'**orientation** et de **représentation** de l'espèce, de la race ou de la population animale sélectionnée pour laquelle il est agréé (**Code rural, article L. 653-3**). **(Ex-UPRa)**

1° définit les **objectifs de sélection** en veillant à la gestion de la variabilité génétique et, si nécessaire, à l'adaptation de la population aux particularités des territoires ou des filières ;

2° définit les **caractéristiques** de la population pour laquelle il est agréé et les critères d'appartenance à cette population, au sens de la réglementation communautaire ;

3° **certifie l'appartenance** à la race pure ou à la population animale sélectionnée et tient le livre généalogique ou registre zootechnique de cette population. Il est **le seul habilité à y introduire toute information officielle** relative à des animaux ou à leur matériel de reproduction provenant d'autres Etats membres ou de pays tiers. Il **délivre tous documents relatifs** à ses missions, notamment les **certificats généalogiques**. Il **veille à la cohérence des actions** qui concourent à l'amélioration génétique de la race ou population animale sélectionnée dont il a la charge.

Des **arrêtés du ministre** chargé de l'agriculture peuvent préciser, pour chaque espèce, les conditions particulières de mise en oeuvre des missions mentionnées au présent article en leur apportant des aménagements dans le cas de **races à petits effectifs**.

Le RZE (2016/1012/UE) définit deux cas de figures

Cas n°1 : une race

Race pure est un ensemble d'animaux dont :

- les animaux ayant 15/16^{ème} de sang de la race ($CAR \geq 93,75$) sont enregistrés dans la section principale du livre généalogique de la race ;
- les animaux ayant 7/8^{ème} de sang de la race ($CAR \geq 87,5$) sont enregistrés dans la section annexe du livre généalogique de la race ;
- tout animal avec un $CAR < 87,5$ ne peut pas être inscrit dans le livre généalogique de la même race : il s'agit donc d'un animal soit croisé soit d'une autre race

définir les critères d'inscription dans le livre de la race en f (« pureté »)

Livre généalogique (Herdbook, studbook, flockbook,...) : tout fichier ou support informatique tenu par un OS agréé dans lequel sont enregistrés les **animaux reproducteurs de race_(pure)** avec mention de leurs ascendants

Cas n°2 (schéma de croisement) : **Population Animale Sélectionnée**

(PAS) Registre zootechnique = tout fichier ou support informatique tenu par un OS agréé dans lequel **sont inscrits des reproducteurs hybrides** avec mention de leurs ascendants Les lignées « composites » utilisées en productions commerciales ne font pas l'objet de reconnaissance **mais doivent être identifiées, gérées et croisées en conformité avec un référentiel** (transparence)

Qui agréée (ou retire l'agrément) ?

Commission Thématique Interfilières « ressources zoogénétiques »
au sein de l'Etablissement national des produits de l'agriculture et de la mer (FranceAgriMer)

Les décisions reviennent uniquement au Ministre !

- chargée d'apporter un éclairage en génétique animale aux pouvoirs publics et aux filières sur toute question relative à la gestion des ressources zoogénétiques **hors équidés (CGEA)**
- assure un suivi économique des ces filières et de leur compétitivité
- participe à la politique d'orientation de ces filières en assurant le suivi des dispositifs réglementaires et d'appui publics
- favorise la diversité génétique animale domestiquée en tant que levier d'adaptation des cheptels aux défis de la sécurité alimentaire, du changement climatique et de la transition écologique

est consultée en amont des décisions du Ministre d'Agriculture sur les demandes

- d'approbation des programmes de création d'une nouvelle race ;
- d'approbation des programmes de reconstitution d'une race menacée ou disparue ;
- d'approbation de nouveaux programmes de sélection pour une race faisant déjà l'objet d'un programme de sélection approuvé sur le territoire national ;
- d'agrément de nouveaux organismes ou établissements de sélection.

La CTI est composé de :

- **8 professionnels de la sélection animale** (3 races de ruminants & porcins, 1 porcins hybride, 2 ES ruminants, 2 avicole et aquacole)
- **5 professionnels des productions animales** (sur proposition des syndicats agricoles)
- **4 représentants de l'Etat** (DG du MdA : économique et enviro des entreprises, d'alimentation, de la pêche, de l'enseignement & recherches)
- **3 représentants d'établissements publics** (INRAe, IFRmer, OFB)
- **plus evtl des experts** d'un sujet spécifique, nommés par le Président

Assistent à titre consultatif :

- **2 membres de l'enseignement supérieur** agronomique et vétérinaire
- Les représentants des **Instituts techniques**
- Les représentants de **l'Assemblée permanente des CA**
- Représentants de **France Conseil Elevage, France Génétique Elevage**, les présidents des interprofessions
- **Fondation pour la recherche sur la biodiversité**
- Président de la **Cryobanque Nationale**, Directeur de **l'IFCE**

Ruminants :

gestion collective des populations

Structuration : logique de population / logique géographique

Bovins laitiers :

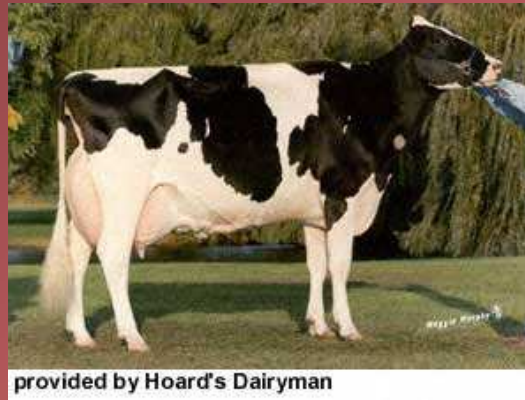
~20 races

(dont 8 écon.)

3,6 Mill. VL (2021)



Viabilité
économique



Prim'Holstein (65%) 2,3 Mill.

Montbéliarde 600 000

Normande **282 000**

Abondance 23 000

Simmental (français) 16 000

Pie Rouge des Plaines **11 000 (?)**

Brunes des Alpes 17 000

Tarentaise 8 000

Races à Petits Effectifs

Vosgienne 5 000, Jersey 3500, Salers (traite) 4 000,

<2 000 Ferrandaise, Maraîchine, Bretonne PN

<1000 Rouge Flamande, Bleue du Nord, Villars de L

Bovins allaitants : ~20 races (dont ~10 écon.)



3,6 Mill. VA (2021)

Valorisation du maïs,
poids de carcasse



Broutards
pour l'Italie

à maintenir par une
sélection appropriée

Parthenaise
Rouge des Près

46 000
40 000

Conditions
spécifiques

Gasconne, Créole, BBB 20 000

RPE : Aurochs rec., Bazadaise , Corse, de Combat, Hérens, Hereford, Inra95, Mirandaise...

Caprins : 900 000 chèvres essentiellement laitières en 15 races

Alpine chamoisée 450 000

(Lait 885, TB 37, TP 33)

2 races nationales

(90%)

Saanen 350 000

(Lait 934, TB 35, TP 32)



IA Capgenes
spécialité française



Locales (et non menacées) : Corse 46 000, Rove 9 000,
ensuite Angora 5000, Créole (en cours)

et les races locales et menacées :

~5000 Pyrénéenne, Poitevine

1000 à 2000 : Provençale, des Fossés, Massif central, Lorraine, Savoie
en constitution (<200) : Boer et Péri

et les populations non reconnues : catalane, cou clair du Berry

Objectif principale :
développement des populations

emblématiques
mais peu d'impact

Ovins : 57 races

laitiers

3 bassins de
production

Rayon de Roquefort



Lacaune (lait) 840 000

à laine

Mérinos
(Est à laine Mérinos)



Pyrénées



hyper prolifique

Romane (INRA 401)
Romanov
Finnoise

Introduction du gène *Borula*

allaitant !!!

Corse
85 000



Manech t.r. 290 000

Manech t.n. **90 000**

Basco Béarnais 80 000





Ovins allaitants

énorme diversité !



extensives



+ races étrangères

Suffolk, Southdown,
Rava, Texel



Causse du Lot	30 100
Blanc du MC	27 000
Mérinos d'Arles	12 000
Préalpes du Sud	9 000
Tarasconaise	8 000

...

RPE : Rouge du Roussillon, Bleue du Maine, Noir du Velay, Ouessant,
Roussin de la Hague, Solognote...

intensives



Ile de France	23 300
Lacaune Viande	16 200
Charollais	9 500
Vendéen	9 300
Berrichon du Cher	...

Equidés : des mondes TRES différents

1 Mill d'équidés

30 races françaises

9 races étrangères reconnues et gérées en France

11 races étrangères reconnues mais non gérées en France

12 races étrangères non reconnues en France

Chevaux de
sang (11+9+3)

Poneys
(3+8)

Chevaux de trait
(10)

Ânes (7):

Baudet du Poitou

Âne du Cotentin

Grand noir du Berry

Âne normand

Âne de Provence

Âne des Pyrénées

Âne bourbonnais

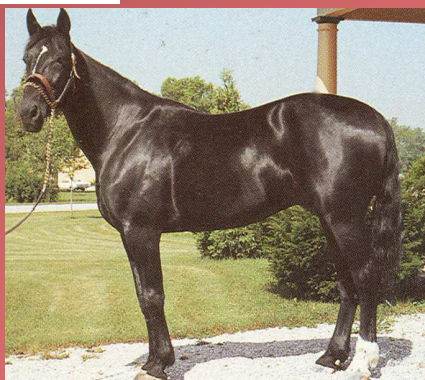
11 races étrangères (chevaux & poneys)
reconnues mais pas gérées en France

Chevaux de courses



Vitesse à plat

Gain par course



Trotteur français 13250

Trotteurs étrangers 30

Pur Sang Anglais 3400

AQPS 850

Chevaux de selle



Selle français	10000
Arabe & DS arabe	2100
Anglo-Arabe	950
Camargue	350
Ch de Mérens	135
Les autres	<30

Races de selle

Petits chevaux



Cheval castillonnais,
Henson, Ch corse,
Cheval d'Auvergne,

Poneys

Poney Français de Selle,
Landais, Pottok



Races étrangères de selle

Shetland, Connemara	400
Fjord, Welsh Poney Lusitaniens	~200
Irish Cob, Islandais	<100



Sélection sur

« modèle & allures », CSO et dressage (CC)



♂ / ♀ saillies

Chevaux de trait



...

Percheron

Trait Breton 538 / 3900

147 / 1470

Ardennais

151 / 960

<50 / <300 : Boulonnais, Cob normand, Auxois,

<35 / <160 : Poitevin, Trait du Nord



Valorisation économique difficile : risque réel de disparition

Désengagement des HN

Objectifs de sélection modestes

- Débardage et traction
- Attelage et loisirs
- Viande !!!

Coordination :



SFET

Les porcs : trois types de PAS

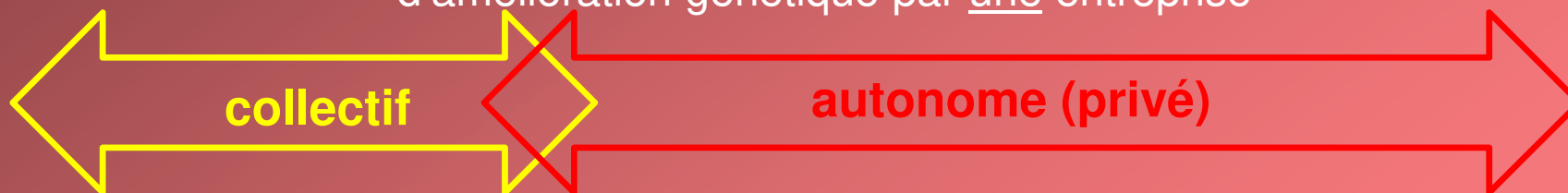
Races reconnues à
valorisation **collective**

Lignées pures obtenues
à partir **d'une seule race**

Lignes composites
obtenues à partir de
**croisements entre
plusieurs PAS**

puis application d'un programme
d'amélioration génétique

via l'application d'un programme
d'amélioration génétique par une entreprise



Répertoire des PAS et des types génétiques hybrides
de l'espèce porcine est tenu à jour ... par **l'Institut technique** en
charge de l'espèce porcine

Porcs : les populations en gestion collective

Races collectives

Large White 10 000 truies

Landrace française 4 800 truies

Piétrain 1 200 truies

Duroc, Meishan

+ 1 PAS

Livre

GÉnéalogique

RAces

Locales

Valeur patrimoniale +
valorisation de produits
haute gamme

porc Gascon, porc Blanc de l'Ouest

Cul Noir du Limousin, porc de Bayeux,

porc Basque, Nustrale (Corse), Créole



PAS porcines

Agrément des OS porcins pour 4 fonctions :

13 OSP dont 11 détenteur
de livres généalogiques

- Sélection
- Multiplication
- Tenue de livres généalogiques (race pure ou croisées)
- Tenue des registres (« lignées »)

34 « autonomes »

Organisation en 3 étages :

Sélection en races pures (repro interne des P)	14 000 ♀ en	110 élevages
Multiplication (obtention des « hybrides » F_1)	67 000 ♀ en	440 élevages
Production (des porcs charcutiers F_2)	1 300 000 ♀ en	46 000 élevages

>95% des carcasses du marché : truie « hybride » x verrat terminal

PAS porcines

Sélectionneur en race(s) pure(s)

- peu nombreux
- incontournable pour les multiplicateurs
proposer un produit (F1) très performant

Multiplicateurs

- très nombreux (force de frappe sur le marché)
- adaptent le type génétique aux demandes
- souvent : intégration complète de la filière
(génétique, alimentation, commercialisation)
proposer un hybride (F2, F3,,,) performant, à un prix
très compétitif, adapté aux marchés

Combinaison
des 2 étages



Volailles

Races ?

beaucoup de races historiques mais peu d'impact économique
.. mais des lignées pures propriété d'entreprises privées



Rhode Island

Poules pondeuses

Souches issues de 2 populations

Poulet de chair

Nombreuses races anciennes,
plus ornementale que productives ;
lignées commerciales



Leghorn



Canards



Oie de Guinée

Oies



Oie cendrée

Entreprises de sélection Et alliances Populations sélectionnées Marque - lignée			
Poules pondeuses 			
Poulets de chair 			
Effectifs (nb employés)	1700	4800	2400^{Hendrix} + 1800^{Cobb} + 70^{Sasso}
Dindes			
Palmipèdes, pintades, lapins, pigeons			

Pisciculture

≠ Pêche !

Entreprises intégrant **ENSEMBLE** de la production

Ostréiculture &
Mytiliculture

Huîtres, moules de bouchot



Aquaculture
maritime

Bar, Dorade royale,
Turbot



Aquaculture
continentale

saumon

surtout TAC,
poissons d'étang



... et nos amis carnivores



Chiens

Société Centrale Canine

(>50 populations en 10 groupes)

Fichier National d'Identification
Canine



Objectifs de sélection :

beauté (phénotype), mais aussi
dressage (chasse, gardiennage, secourisme,...)

Chats



Fédération Féline Française

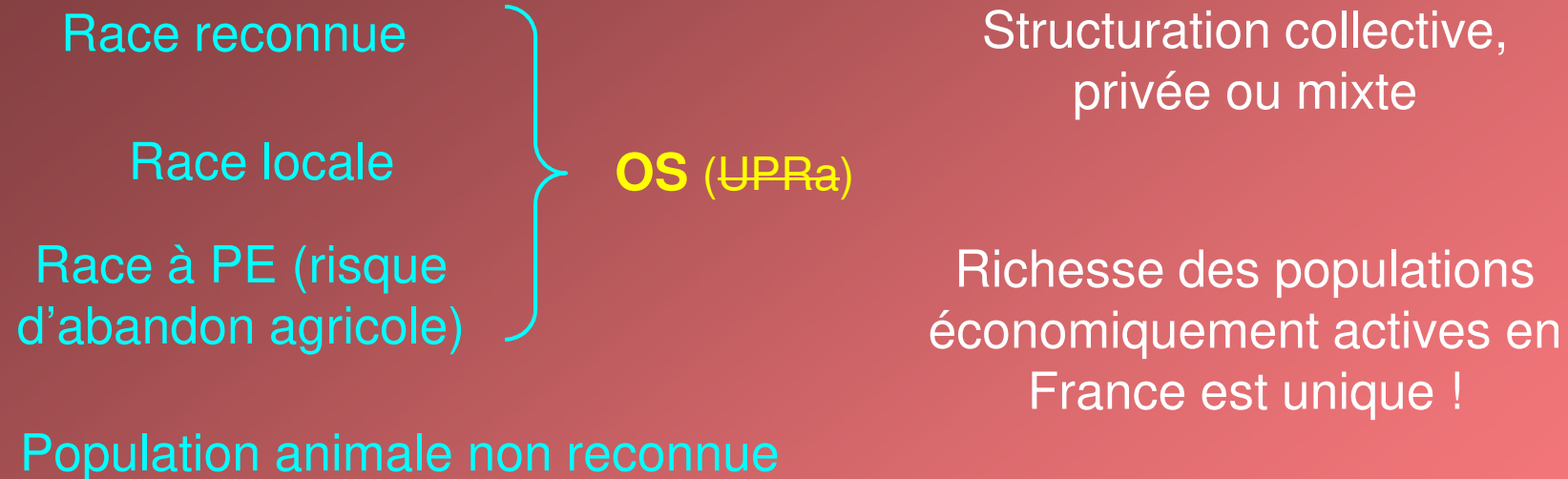
gère le LOOF d'~20 populations
gérées par des clubs

Objectifs de sélection :
Beauté (phénotype)



Structuration des races

Spécifique à l'espèce et son intérêt économique



La mondialisation est là :

depuis longtemps pour les monogastriques (volailles, aquaculture et porcs)
et pour les chevaux à forte valeur ajoutée

depuis peu pour les populations bovines performantes

Les petits ruminants et les pop. moins performantes y échappent (encore ?)



	Races reconnues	Races locales	Races menacées	
			seuil (♀)	nombre
Bovins	46	29	7500	21
Ovins	57	47	6000	23
Caprins	14	10	6000	8
Porcins	14	7	1000	7
Chevaux	27	16	10 000	« 9 »
Volailles « anciennes » 43 françaises & >100 étrangères		Poule : 47	500	45

Race locale : 30% de l'effectif dans 1 département ou 70%
en 3 départements limitrophes

Arrêté du 21 juin 2013

PLAN

I. Construction d'un schéma de sélection

- de la mesure à l'indexation
- schéma de sélection
- les races et leurs structurations

II. Variabilité génétique et sa conservation

- Caractérisation

- Indicateurs intra- / inter-

- Gestion

III. Utilisation de la connaissance améliorée du génome

- sensibilité à la tremblante

- QTL et génomique

- transfert de gènes

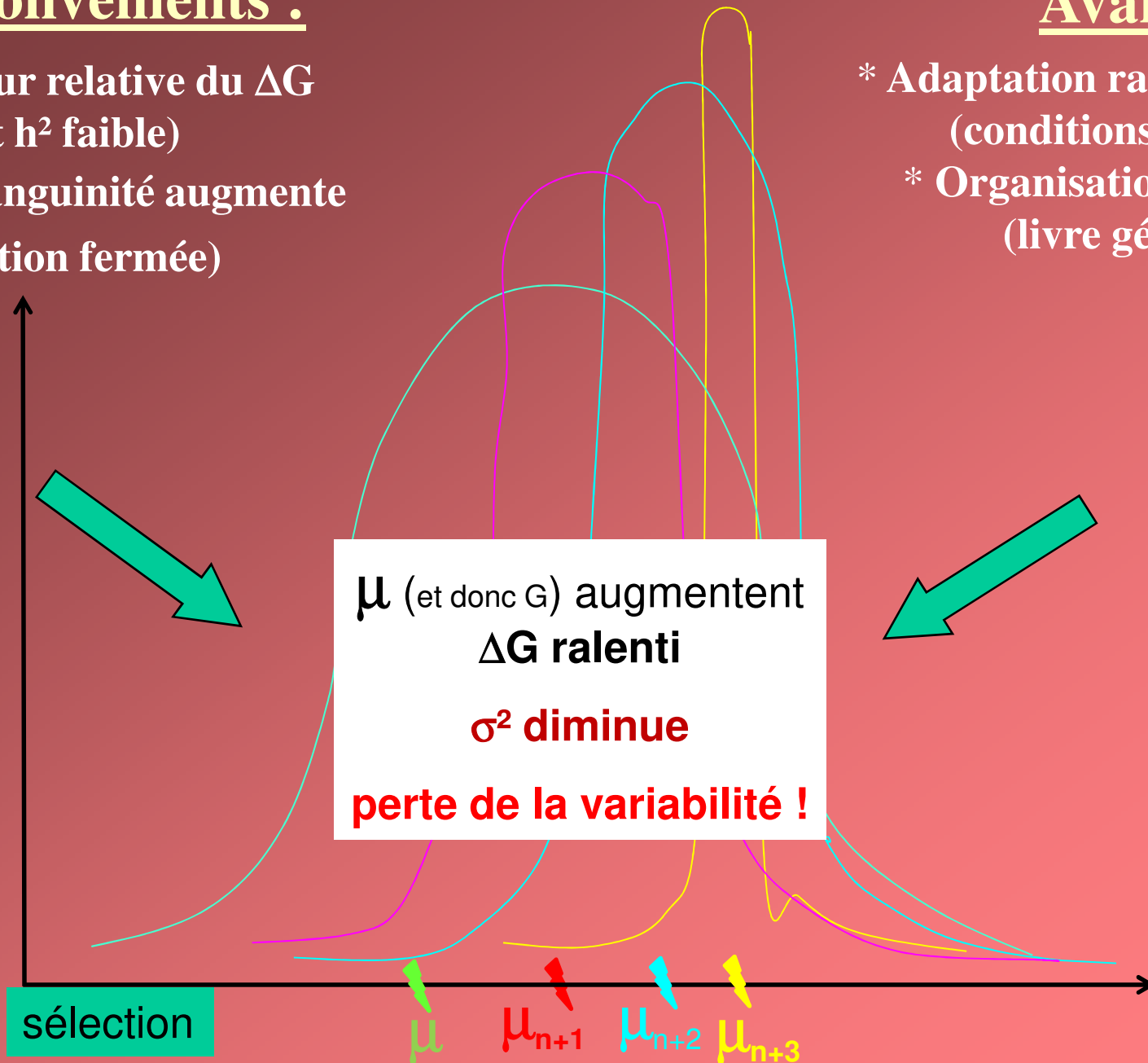
Sélection en race pure

Inconvénients :

- * Lenteur relative du ΔG (surtout h^2 faible)
- * Consanguinité augmente (population fermée)

Avantages :

- * Adaptation race – milieux (conditions régionales)
- * Organisation simplifiée (livre généalogique)



II. Gestion de la variabilité génétique

Conservation des ressources génétiques



maintenir un patrimoine
socio-culturel

Quel but ?



Programmes de
conservation adaptés
aux objectifs



réorienter des races
« sélectionnées »



Maintenir de l'activité en situation
de niches (économique / environnemental)



Conservation & préservation de la biodiversité

Terminologie

Ressources génétiques

Race / Espèce

Progrès génétique

Consanguinité

?

Biodiversité

Sélection moderne

Population ancestrale

Races à faible effectif

II. Gestion de la variabilité génétique



Code de l'Environnement, Article L110-1

« les **espèces** animales et végétales, la diversité et les équilibres biologiques auxquels ils participent **font partie du patrimoine commun de la nation**. Leur protection, leur mise en valeur, (...) et leur gestion **sont d'intérêt général** et concourent à l'objectif de développement durable. »

Quelques définitions

Ressources génétiques tout matériel génétique ayant une valeur effective ou potentielle (pas de statut juridique mais une valeur) Convention de Rio, 1992

Biodiversité : variabilité des organismes vivants de toute origine, y compris les écosystèmes terrestres, aquatiques, et les complexes écologiques dont ils font partie : cela comprend la diversité au sein d'une espèce et entre espèces.

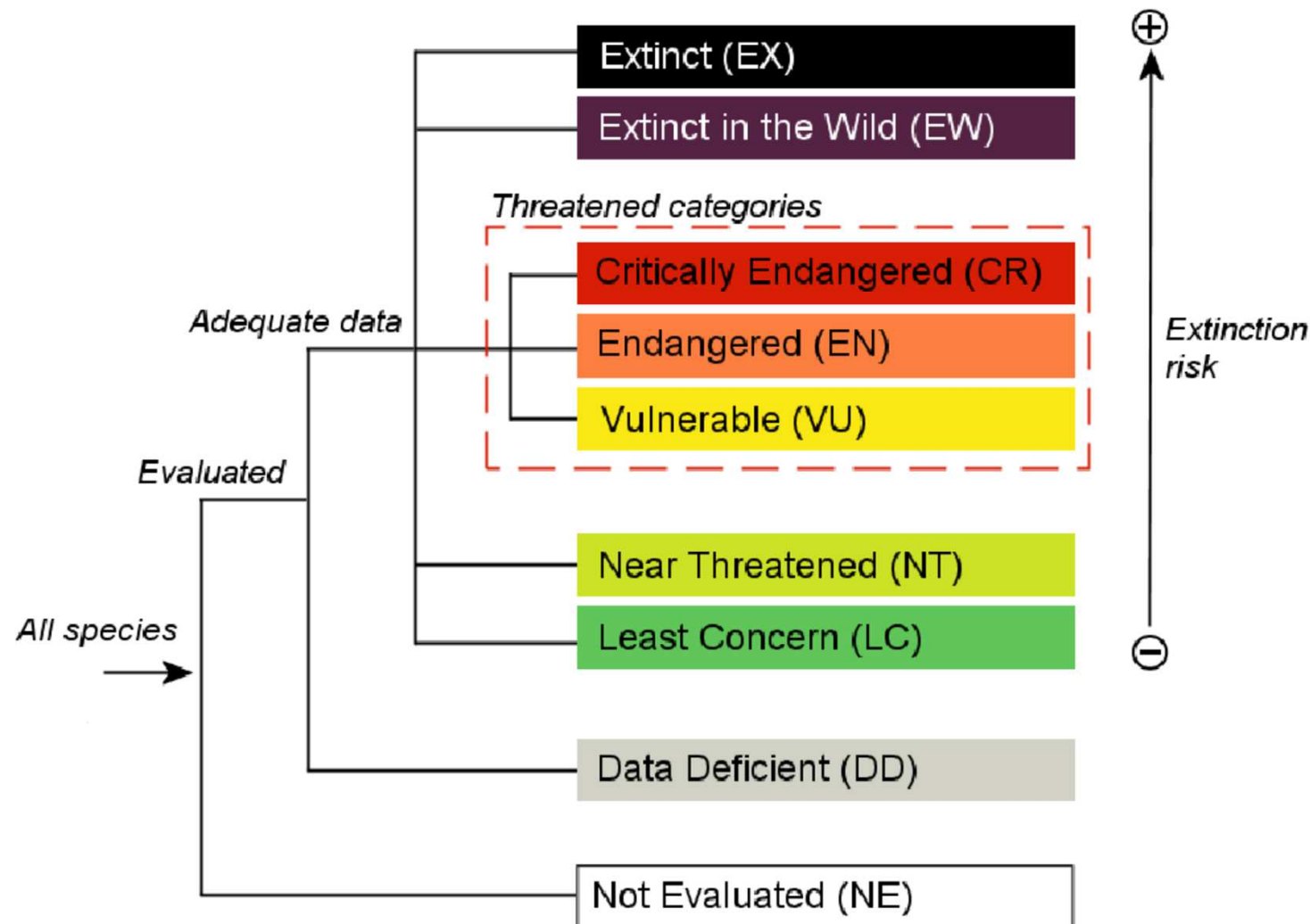
Convention de Rio, 1992

Biodiversité sauvage – domestique / intraspécifique - interspécifique

Conservation : toutes les activités humaines visant à préserver la diversité des ressources génétiques (cf Biodiversité)

Objectifs de la conservation

Red List Categories in wildlife (UICN 2024)



II. Gestion de la variabilité génétique

Objectifs de la conservation

Catégorie des populations

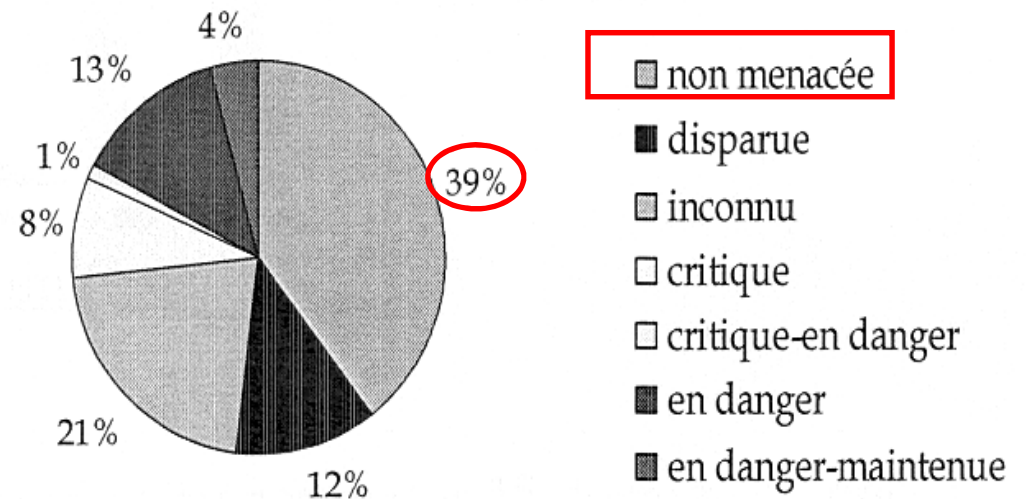
Éteint	plus de reproducteurs
Critique	$N_e < 100$
En danger	$100 < N_e < 1000$
Non en danger	$N_e > 1000$



FAO (2000)

Race à FE : $N < 5000$ ♀
avec de nuances en f(espèce)

- Diversité menacée : 30 % en danger, 1 % de disparition par an
FAO, 2002



Un objectif adapté à la situation et de taille de la population

Race menacée : éviter sa disparition

Race locale : maintenir une variabilité malgré la contrainte économique

Race (inter)nationale : gérer leur variabilité sous sélection

Programme de conservation d'une population



II. Gestion de la variabilité génétique

1. Caractérisation de la variabilité génétique

Échelle d'1 locus = diversité des allèles et de leurs combinaisons
à l'échelle du génome : peut être déterminé... un peu abstrait !

Variabilité propre
à la population :

intra-population

Variabilité d'une
population à l'autre :

inter-population

**Il faut d'abord connaître ce potentiel
AVANT de réfléchir à comment le gérer
c-à-d l'exploiter tout en le préservant !**

PLAN

I. Construction d'un schéma de sélection

- de la mesure à l'indexation
- schéma de sélection
- les races et leurs structurations

II. Variabilité génétique et sa conservation

- Caractérisation
- Indicateurs intra- / inter-
- Gestion

III. Utilisation de la connaissance améliorée du génome

- sensibilité à la tremblante
- QTL et génomique
- transfert de gènes

II. Gestion de la variabilité génétique

1. Caractérisation

Informations historiques

Témoins d'ancêtres
d'une population

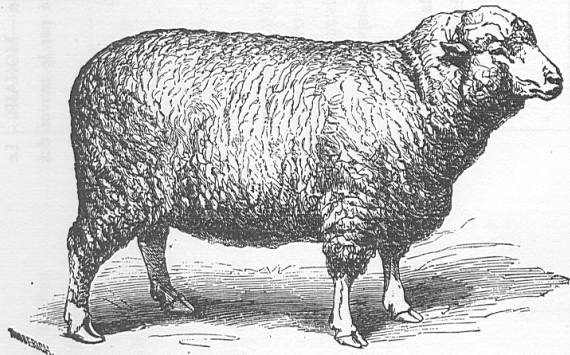
Généalogie

établissement d'un pedigree
suivi des ségrégations et des transmissions

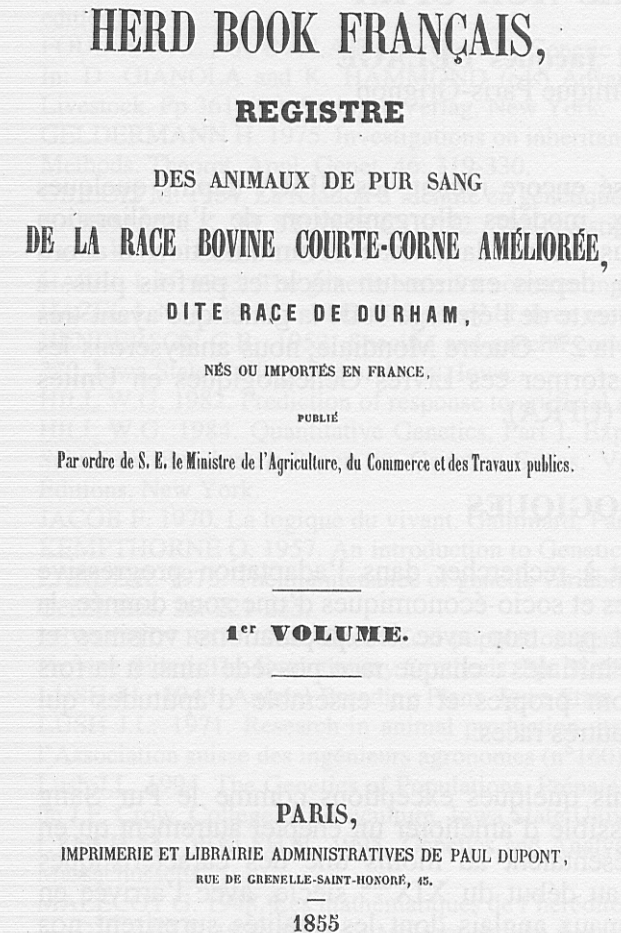
Identification d'un **polymorphisme** sur un locus
visible / quantitatif / moléculaire

Déterminer ses origines et calculer sa probabilité

tributaires du nombre de générations connues



F. VILLEROY, Manuel de l'Éleveur de bêtes à laines,
Librairie agricole de la Maison Rustique, Paris, s.d.



II. Gestion de la variabilité génétique

Polymorphisme visible

pas d'effet milieu

caractères à déterminisme simple



Polymorphisme quantitatif

plus compliqué : mesures de la distribution



Polymorphisme moléculaire

biochimiques
moléculaires (cf III.2)

échantillonnage d'animaux
prélèvements biologiques

analyses (effectif
conséquent : COUT !!!)

Choix des marqueurs limite la
généralisation sur au reste du génome !

Facteurs de variation

	dérive	migration	sélection	mutation
Variabilité inter- pop.	+	--	+ (/ -)	(+)
Variabilité intra- pop.	--	+	-- (/ +)	(+)

Évolution des indicateurs dans le temps

Verrier et al. (2005)

II. Gestion de la variabilité génétique

2. Indicateurs de la variabilité génétique INTRA populations

Richesse allélique A (nombre d'allèle par locus)

mais : allèles rares ; fréquences des allèles dans la pop.

Nbre efficace d'allèles $A_e = 1/\sum_i p_i^2 = 1/(1-H)$

fréquences déséquilibrées – A_e faible

moins sensible aux aléas d'échantillonnage

Poules	A	A_e	H
Hua Tung (TW)	3,05	2,23	0,55
Skek-Ki (Chine)	2,70	1,80	0,44
Nagoya (Japon)	3,15	1,68	0,41

Indices de diversité

Proba que 2 gènes pris au hasard représentent des allèles différents

Nbre d'ancêtres majeurs

Tarantaise : 5

Manech TN, BB : 6

Alpines : 24

Saanen : 26

II. Gestion de la variabilité génétique

2. Indicateurs de la variabilité génétique INTRA populations

Objectif de sélection : des individus ayant des caractéristiques le plus proches possibles

Intensification de la sélection -> Élite de plus en plus réduite de reproducteurs

Population	Nbre de taureau pour 50% des IAP		Nbre d'IAP par les 3 taureaux le plus utilisés
P'H	(2 x 10 ⁶)	26	270 000
MO	(0,4 x 10 ⁶)	11	106 000
AB	(18 000)	7	8 000

alors, les populations deviennent-elles consanguines ?

PLAN

I. Construction d'un schéma de sélection

- de la mesure à l'indexation
- schéma de sélection
- les races et leurs structurations

II. Variabilité génétique et sa conservation

- Caractérisation
- Indicateurs intra- / inter-
- Gestion

III. Utilisation de la connaissance améliorée du génome

- sensibilité à la tremblante
- QTL et génomique
- transfert de gènes

II. Gestion de la variabilité génétique

Parenté et consanguinité

2 individus apparentés :

via un ancêtre commun

Possibilité, pour un locus donné,
que 2 individus aient reçu chacun
une copie du même gène

(2 copies dits identiques)

Coefficient de parenté (Φ_{ij})
entre 2 individus =

Probabilité qu'au moins un de leurs
allèles d'un même locus soient
identiques

Φ_{ij} entre la mère i et le père j = F du descendant X

transmissible

1 individu consanguin :

deux parents apparentés

possibilité que 2 copies du même
gène soient présents sur un locus
quelconque

(via ancêtre commun)

Coefficient de consanguinité (F_x)
d'1 individu =

probabilité que les 2 gènes d'un locus
soient identiques

non-transmissible

II. Gestion de la variabilité génétique

Parenté et consanguinité

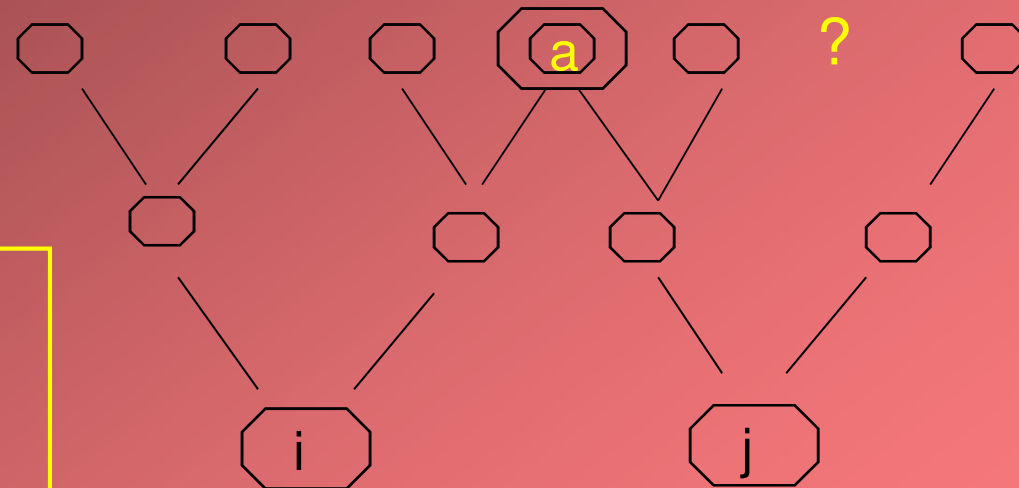
Calcul des coefficients : connaissance de la généalogie



f (ancienneté et fiabilité des informations)

Chaîne d'apparenté

$$\Phi_{ij} = \left(\frac{1}{2}\right)^{n+p+1} \times (1+F_a)$$



Φ_{ij} dépend de :

n = nombre d'individus dans la chaîne

nombre de chaînes connues

éloignement de(s) ancêtre(s) communs des individus

coefficient de consanguinité F_a de l'ancêtre commun

Parenté et consanguinité

quelques exemples bien connus...

Lien de parenté	apparenté Φ (%)	
aucun ancêtre commun (bien théorique)	0	
seulement 1 arrière grand-père commun	1/132	0,78
Cousins issus de germains	1/64	1,56
seulement 1 grand-père commun	1/32	3,125
Cousins germain (2 grand-parents communs)	1/16	6,25
demi frères-sœurs / oncle (tante) – neveu (nièce)	1/8	12,5
Plein frères-sœurs / parent – descendant	1/4	25



L'augmentation de la consanguinité, est-elle grave ?

Au niveau de l'individu :

- risque (statistique) d'expression de gènes récessif LETAUX
même si ce risque est très différent entre populations
C'est un **risque réel** mais ce cas extrême est néanmoins **assez rare**

Au niveau de la **population** :

- Expression plus élevée de maladies génétiques : (pas ou) moins de descendants
 - Perte de diversité génétique réduit les possibilités d'adaptation (résistance aux maladies, vitalité, performances reproductives)
 - Dépression des performances (en général faible, mais quantifiable)
- C'est le **risque majeur qu'il faut gérer sans exagérer son vrai impact**

II. Gestion de la variabilité génétique

Situation dans les populations d'animaux domestiques

Lacaune lait : $F = 1,5\%$

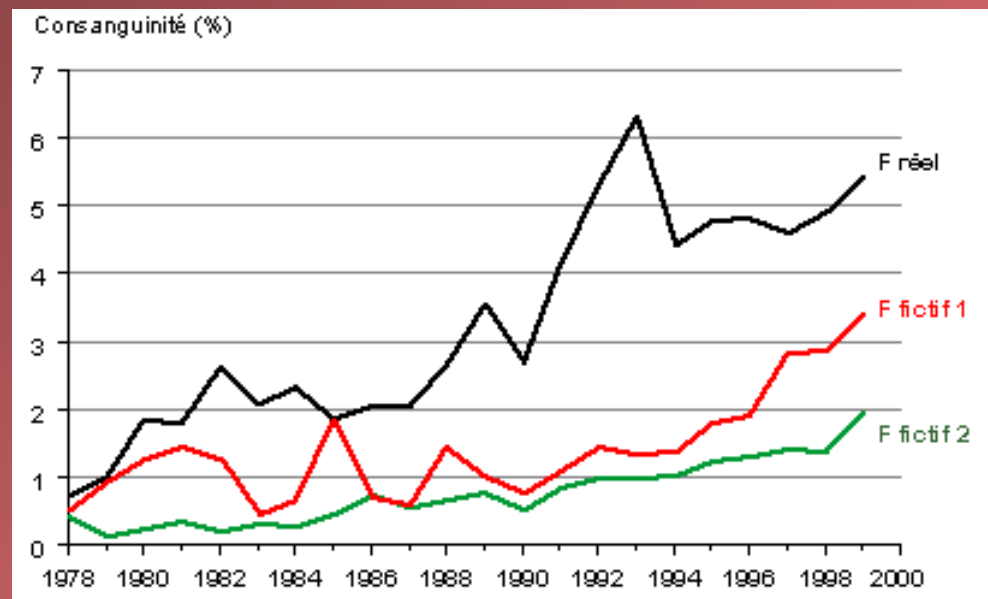
Prim Holstein : $<2\%$ (n= 2 Millions)

Tarantaise : 3% (n= 7 000)

PH issues du Herd-Book_{US} (n=400) : $4,3\%$

Boulonnais : $4,7\%$ (n= 620)

BPN : 5% (n= 200)



Gestion« individuelle »

plans d'accouplements raisonnés :

F divisé par **2** ou **2,5** !

populations canines : 8% (Barbet 16%)

Mérinos de Rambouillet (200 ans !) $\sim 60\%$

Plantes auto fécondantes,
lignées exp. de souris : $\sim 100\%$

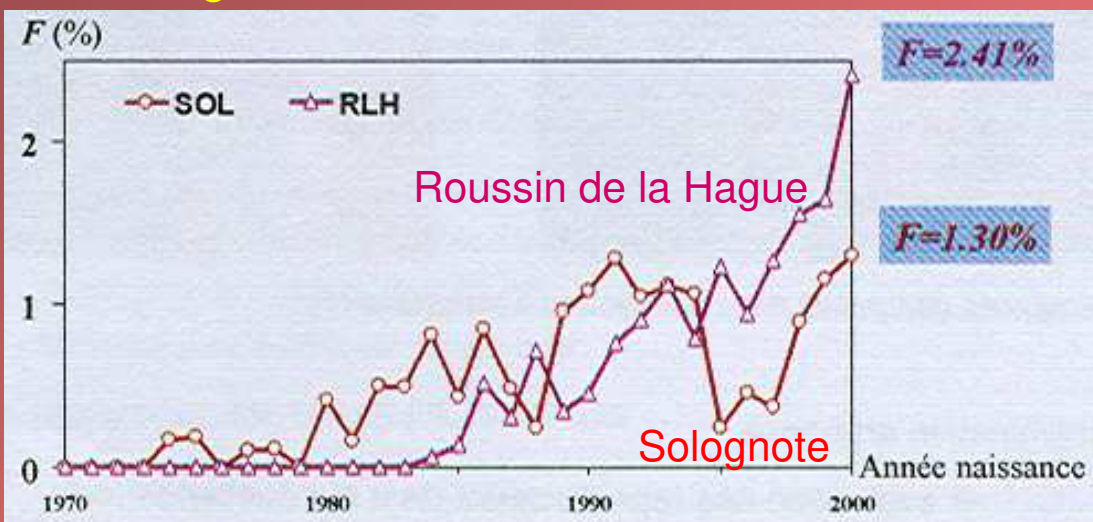
II. Gestion de la variabilité génétique

Effectif limité = consanguinité augmente inéluctablement

$$\text{Homozygotie} \nearrow \frac{H_t}{H_0} = 1 - F_t = \left[1 - \frac{1}{2 N_e} \right]^t \text{Hétérozygotie} \searrow$$

Inversement proportionnel : effectif génétique (taille efficace) de la population
f(effectifs mâles et femelles, tailles de leurs descendance)

Consanguinité = indicateur d'érosion de la variabilité génétique intra-population



Vitesse d'évolution intéresse plus que la valeur absolue !

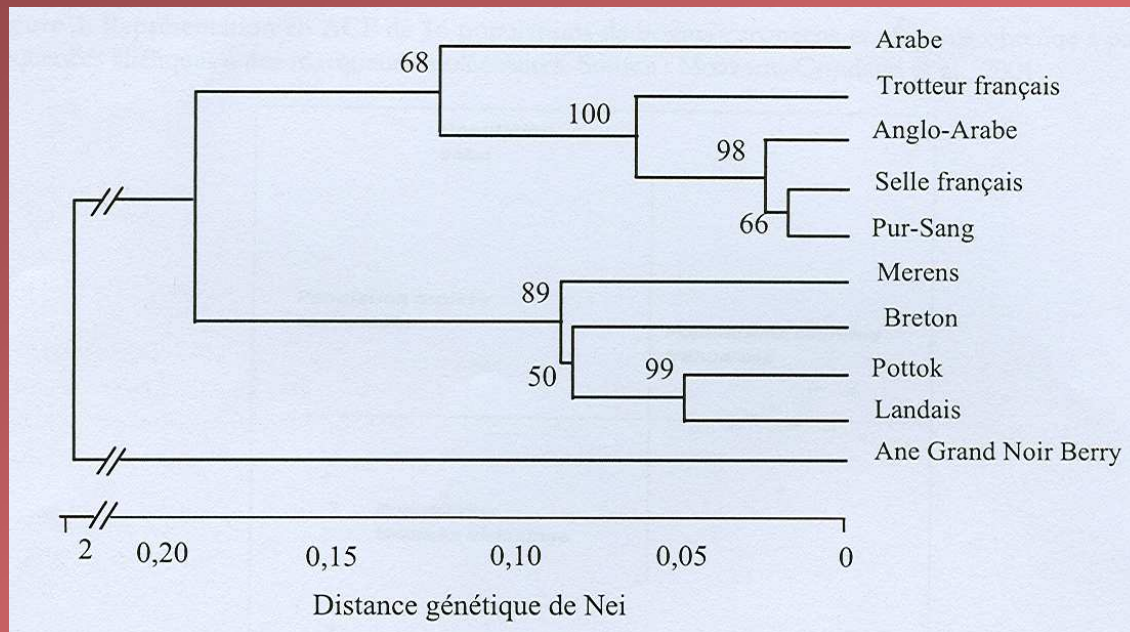
II. Gestion de la variabilité génétique

3. Indicateurs de la variabilité ENTRE populations

Divergences génétiques, relations phylogénétiques entre populations

Distances génétiques : fréquences alléliques d'un ensemble de marqueur

Construction d'arbres de classification



Diversité de Weitzman (à partir d'un tableau de distances génétiques)

Analyses multidimensionnelles (plus dynamique)

II. Gestion de la variabilité génétique

4. Gestion de la variabilité intra-population

Règles de base

Les races en conservation : priorité limiter l'érosion de la variabilité et exigences très faibles en ΔG

Les races sélectionnées : combinaison du ΔG à court terme et préservation de la variabilité

travailler surtout la branche sensible : les mâles

- aussi nombreux que possible (coût !)
- taille de descendance équilibrées
- renouvellement rapide des reproducteurs

limiter le nombre de fils par reproducteur aussi bon qu'il soit (ex. avicole)

II. Gestion de la variabilité génétique

4. Méthodes de gestion de la variabilité intra-population

minimiser l'augmentation de la consanguinité

Échange de reproducteurs ♂

Mutualiser le coût d'un reproducteur

Gestion collective

Création de centre d'élevage (jeunes ♂)

IA (en général réservée aux grandes populations)

Gestion d'une population en groupes de reproduction (de Rochambeau & Chevalet)

Diviser la population en groupes de reproduction **avec décalage** (♂ quittent le groupe, ♀ restent dans le groupe) pour limiter le chevauchement des générations

Circulation des ♂ pour assurer qu'ils saillissent successivement les ♀ de tous les autres groupes

accoupler des individus les moins apparentés

Reproducteurs ♂ aussi nombreux que possible (turnover rapide)

Minimiser l'augmentation de F sous la contrainte de réalisation d'un ΔG

Utilisation de marqueurs

(Colleau et al., 2004 : NO)

Pour établir l'affiliation quand c'est difficile ;

choisir des reproducteurs hétérozygotes, privilégier les porteurs d'allèles rares,

II. Gestion de la variabilité génétique

4. Méthodes de gestion de la variabilité intra-population

Utilisation de matériel génétique cryoconservé

CRYOBANQUE NATIONALE
Groupement d'Intérêt Scientifique

Conserver quoi ?

Type	Population		Type d'animaux collecté
I	menacée	risque d'extinction	aussi divers que possible
II	non menacée	évolution rapide	génotypes extrêmes (originaux)
III	non menacée	risque d'érosion de la variabilité génétique	génotypes représentatifs

Doses de sperme (%) :

mais aussi des cellules et embryons,
d'espèces de volailles et mammifères

Espèce	I	II	III
Équine	24	0	76
Bovine	21	68	11
Ovine	75	2	23
Caprine	97	3	0

II. Gestion de la variabilité génétique

5. ... et la gestion de la variabilité inter-populations ?

Méthodes scientifiques de préservation de toutes les populations existantes se basent sur la diversité marginale de Weitzman

pour

dégager des priorités de conservation afin d'orienter les moyens limités

une question politique bien au-delà de l'OS

Et puis : le rôle des aspects non-génétiques :

- mesures conservatoires en faveur des races menacées
- les éleveurs concernés : leur dynamique et leur degré d'organisation
- des actions en faveur de la valorisation économiques des animaux et de leur produits
- solidarité des « grandes races »

II. Gestion de la variabilité génétique

Les conservatoires des races (ou de ressources génétiques)

Le Conservatoire des Races d'Aquitaine

20 populations animales (5 bovines, 3 équines & asines, 2 porcines, 2 ovines, 1 caprine, 5 volailles, 2 abeilles)

6 employés



Le Conservatoire des Races de Bretagne

19 pop. animales (4 bovines, 2 équines & asines, 2 porcines, 4 ovines, 1 caprine, 6 volailles)

Centre régional de ressources génétiques (CRRG) des Hauts- de-France

populations animales (2 bovine, 1 équine, 1 ovine, volailles et lapins)

mais aussi végétales (fruitières, légumières et céréalières)

Union pour les Ressources Génétiques du Centre-Val de Loire



populations animales (1 asine, 2 ovines, 1 caprine, 2 volailles, 1 abeille et aussi des populations végétales: cépages, légumes, chataîgnes)

4 employés (et des professionnels bénévoles)

Conservatoire des races normandes et du Maine (en construction)

association bénévole pour volailles et lapins)

Conservatoire des Races Animales en Pays de la Loire (CRAPAL)

Conclusions - conservation des ressources génétiques

État des lieux :

Utiliser des méthodes complémentaires pour établir une image fidèle de la situation de la population

Fixer un objectif adapté à la population et la situation actuelle mais aussi réaliste par rapport aux moyens

Gérer la conservation de la ressource génétique en parallèle avec des objectifs économiques (rôle vital des niches économiques)

Valoriser le retour des valeurs de terroir, de patrimoine et éventuellement de qualité spécifique

PLAN

I. Construction d'un schéma de sélection

- de la mesure à l'indexation

- schéma de sélection

- les races et leurs structurations

II. Variabilité génétique et sa conservation

- Caractérisation

- Indicateurs intra- / inter-

- Gestion

III. Utilisation de la connaissance améliorée du génome

- sensibilité à la tremblante

- QTL et génomique

- transfert de gènes

Utilisation des connaissances approfondies du génome en sélection animale

Biotechnologies : amplificateur de la sélection animale

Conservation du sperme et IA

Collecte de gamètes (OPU) et d'embryons

Fécondation et culture *in vitro* (FIV)

Transplantation (embryonnaire)

Cryoconservation

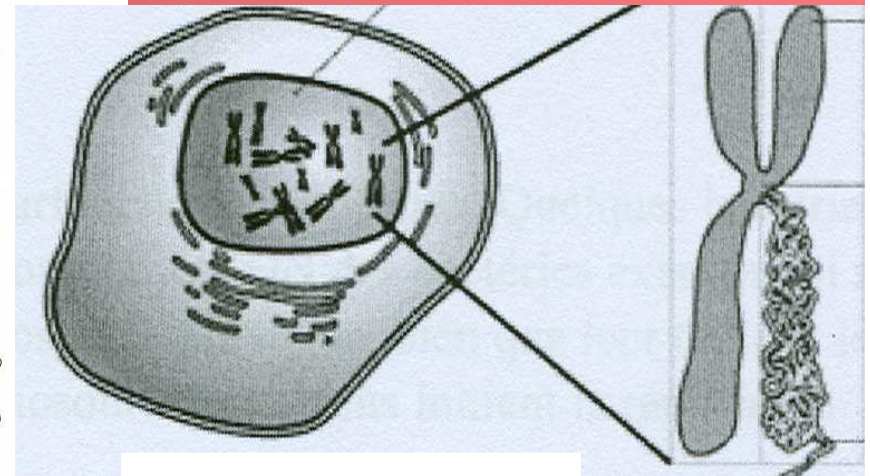
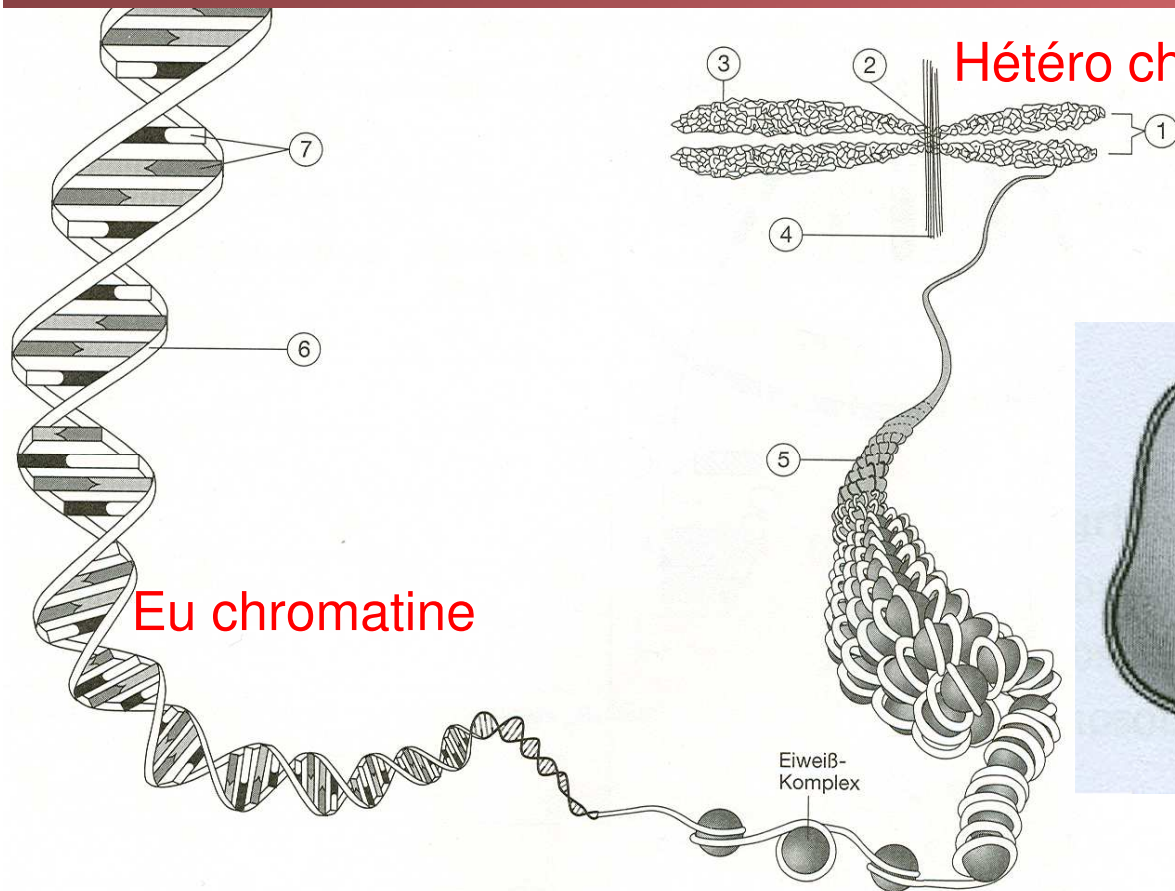
Semence sexée (et embryons)

1. Sensibilité à la tremblante
2. QTL et SAM
3. Transfert de gènes

III. Connaissance du génome

RAPPEL: bases moléculaires du déterminisme héréditaire

Tout se base sur une partie connue de l'ADN



chromosomes

III. Connaissance du génome

Chromosomes : nombre constant

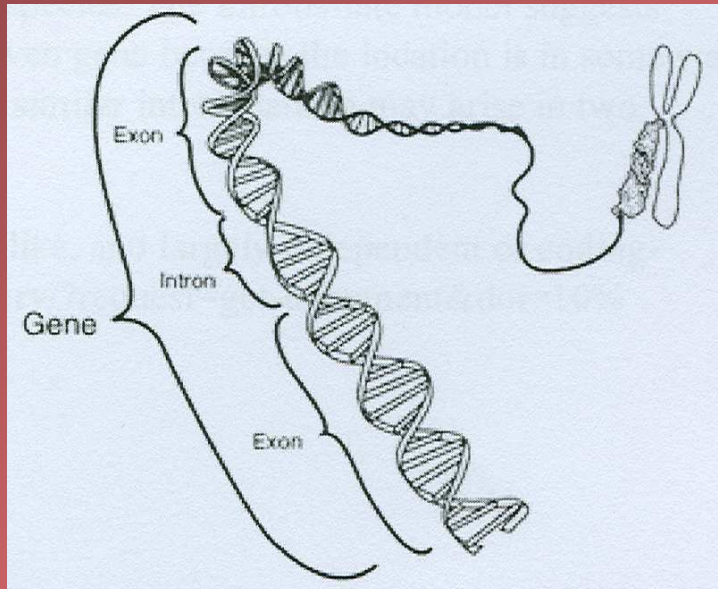
Mouche (4×2)	= 8	
Abeilles (16×2 , ♂ haploïde)	= 32	Escargot = 24
Pigeon (7×2 , Z, W)	= 16	Carpe = 104
Poule (38×2 , Z, W)	= 78 dont 32 « classiques »	Papillon = 380
		Fougère = 1200
Porcs (18×2 , X, Y)	= 38	
Lapin (20×2 , X, Y)	= 42	
Hommes (22×2 , X, Y)	= 46	Gorille, chimpanzé = 48
Ovins et caprins (26×2 , X, Y)	= 54	
Bovins (29×2 , X, Y)	= 60	
Ânes (30×2 , X, Y)	= 62	
Cheval (31×2 , X, Y)	= 64	

pour une espèce donnée

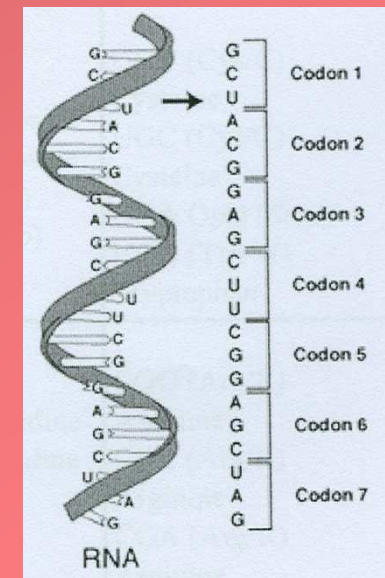
mais particularités des espèces (micro-chromosomes) !

III. Connaissance du génome

Chromosome (humain)	Bases	Gène	(%. codante)
1	245 203 898	2968	$(1,2 \times 10^{-5})$
4	191 610 523	1297	$(6,8 \times 10^{-6})$
13	114 151 656	748	$(6,6 \times 10^{-6})$
22	49 476 972	288	$(5,8 \times 10^{-6})$
Y	50 961 097	231	$(4,5 \times 10^{-6})$



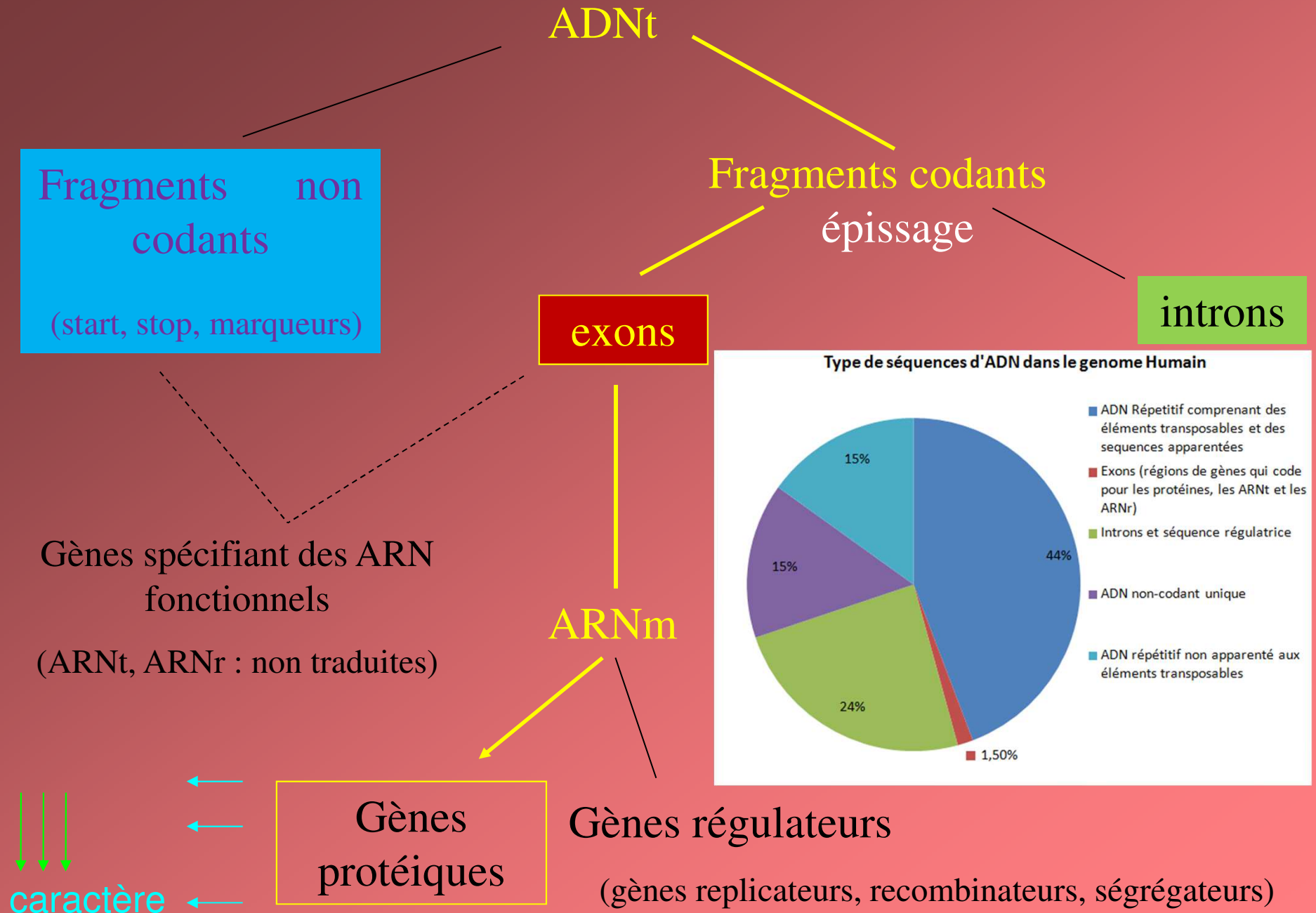
très peu de bases
font partie du code



Code universel pour toutes les espèces : 4 bases en triplets ($4^3 = 64$ codons)

Acide aminé			Codon(s) d'ARN messenger (1 à 6)	Occurrence (vertébrés)	Essentiel (chez l'Homme)
Alanine	A	Ala	GCU, GCC, GCA, GCG	7,4 %	Non
Arginine	R	Arg	CGU, CGC, CGA, CGG, AGA, AGG	4,7 %	Selon les cas
Asparagine	N	Asn	AAU, AAC	4,4 %	Non
Aspartate	D	Asp	GAU, GAC	5,9 %	Non
Cystéine	C	Cys	UGU, UGC	3,3 %	Selon les cas
Glutamate	E	Glu	GAA, GAG	5,8 %	Selon les cas
Glutamine	Q	Gln	CAA, CAG	3,7 %	Non
Glycine	G	Gly	GGU, GGC, GGA, GGG	7,4 %	Non
Histidine	H	His	CAU, CAC	2,9 %	Oui
Isoleucine	I	Ile	AUU, AUC, AUA	3,8 %	Oui
Leucine	L	Leu	UUA, UUG, CUU, CUC, CUA, CUG	7,6 %	Oui
Lysine	K	Lys	AAA, AAG	7,2 %	Oui
Méthionine	M	Met	AUG	1,8 %	Oui
Phénylalanine	F	Phe	UUU, UUC	4,0 %	Oui
Proline	P	Pro	CCU, CCC, CCA, CCG	5,0 %	Non
Pyrrolysine	O	Pyl	UAG avec élément PYLIS	—	—
Sélénocystéine	U	Sel	UGA avec élément SECIS	—	Non
Sérine	S	Ser	UCU, UCC, UCA, UCG, AGU, AGC	8,1 %	Non
Thréonine	T	Thr	ACU, ACC, ACA, ACG	6,2 %	Oui
Tryptophane	W	Trp	UGG	1,3 %	Oui
Tyrosine	Y	Tyr	UAU, UAC	3,3 %	Selon les cas
Valine	V	Val	GUU, GUC, GUA, GUG	6,8 %	Oui
Codon-start			AUG, CUG, UUG, GUG, AUU		
Codon-stop			UAA, UAG, UGA		

III. Connaissance du génome



III. Connaissance du génome

Cartes génétiques

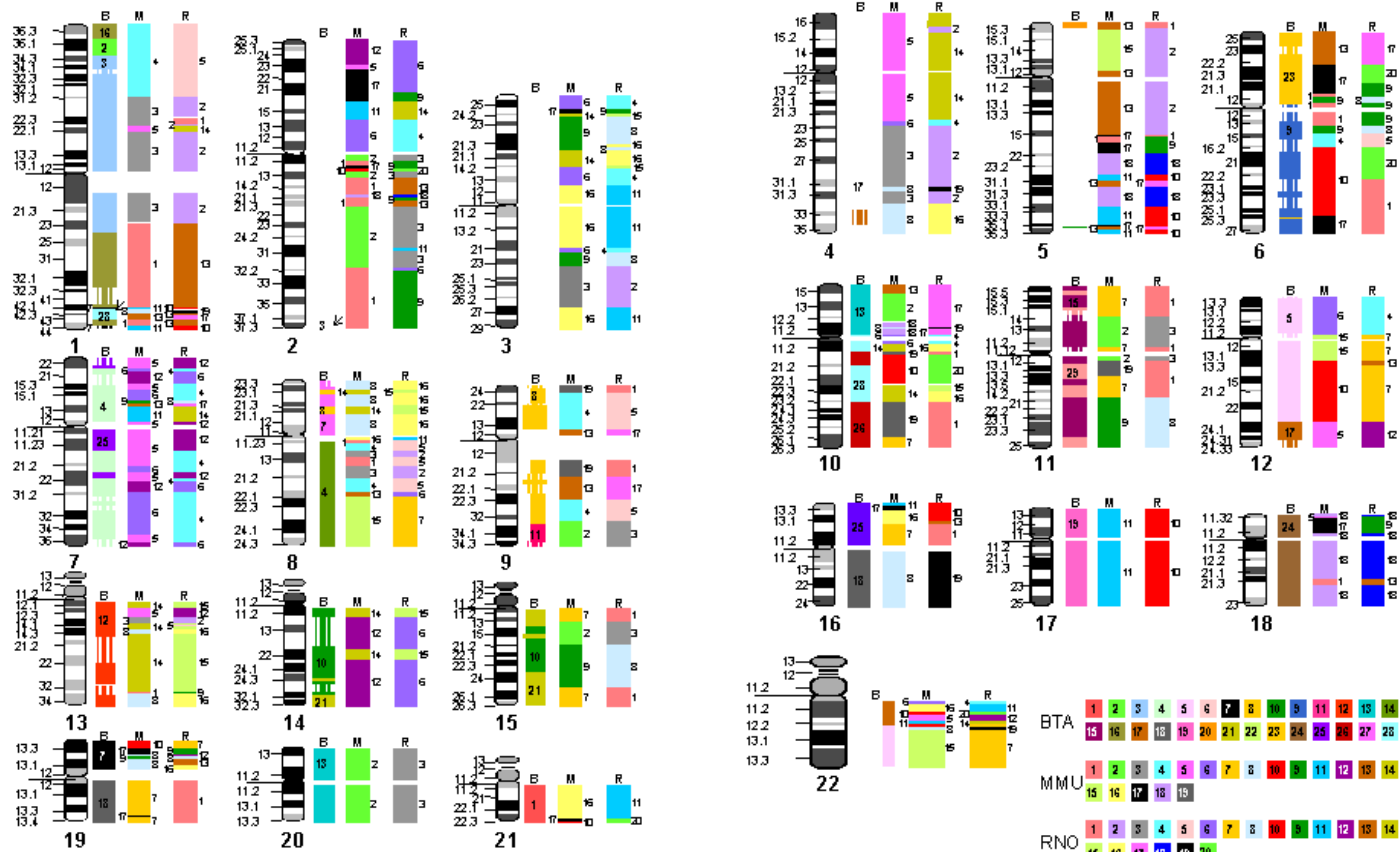


Fig. 7 Distribution et étendue des segmentssynténiques bovin-souris-rat conservés sur les autosomes humains

(INRA, 2004)

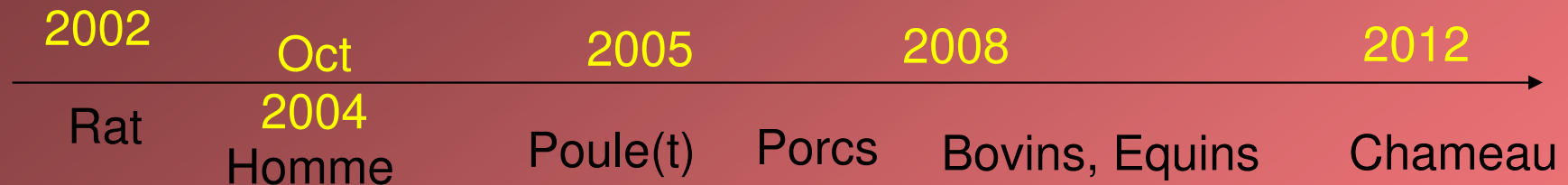
Intégration des (nouvelles) cartes à partir d'une espèce connue

III. Connaissance du génome

Amélioration de la vache vosgienne

Les Chambres d'Agricultures des Vosges et d'Alsace ont voté le 27 septembre 2013 le crédit pour le décryptage du génome de la vache de race vosgienne.

FR3 (2 oct 2013)



les espèces à intérêt économique sont
(quasiment) toutes connues

... mais

signification physiologique d'un gène souvent inconnue

quel(s) effets des interactions entre gènes

règles d'expression des gènes (Epigénétique)

Obtention de la carte $\neq$ connaître la performance de l'individu avec certitude

III. Connaissance du génome

ces nouvelles connaissances –

Quelles applications en sélection animale
???

Rechercher des
gènes spécifiques

Nouveaux gènes
majeurs

exemple : sensibilité
à la tremblante

Rechercher des
groupes de gènes ou
des tronçons d'ADN

déterminants pour de
caractères à intérêt

Q T L

Modifier les
gènes connus

Transgénèse
animale

monogénique

polygénique

~~Génétique
mendélienne~~

Quantitative Trait Locus

= une région d'ADN étroitement associée
à un caractère quantitatif

~~Génétique
quantitative~~

Problème : sur un tronçon donné d'ADN il y a énormément d'informations
avec une signification au moins ambiguë

Expression d'un caractère
quantitatif à intérêt

Lien
statistique ?

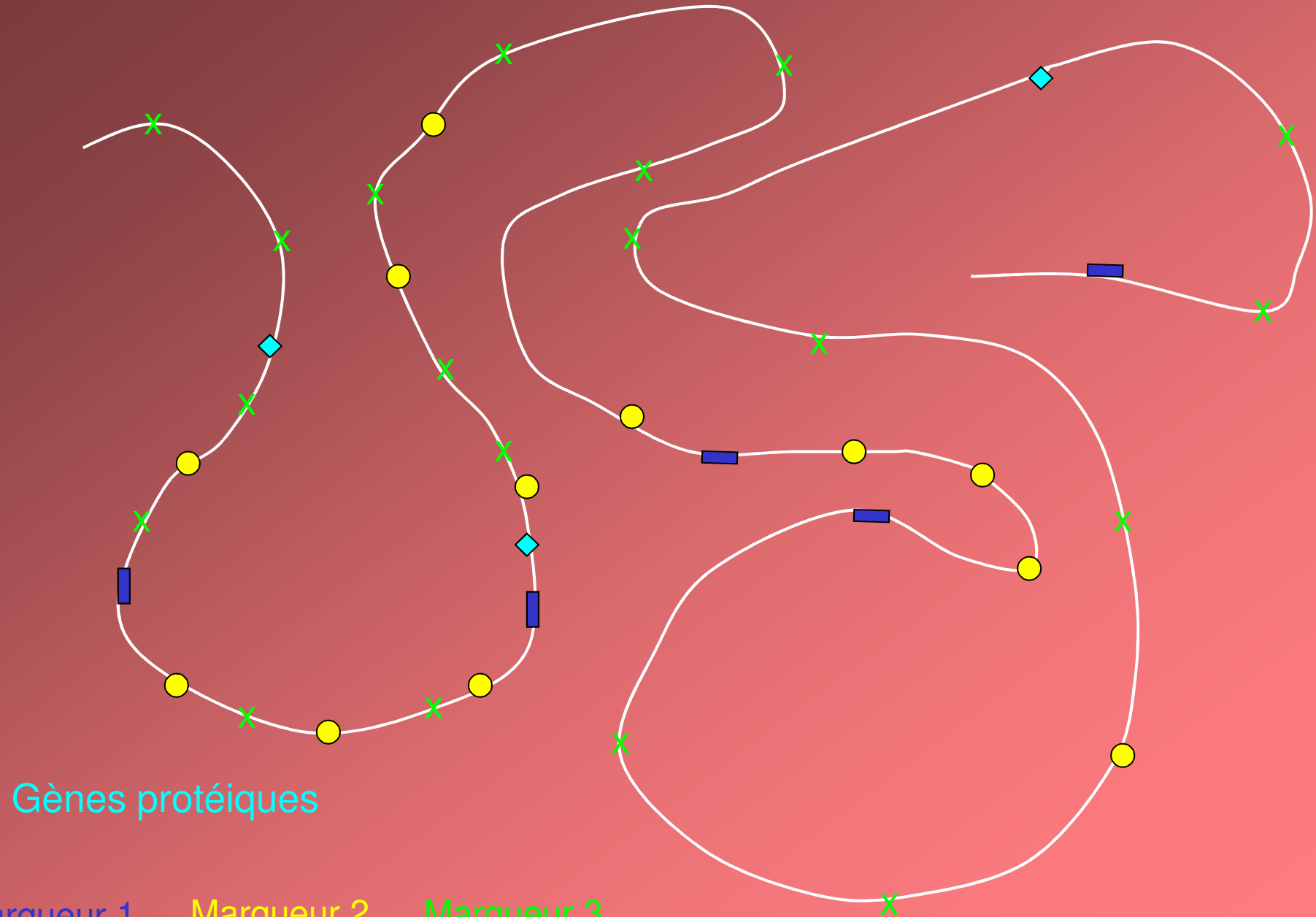
Étude d'une région
connue d'ADN
(codante ou non)

Étude phénotypique d'un
caractère sur des animaux

ayant des tronçons d'ADN
a priori très semblables

Il faut donc :
des individus apparentés
des marqueurs pour caractériser une région chromosomique
des mesures de performances

Marqueurs génétiques : le principe



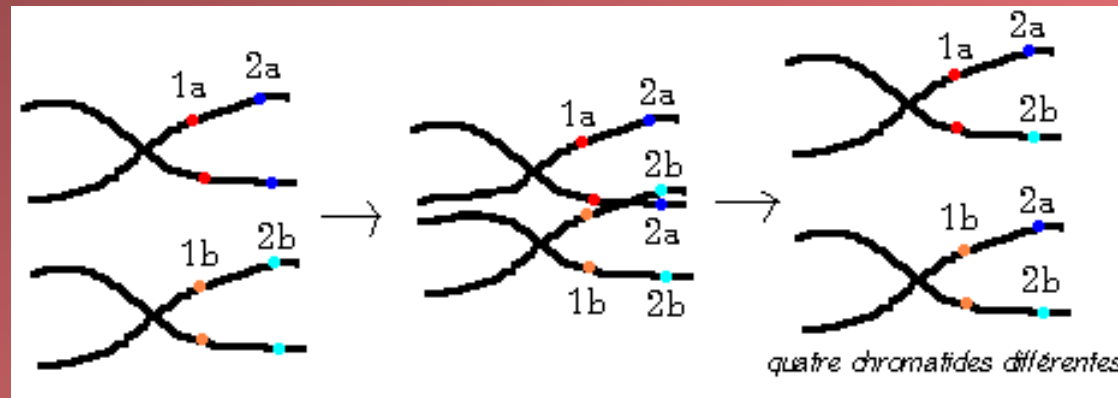
III.2. Q T L

Nombre de marqueurs : quantifier le risque de crossing-over

d'autant plus faible est la distance marqueur - gène(s)

d'autant plus fort est la probabilité d'une transmission commune
sans séparation (crossing-over)

risque de crossing-over augmente avec la distance



Exemple de bovins laitiers : localisation > 40 cM (IC 20 cM)

1 cM = distance sur le chromosome avec en moyenne 1 crossing-over entre 2 gènes
lors de 100 méioses

III.2. QTL

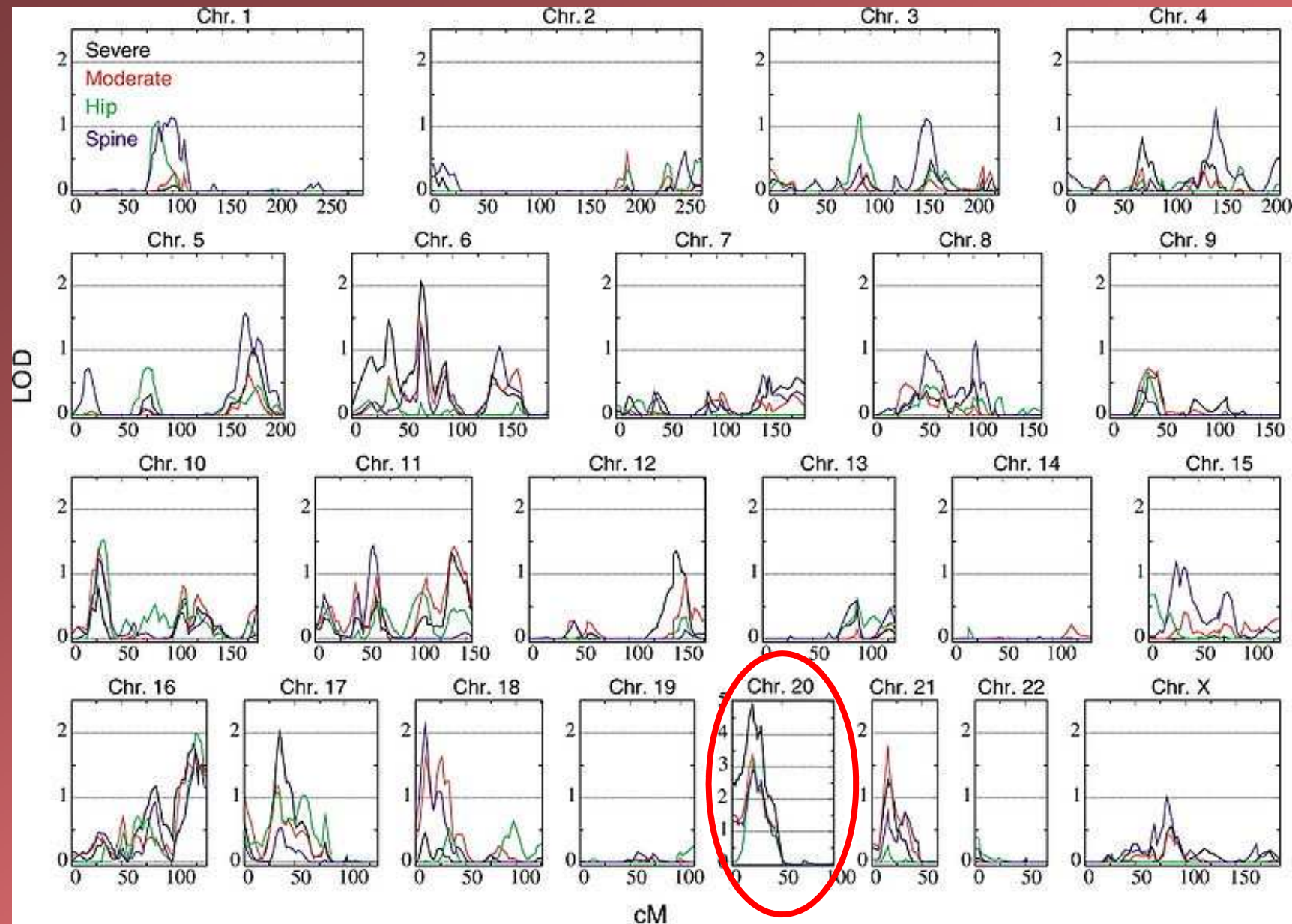
Quantitative Trait Locus

QTL mapping :

- Tracer tout au long d'un chromosome des génotypes
- Rechercher des séquences (codantes ou non) différentes dans des intervalles serrés
- Comparer les performances des animaux apparentés (familles) par un test de vraisemblance (H_0 : absence de QTL à $\alpha = 0,01$)
- rejet H_0 : des génotypes significativement différents à cet endroit du génome

Position la plus probable du QTL = valeur max du test

Exemple : QTL mapping de l'ostéoporose sur le génome humain

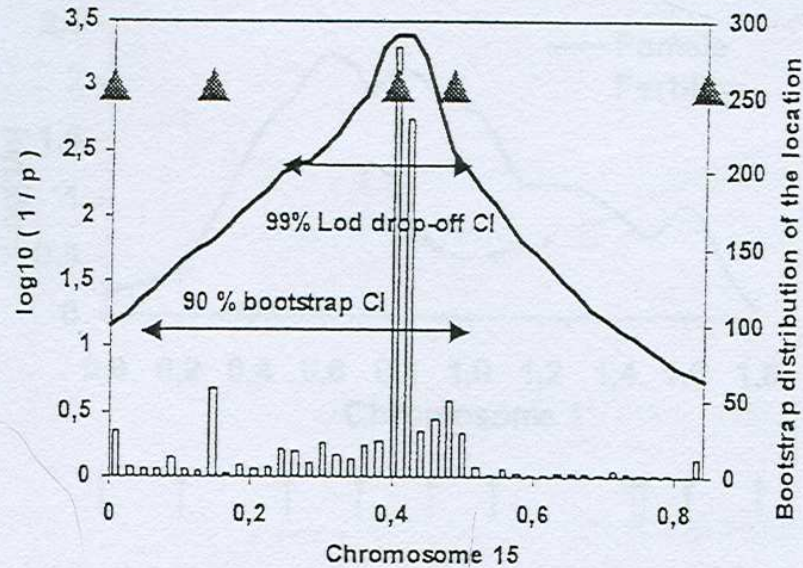


III.2. QTL

QTL mapping

Score de cellules somatiques chromosome 15

Existence d'un QTL là où test supérieur à 2 ($p=1\%$)



QTL_{SCC} au chromosome 15

$\log_{10}(1/p) = 3,4$; $10^{3,4} = 1/p$

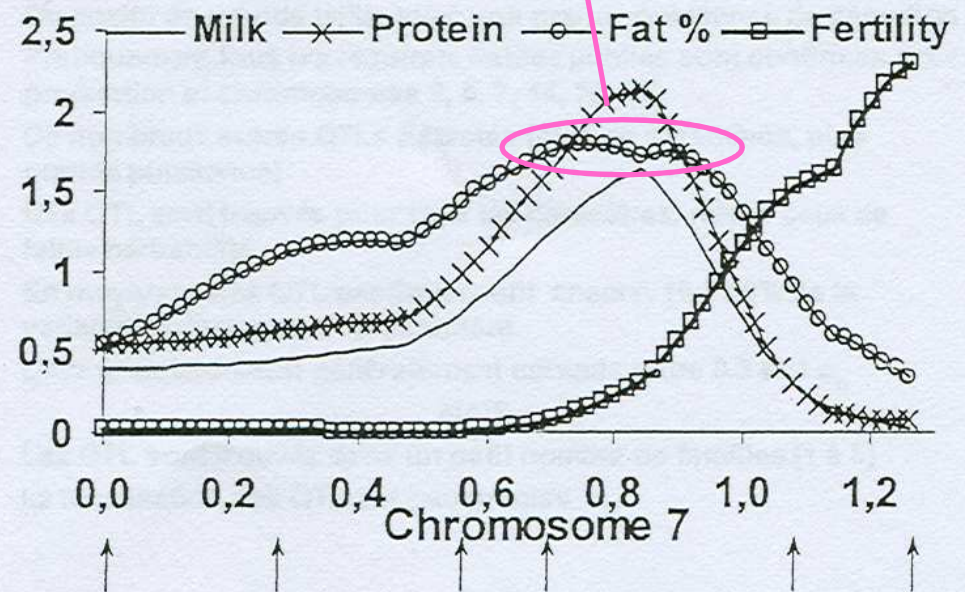
OUI car $P < 0,001$

**Covariance significative ($P < 0,01$)
entre la configuration de l'ADN et
un caractère (performance)**

QTL_{TB} au chromosome 7

$\log_{10}(1/p)$; $P = 1/10^{1,7} = 0,02$

NON : un peu limite (forme du pic !)



Précision de la détection dépend

(cf statistique : ETR, n, diff. à mettre en évidence)

- du nombre d'individus disponibles (puissance !)
- de la précision / approximation des intervalles sur le chromosomes (nbre de « balises » sur ce chromosome)

Importance primordiale du choix de type de marqueurs

- de la fiabilité souhaitée ($\alpha = 0,01$ *versus* $0,001$?)

Comment identifier les tronçons d'ADN ?

Marqueurs (de locus) génétiques

= une séquence spécifique d'ADN, facilement identifiable
afin de baliser le chromosome

Cahier des charges :

- Fréquence dans le génome (<20 cM)
- Polymorphisme élevée
- Spécificité
- Génotypage : rapide, peu coûteuse et automatisable

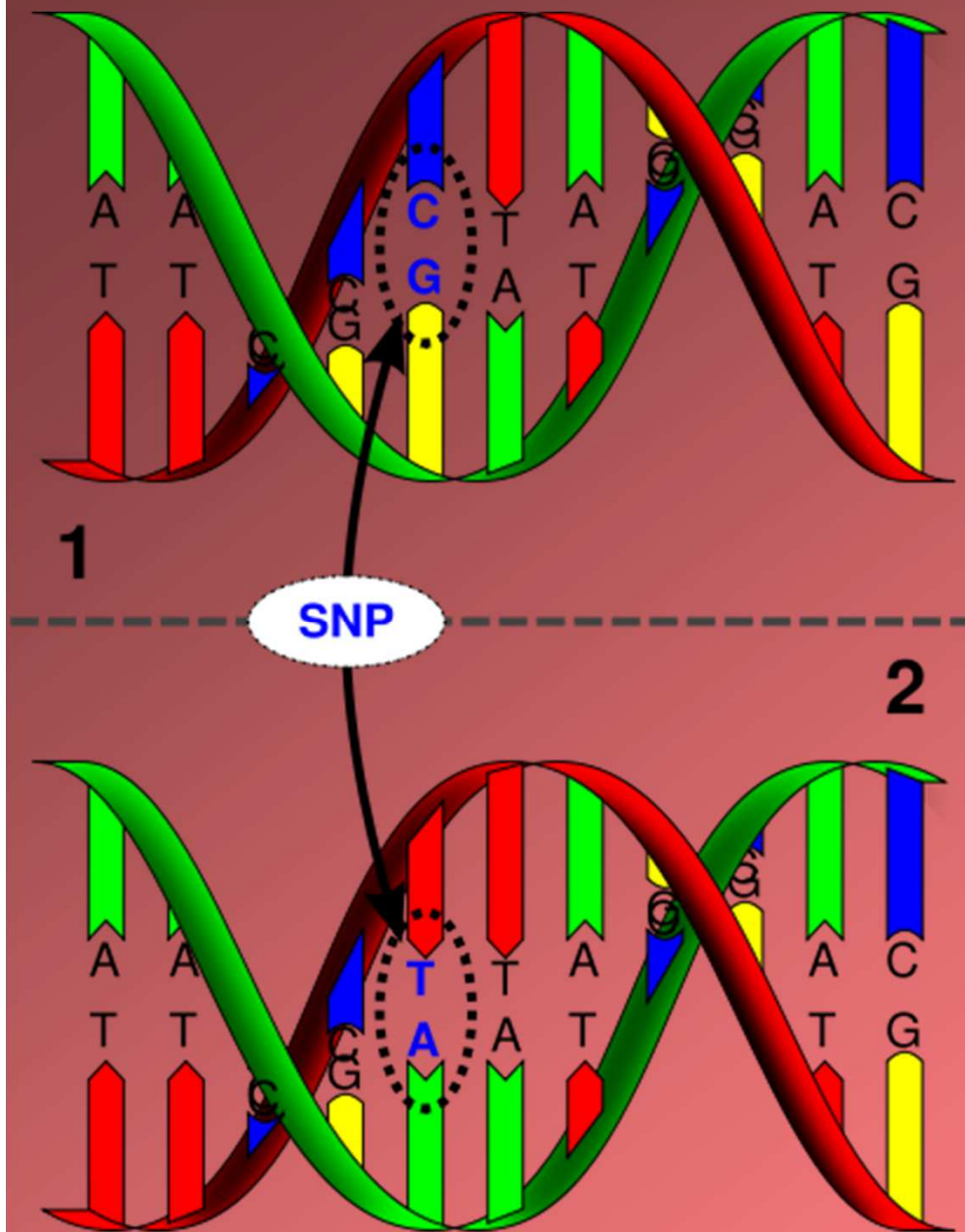
génotypage d'un bovin : ~25€

(puce classiquement de 54 000 SNPs et le lecteur illumina)

mais aussi des petites puces pour des zones spécifiques ou des puces à très forte densité etc.

III.2. QTL

Marqueur idéal : Single Nucléotide Polymorphisme



= une variation d'un nucléotide simple dans une séquence d'ADN de deux chromosomes paires d'un même individu

par ex. un tronçon d'ADN

allèle 1 : AAGCCTA

allèle 2 : AAGCTTA

existe dans des régions codantes, non codantes, intergéniques

III.2. QTL

QTL = une image floue de gènes d'un tronçon d'ADN partiellement connu grâce à des marqueurs sur ce tronçon

connue seulement partiellement ?

- localisation chromosomique approximative (entre tel et tel marqueur)
- génotypage difficile des animaux (espèces/races rares, zones peu élucidées)
- nombres de formes alléliques, leurs fréquences et effets inconnus

connue comment ?

- test statistique du lien entre performances et génotypes des marqueurs du tronçon
- obligation d'opérer intra-famille !
(effet génétique sur les performances est bien lié à la transmission des marqueurs voisins du vrai gène à cerner)

III.2. QTL

QTL : mode d'emploi

groupe d'animaux ayant un caractère particulièrement intéressant

(c-à-d : génétique quantitative !)



H_0 pertinente d'une zone d'un éventuel QTL

Densification des marqueurs dans les zones d'intérêts

Séquençage moléculaire de ces zones

et comparaison aux gènes connus dans les zones homologues d'autres espèces

Identifier le(s) gène(s) muté(s) et la mutation causale

Cas idéal : détection d'un gène majeur

un travail de fourmis pour trouver l'aiguille dans une meule de foin !

Un exemple: la myopathie centronucléaire du Labrador Retriever

H_0 : allèle défectueux de la protéine PTPLA

Chromosome 2

Structure du gène assez connue
(7 exons, codons stop & start, etc)

Déterminer la zone de recherche dans la gène (17,2 à 27,2 Mb)

Rechercher les marqueurs connus (SNPs) avec une bonne distribution dans la zone d'intérêt (15 SNPs tous les 250 kb)

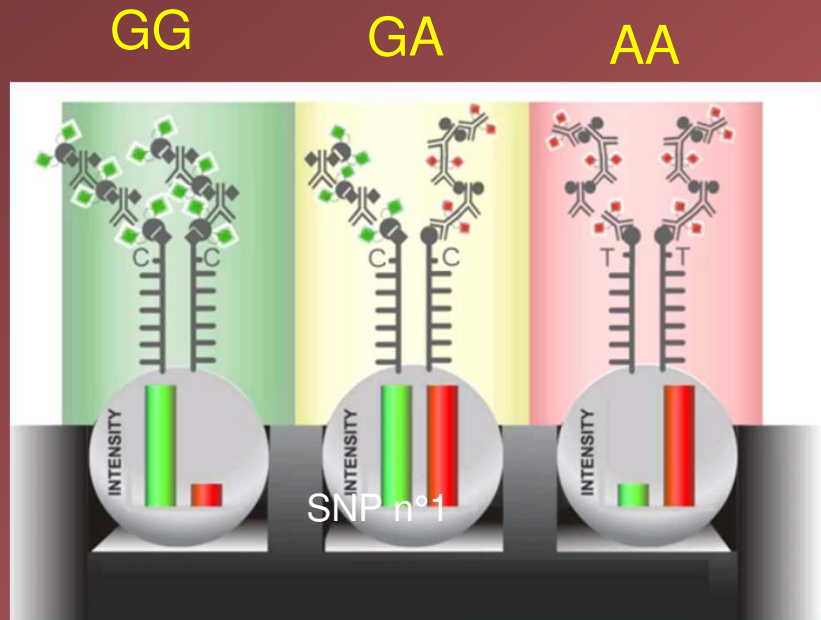
Labradors Retrievers homozygotes malades



Haplotype SNP PTPLA ± 5 Mb																
9.8 Mb																
489 kb																
	1	1	2	2	2	2	2	2	P	2	2	2	2	2	2	2
	8	9	0	1	1	1	1	1	T	2	2	7	6	4	4	5
	0	4	6	3	6	7	7	6	L	5	3	5	1	9	9	0
	0	2	8	7	7	3	6	6	A	5	3	5	1	9	6	5
DE-1	G	C	G/T	A/G	A	T/C	A	G/T	+	A/G	G	A/G	A	T	C/A	C
FR-1	G	C	T	G	A/G	T/C	A	G/T	+	A/G	G	A/G	A	T	C/A	C
FR-2	G	C	G	G	G	T/C	A/G	G	+	A/G	C/G	A	A	C/T	C/A	C
FR-3	G	C	G/T	G	A/G	T/C	A/G	G	+	A	C/G	A/G	A	C/T	A	C
DE-2	G	C	G/T	G	A/G	T/C	A/G	G/T	+	A	C/G	A/G	A	C/T	C/A	C
DE-3	G	C/T	T	G	A/G	T	A/G	G/T	+	A/G	C/G	A	A	C/T	A	C
US-1	G	C	G/T	G	A/G	T	A	T	+	A	G	G	A	T	A	C
US-2	A		G/T	A/G	G	T/C	A		+	A/G	G	G	A/G			
US-3	G	C/T	G	G	A/G	T	A/G	G/T	+	G	G	A	A	C/T	C/A	C
DE-4	G	T	G	G	G	T	G	G	+	A	C	A	A/G	C	A	C
DE-5	G	C/T	G	G	A/G	T/C	A/G	G	+	A/G	C	A	A/G	C/T	A	C
DE-6	G	C	G	G	A	T/C	A/G	G	+	A	C/G	A	A	C/T	C/A	C
AU-1	A/G	C/T	G/T	G	A/G	T/C	A/G	G	+	A	C/G	A/G	A	C/T	C/A	C
NL-1	G	C	G	G	A/G	T/C	A	G/T	+	A/G	G	A/G	A/G	T	A	C
NL-2	A/G		G/T	A/G	C	A	G		+	A/G	G	A	G	T	A	C/T
US-4	G	C	G/T	G	A/G	T	A	T	+	A	G	G	A	T	A	C
US-5	A/G	C/T	G/T	A	A	C	A	G/T	+	A	G	A	A/G	C/T	A	C
UK-1	G	C	G	G	A/G	T/C	A	G/T	+	G	G	A	A/G	T	C	C
US-6	A/G	C	T	G	G	T	A	T	+	A	G	G	A	T	A	C
US-7	G	C/T	G/T	G	G	T	A/G	T	+	A/G	G	A/G	A	T	A	C
US-8	G	C	G/T	G	A/G	T	A	T	+	A/G	G	A/G	A	C/T	C/A	C
US-9	G	C	G/T	G	A/G	T/C	A	T	+	A/G	G	A/G	A/G	T	A	C
US-10	G	C	T	G	G	T	A	T	+	A	G	G	A	T	A	C
US-11	A/G	C/T	G	A/G	A	T/C	A	T	+	A	G	A	A	C	A	C
US-12	A/G	C	G/T	A	A	C	A	G	+	A	C/G	A/G	A	C/T	A	C
US-13	G	C	G/T	G	A/G	T	A	T	+	A	G	G	A	T	A	C
US-14	A/G	C/T	G	A	A	C	A	G/T	+	A	G	A/G	A	C/T	A	C
US-15	G	T	G	G	G	T	G	G	+	A/G	C/G	A	A/G	T	A	C
US-16	G	C	G	G	A/G	T/C	A	G/T	+	A/G	G	A/G	A/G	T	A	C
UK-2	G	C/T	T	G	A	T	A	T	+	A/G	G	A/G	A	T	A	C
UK-3	G	C/T	G	A	A	C	A	G	+	A	G	G	A	T	A	C
SE-1	G	T	G/T	G	A/G	T	A/G	G/T	+	A/G	C/G	A	A/G	C	C/A	C
SE-2	G	C/T	G	A/G	A	T/C	A	G/T	+	A/G	G	A/G	A	C	C	
DK-1	G	C/T	G	A/G	A	T/C	A	G/T	+	A/G	C/G	G	A	T	A	C
CA-1	G	T	G	A	A	C	A	G	+	A	G	G	A	T	A	C
CA-2	G	C	G/T	A/G	A/G	T/C	A	G/T	+	A	G	G	A	T	A	C
CA-3	G	C	T	G	G	T	A	T	+	A	G	G	A	T	A	C
CA-4	G	C	G/T	G	A/G	T	A	T	+	A/G	G	A/G	A	C/T	C/A	C
AU-2	G	C	T	A/G	A/G	T/C	A	T	+	A	G	A/G	A	C/T	A	C
DE-8	G	C	G	G	A	T	A	T	cnm	G	C	A	A	C	A	C
DK-2	G	C	G	G	A	T	A	T	cnm	G	C	A	A	C	A	C
FR-4	G	C	G	G	A	T	A	T	cnm	G	C	A	A	C	A	C
FR-5	G	C	G	G	A	T	A	T	cnm	G	C	A	A	C	A	C
UK-4	G	C	G	G	A	T	A	T	cnm	G	C	A	A	C	A	C
US-17	G	C	G	G	A	T	A	T	cnm	G	C	A	A	C	A	C
US-18	G	C	G	G	A	T	A	T	cnm	G	C	A	A	C	A	C
US-19	G	C	G	G	A	T	A	T	cnm	G	C	A	A	C	A	C
US-20	G	C	G	G	A	T	A	T	cnm	G	C	A	A	C	A	C
US-21	G	C	G	G	A	T	A	T	cnm	G	C	A	A	C	A	C
UK-5	G	C	G	G	A	T	A	T	cnm	G	C	A	A	C	A	C
US-22	G	C	G	G	A	T	A	T	cnm	G	C	A	A	C	A	C
US-23	A/G	C	G	G	A	T	A	T	cnm	G	C	A	A	C	A	C
US-24	A/G	C/T	G	G	A	T	A	T	cnm	G	C	A	A	C	A	C
UK-6	G	C/T	G	G	A	T	A	T	cnm	G	C	A	A	C	A	C
UK-7	G	C	G	G	A	T	A	T	cnm	G	C	A	A	C	A	C
UK-8	G	C	G	G	A	T	A	T	cnm	G	C	A	A	C	C/A	C
FR-6	G	C	G	G	A	T	A	T	cnm	G	C	A	A	C	C/A	C
FR-7	G	C	G	G	A	T	A	T	cnm	G	C	A	A	C	C/A	C
US-25	G	C	G	G	A	T	A	T	cnm	G	C	A	A	A/G	C/T	A
US-26	G	C	G	G	A	T	A	T	cnm	G	C	A	A	C	A	C
US-27	G	C	G	G	A	T	A	T	cnm	G	C	A	A	C	A	C
UK-9	G	C	G	G	A	T	A	T	cnm	G	C	A	A	C	A	C
DE-9	G	C	G	G	A	T	A	T	cnm	G	C	A	A	C	A	C
US-28	G	C	G	G	A	T	A	T	cnm	G	C	A	A	C	A	C
US-29	G	C	G	G	A	T	A	T	cnm	G	C	A	A	C	A	C
US-30	G	C	G	G	A	T	A	T	cnm	G	C	A	A	C	A	C
US-31	G	C	G	G	A	T	A	T	cnm	G	C	A	A	C	A	C
US-32	G	C	G	G	A	T	A	T	cnm	G	C	A	A	C	A	C
US-33	G	C	G	G	A	T	A	T	cnm	G	C	A	A	C	A	C
US-34	G	C	G	G	A	T	A	T	cnm	G	C	A	A	C	A	C
US-35	G	C	G	G	A	T	A	T	cnm	G	C	A	A	C	A	C
US-36	G	C	G	G	A	T	A	T	cnm	G	C	A	A	C	A	C
US-37	G	C	G	G	A	T	A	T	cnm	G	C	A	A	C	A	C
US-38	G	C	G	G	A	T	A	T	cnm	G	C	A	A	C	A	C
US-39	G	C	G	G	A	T	A	T	cnm	G	C	A	A	C	A	C
US-40	G	C	G	G	A	T	A	T	cnm	G	C	A	A	C	A	C
US-41	G	C	G	G	A	T	A	T	cnm	G	C	A	A	C	A	C
US-42	G	C	G	G	A	T	A	T	cnm	G	C	A	A	C	A	C
US-43	G	C	G	G	A	T	A	T	cnm	G	C	A	A	C	A	C
US-44	G	C	G	G	A	T	A	T	cnm	G	C	A	A	C	A	C
US-45	G	C	G	G	A	T	A	T	cnm	G	C	A	A	C	A	C
US-46	G	C	G	G	A	T	A	T	cnm	G	C	A	A	C	A	C
US-47	G	C	G	G	A	T	A	T	cnm	G	C	A	A	C	A	C
US-48	G	C	G	G	A	T	A	T	cnm	G	C	A	A	C	A	C
US-49	G	C	G	G	A	T	A	T	cnm	G	C	A	A	C	A	C
US-50	G	C	G	G	A	T	A	T	cnm	G	C	A	A	C	A	C
US-51	G	C	G	G	A	T	A	T	cnm	G	C	A	A	C	A	C
US-52	G	C	G	G	A	T	A	T	cnm	G	C	A	A	C	A	C
US-53	G	C	G	G	A	T	A	T	cnm	G	C	A	A	C	A	C
US-54	G	C	G	G	A	T	A	T	cnm	G	C	A	A	C	A	C
US-55	G	C	G	G	A	T	A	T	cnm	G	C	A	A	C	A	C
US-56	G	C	G	G	A	T	A	T	cnm	G	C	A	A	C	A	C
US-57	G	C	G	G	A	T	A	T	cnm	G	C	A	A	C	A	C
US-58	G	C	G	G	A	T	A	T	cnm	G	C	A	A	C	A	C
US-59	G	C	G	G	A	T	A	T	cnm	G	C	A	A	C	A	C
US-60	G	C	G	G	A	T	A	T	cnm	G	C	A	A	C	A	C
US-61	G	C	G	G	A	T	A	T	cnm	G	C	A	A	C	A	C
US-62	G	C	G	G	A	T	A	T	cnm	G	C	A	A	C	A	C
US-63	G	C	G	G	A	T	A	T	cnm	G	C	A	A	C	A	C
US-64	G	C	G	G	A	T	A	T	cnm	G	C	A	A	C	A	C
US-65	G	C	G	G	A	T	A	T	cnm	G	C	A	A	C	A	C
US-66	G	C	G	G	A	T	A	T	cnm	G	C	A	A	C	A	C
US-67	G	C	G	G	A	T	A	T	cnm	G	C	A	A	C	A	C
US-68	G	C	G	G	A	T	A	T	cnm	G	C	A	A	C	A	C
US-69	G	C	G	G	A	T	A	T	cnm	G	C	A	A	C	A	C
US-70	G	C	G	G	A	T	A	T	cnm	G	C	A	A	C	A	C
US-71	G	C	G	G	A	T	A	T	cnm	G	C	A	A	C	A	C
US-72	G	C	G	G	A	T	A	T	cnm	G	C	A	A	C	A	C
US-73	G	C	G	G	A	T	A	T	cnm	G	C	A	A	C	A	C
US-74	G	C	G	G	A	T	A	T	cnm	G	C	A	A	C	A	C
US-75	G	C	G	G	A	T	A	T	cnm	G	C	A	A	C	A	C
US-76	G	C	G	G	A	T	A	T	cnm	G	C	A	A	C	A	C
US-77	G	C	G	G	A	T	A	T	cnm	G	C	A	A	C	A	C
US-78	G	C	G	G	A	T	A	T	cnm	G	C	A	A	C	A	C
US-79	G	C	G	G	A	T	A	T	cnm	G	C	A	A	C	A	C
US-80	G	C	G	G	A	T	A	T	cnm	G	C	A	A	C	A	C
US-81	G	C	G	G	A	T	A	T	cnm	G	C	A	A	C	A	C
US-82	G	C	G	G	A	T	A	T	cnm	G	C	A	A	C	A	C
US-83																

Exemple : étude des génotypes de bovins en Inde

(D Cruz-Hidalgo, 2015)



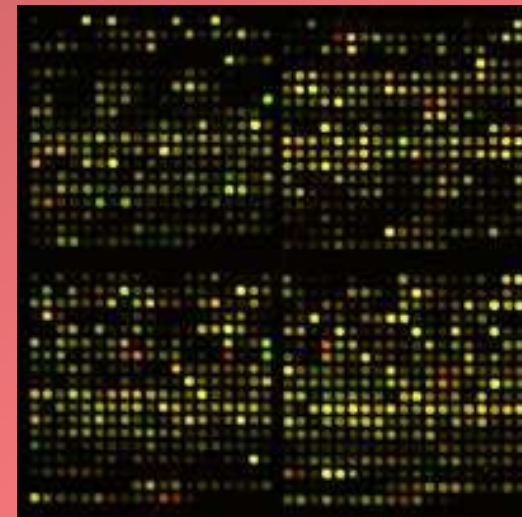
Résultat pour un SNP

Grâce aux nucléotides marqués la couleur du spot montre le génotype d'un animal pour un SNP donné

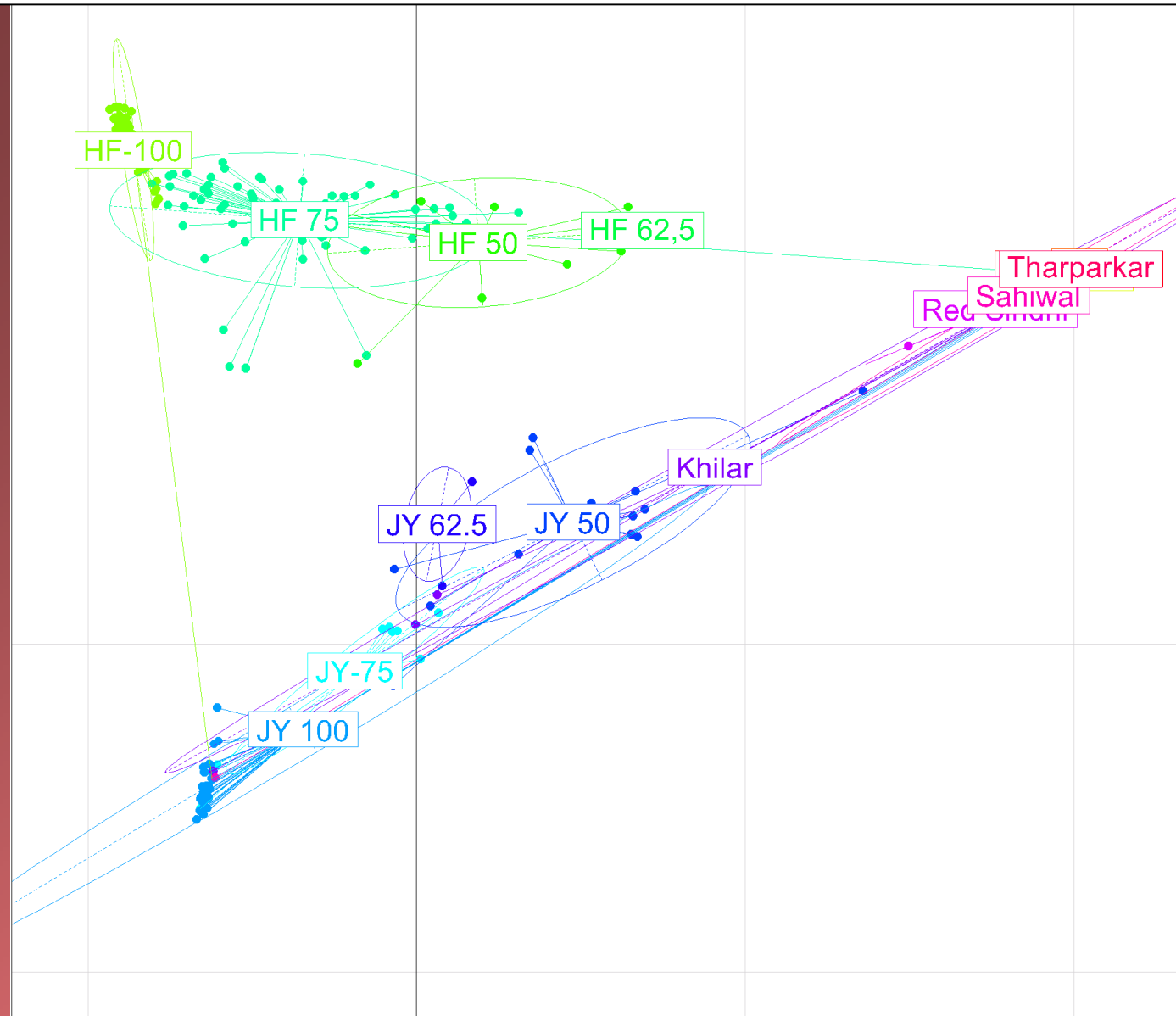
Résultat pour un individu

Le DNA chip est scanné par un scanner à très haute résolution

- 1 Dot correspond à 1 SNP
- la couleur correspond au génotype
- analyse de 54000 SNPs



PCA axis 1 and 2 for all the cows



III.2. QTL

Bovins laitiers (travail de base 2008)

1568 taureaux de 14 familles HO, MO, NO
25 caractères, 169 marqueurs

>120 QTL détectés

Ovins (caprins)

30 familles de 40 agneaux
chacune, Romane; 50 marqueurs

3 QTL détectés

Résistance à la tremblante	18
Résistance à la salmonellose	20
Conformation de carcasse	9

**QTLs existent dans toutes les espèces,
mais il faut des moyens pour les dépister**

Groupe de caractères	Race	Chromosomes (cM)
Production laitière	HO	5 (112 cM), 6 (100 cM), 14 (1 cM), 20 (36 cM)
	NO	1 (148 cM), 6 (88 cM), 13 (80 cM), 29 (6 cM)
	MO	1 (70 cM), 6 (105 cM), 14 (1 cM), 19 (44 cM)
Cellules (CEL)	HO	3 (140 cM), 9 (129 cM), 14 (17 cM), 15 (58 cM), 29 (44 cM)
	NO	2 (160 cM), 4 (75 cM), 8 (100 cM), 12 (92 cM)
	MO	3 (60 cM), 6 (108 cM), 12 (70 cM), 16 (86 cM)
Fertilité femelle (FER)	HO	1 (8 cM), 2 (18 cM), 14 (42 cM), Fertilité 18 (68 cM)
	NO	2 (18 cM), 4 (69 cM), 7 (92 cM), 20 (70 cM)
	MO	1 (68 cM), 10 (45 cM), 18 (55 cM), 19 (64 cM)
Morphologie mamelle	HO	7 (60 cM), 11 (25 cM), 18 (50 cM), 20 (44 cM)
	NO	10 (105 cM), 14 (71 cM), 20 (18 cM), 25 (18 cM)
	MO	5 (72 cM), 7 (55 cM), 8 (52 cM), 13 (100 cM)
Locomotion	HO	1 (110 cM), 3 (89 cM), 14 (7 cM), 21 (2 cM)
	NO	20 (8 cM), 20 (2 cM)
	MO	8 (107 cM), 18 (7 cM), 25 (20 cM)
Locomotion	NO	4 (40 cM), 9 (62 cM), 16 (53 cM), 19 (30 cM)

III.2. QTL

SAM 1 (2001-2008)

caractérisation des premiers QTL (15 à 25 QTL par caractère surtout laitier englobant plusieurs 100^{taines} de gènes chaque) des bovins laitiers à l'aide d'un nombre limité de marqueurs; 60 000 individus génotypés, Réduction de 10 à 15% des taureaux mis en testage



gain énorme de précision
densification des marqueurs (SNPs)
et du nombre d'animaux

SAM 2 (depuis 2009)

Cartographie fine des QTL (tous les caractères de la sélection) grâce à la puce Illumina (54000 SNPs) établie sur la base de génotypage de 3300 taureaux (HO, MO, NO) & 2,4 Mill. de vaches



Collaboration INRA – LABOGENA – UNCEIA – 8 ES

SG (génomique) ou SAM 3



Prédiction de G *via* un très grand nombre de marqueurs des QTL balisant l'intégralité du génome et utilisation des gènes majeurs connus

Prédiction basée sur les gènes



Estimation de G à partir des gènes (et non les QTL) *via* un modèle statistique

Alors, quid de la génétique quantitative ?

III.2. QTL

La SG = fin de la sélection basée sur la génétique quantitative ?

Avantages :

- recherche de l'information à la source (réduction de l'effet « milieu »)
- adaptable aux caractères difficiles à mesurer sur l'animal (viande !)
- possibilité d'intégrer de nouveaux caractères dans la sélection, même à h^2 faible
- disponibilité très précoce de l'information génétique par rapport à un test sur descendance et désormais aussi fiable
- très grande économie par rapport au contrôle de performances (gourmande en main d'œuvre)

Verrous génétiques :

- prédiction d'un gène (et non la valeur P)
- connaissances incomplètes sur les mécanismes de la transcription (épigénétique) des gènes identifiés
- connaissance des interactions entre gènes & leurs effets sur le caractère à intérêt (cas par cas)

Verrous économiques :

- connaissance du génome (de l'espèce, populations atypiques)
- coût de développement des puces de génotypage à haut débit (alternative simplifiée ?)
- typer un grand nombre de reproducteur de phénotypes différents (à l'échelle OS ou multi-races)

III.2. QTL

La SG est la fin de la sélection basée sur la génétique quantitative ?

pas si sur !

Coexistence de la génomique avec des méthodes classiques :

- valider le(s) lien(s) gène(s) – caractère par la mesure phénotypique
- identification et filiation restent irremplaçables
- validation de l'aptitude à la reproduction des animaux sélectionnés
- **génomique est réservée aux grandes populations très compétitives**

La génétique quantitative

- **valide la valeur génétique obtenue par l'évaluation génomique**
- **ou quand la génomique ne peut pas être appliquée**

mais la place du contrôle de performances est à redéfinir

en fonction du caractère et de la population

PLAN

I. Construction d'un schéma de sélection

- de la mesure à l'indexation
- schéma de sélection
- les races et leurs structurations

II. Variabilité génétique

- Caractérisation
- Indicateurs intra- / inter-
- Gestion

III. Utilisation de la connaissance améliorée du génome

- sensibilité à la tremblante
- QTL et génomique
- transfert de gènes**

III.3. Transfert de gènes

1. Les méthodes

« Construction » du gène

Transfert du gène dans le génome cible

Intégration des cellules modifiées

Duplication des organismes

Naissance et élevage de **l'Organisme Génétiquement Modifié**

III.3. Transfert de gènes

1.1. Construction du gène lui-même

« Construction » du gène :

transposon

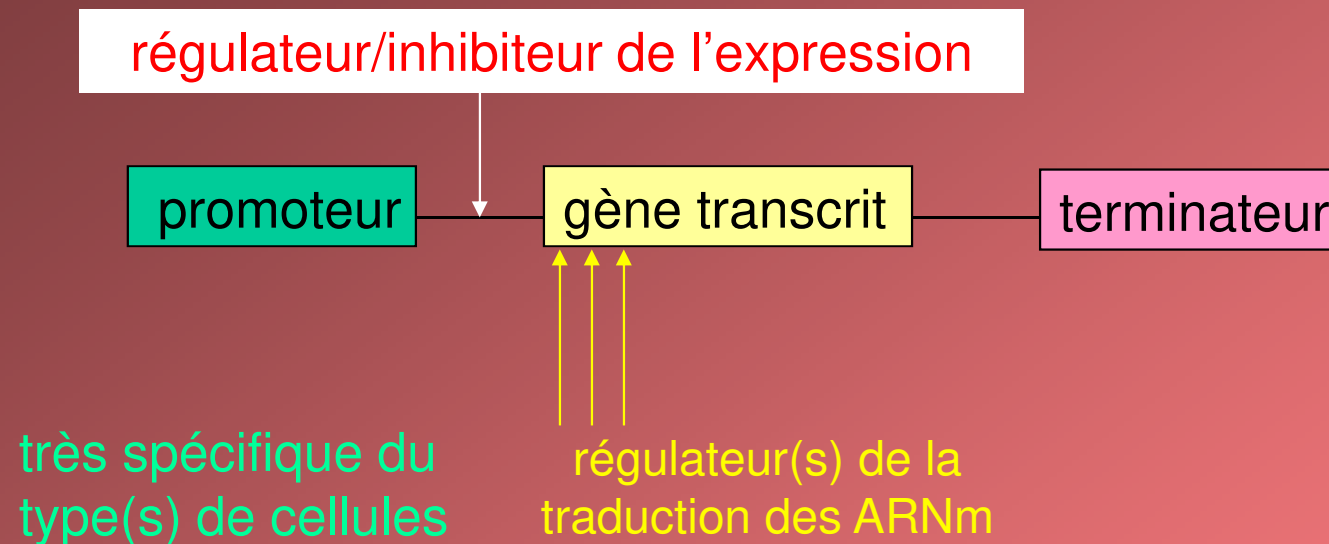
promoteur - cDNA (exon-s) – terminateur

puis éventuellement un vecteur

cf. Biologie moléculaire

III.3. Transfert de gènes

Contrôle de l'expression du gène transféré



de très multiples formes existent :

- inactivation du gène « knock out »
- inactivation de l'ARNm
- inactivation de la protéine
- destruction de la cellule (toxines)

III.3. Transfert de gènes

Modifications génétiques des animaux : les premiers pas

1^{ères} souris transgéniques par micro-injection (Gordon & Rudel, 1981)

Utilisation de la même technique pour modifier des

- mammifères d'élevage (lapin, moutons, porcs ; Hammer et al, 1985)
- poissons modifiés (truite, saumon, carpe ; Zhang et al, 1990)

Modification des embryons d'oiseaux par rétro-infection

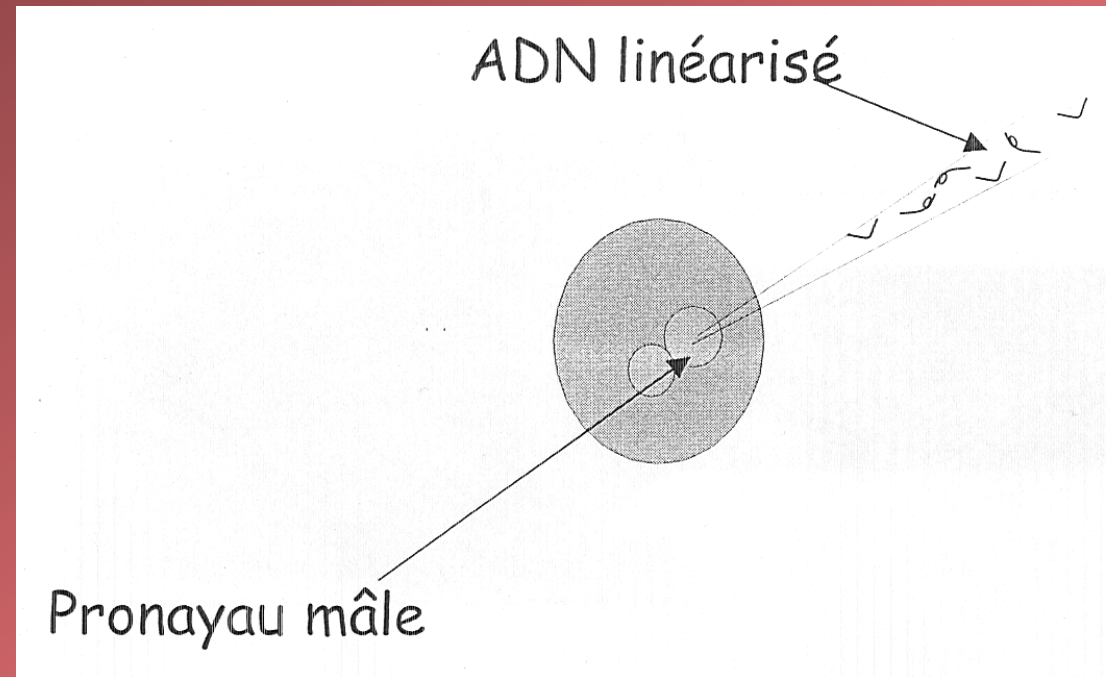
- Poulet transgénique (Bosselmann et al 1989 ; Salter & Crittenden 1989)

**vers 1990 : le principe de faisabilité à été démontré
... mais la maîtrise technique et le cout ne permettaient
absolument pas d'envisager une application**

III.3. Transfert de gènes

1.2. Introduction du gène : a) micro-injection

Micro-injection directe de l'ADN dans pronoyaux des embryons juste avant la fusion



manipulation relativement facile, mais...

- intégration aléatoire : absence de maîtrise du site d'intégration
- pas de maîtrise du nbre de copies du gène intégrés
- influences possibles par des gènes voisins
- pronoyaux visible seulement chez les mammifères

intégration incontrôlée et donc souvent inactive

**énormément d'échecs
= cout exorbitant**

III.3. Transfert de gènes

1.2.b) utilisation d'un vecteur intégratif

Pas de pronoyau chez les embryons aviaires :

soit une **enzyme** (intégrase) complète l'injection du transposon

soit il est intégré dans un vecteur (**virus ou plasmide**)

Valorisation de la capacité virale d'infecter l'ADN du hôte

Retro- ou Lentivirus (en respectant les règles de biosécurité : risque assez limitée !)

Contamination

- d'un seul site
- dans un seul exemplaire
- de préférence dans les zones codantes mais pas toujours....

rendement clairement amélioré, mais toujours assez faible

Inconvénient majeur

seulement petite taille du transposon peut être transférée (<10 kB)
pas possibles pour des protéines complexes

III.3. Transfert de gènes

1.2.c) spermatozoïdes comme porteur du transposon

destruction partielle de la membrane du spermatozoïde

Incubation commune avec le gène étranger

Fécondation *in vitro* (*in vivo*)

voir injection directe de l'ADN du spermatozoïde dans l'ovocyte

faiblesses...

- ADN fortement condensée dans le spermatozoïde
 - présence d'un facteur de protection
- } pas d'intégration mais seulement un transport

Faisabilité est acquise même si la technique reste à parfaire

Rendement « assez correct »

Transfert de fragments de taille plus variable

1.2.d) Insertion du transgène par des « nucléases programmables » (ciseaux à ADN)

Provoquer une cassure dans une région d'ADN très précise par 2 éléments :

- **Domaine de «guidage»** identifier une séquence cible dans l'ADN de la cellule
- **Domaine de «clivage»** enzyme générant la cassure du double-brin d'ADN

ZFN (1996) ou TALEN (2010) : protéine pour « reconnaître » l'ADN

CRISPR-Cas9 (2016) : reconnaissance *via* un ARN guide

Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats – enzyme Cas9



NOBELPRISET I KEMI 2020
THE NOBEL PRIZE IN CHEMISTRY 2020



Photo: Halbauer/Florent



Emmanuelle Charpentier



Photo: UC Berkeley/Doudna Lab



Jennifer A. Doudna

1.2.d) Insertion du transgène par des « nucléases programmables » (ciseau à ADN)

Provoquer une cassure dans une région d'ADN très précise par 2 éléments :

- **Domaine de «guidage»** identifier une séquence cible dans l'ADN de la cellule
- **Domaine de «clivage»** enzyme générant la cassure du double-brin d'ADN

CRISPR/Cas9 (2016) : reconnaissance *via* un ARN guide

bcp plus simple, moins couteux et donc plus accessible, réalisés chez >40 espèces

HDR

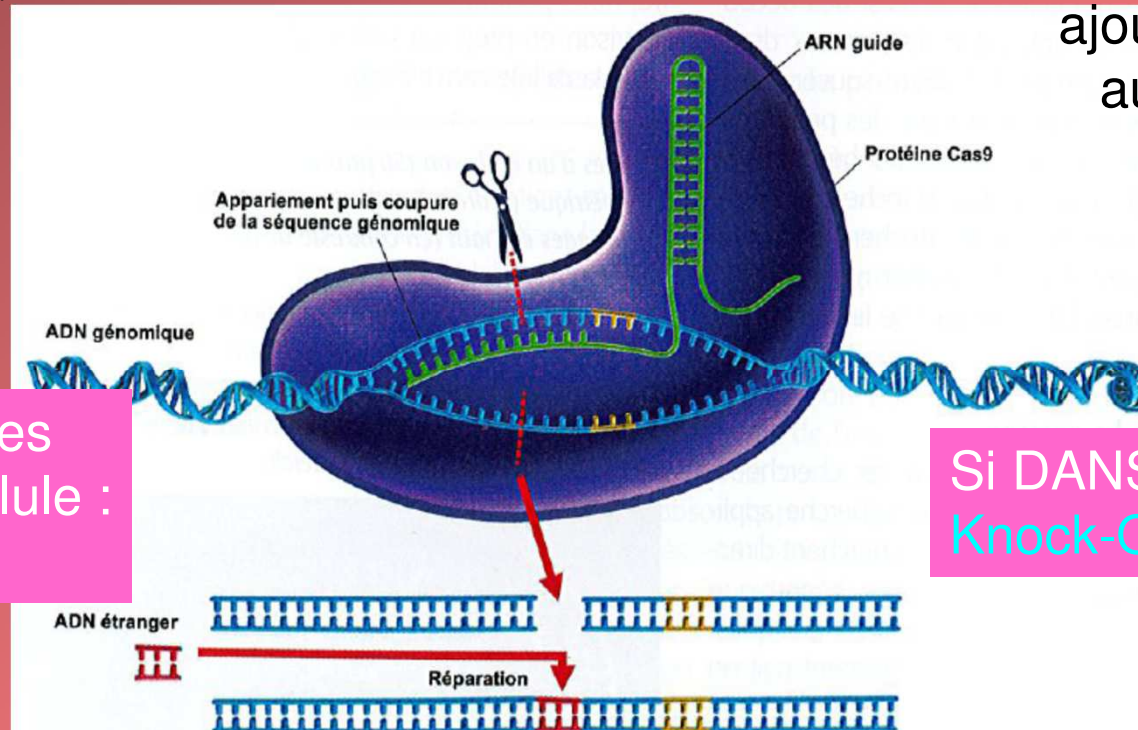
(Homology Directed Repair):
insertion d'une
séquence «modèle»
dans la cassure

Induire de nouvelles
fonctions dans la cellule :
Knock-IN (KI)

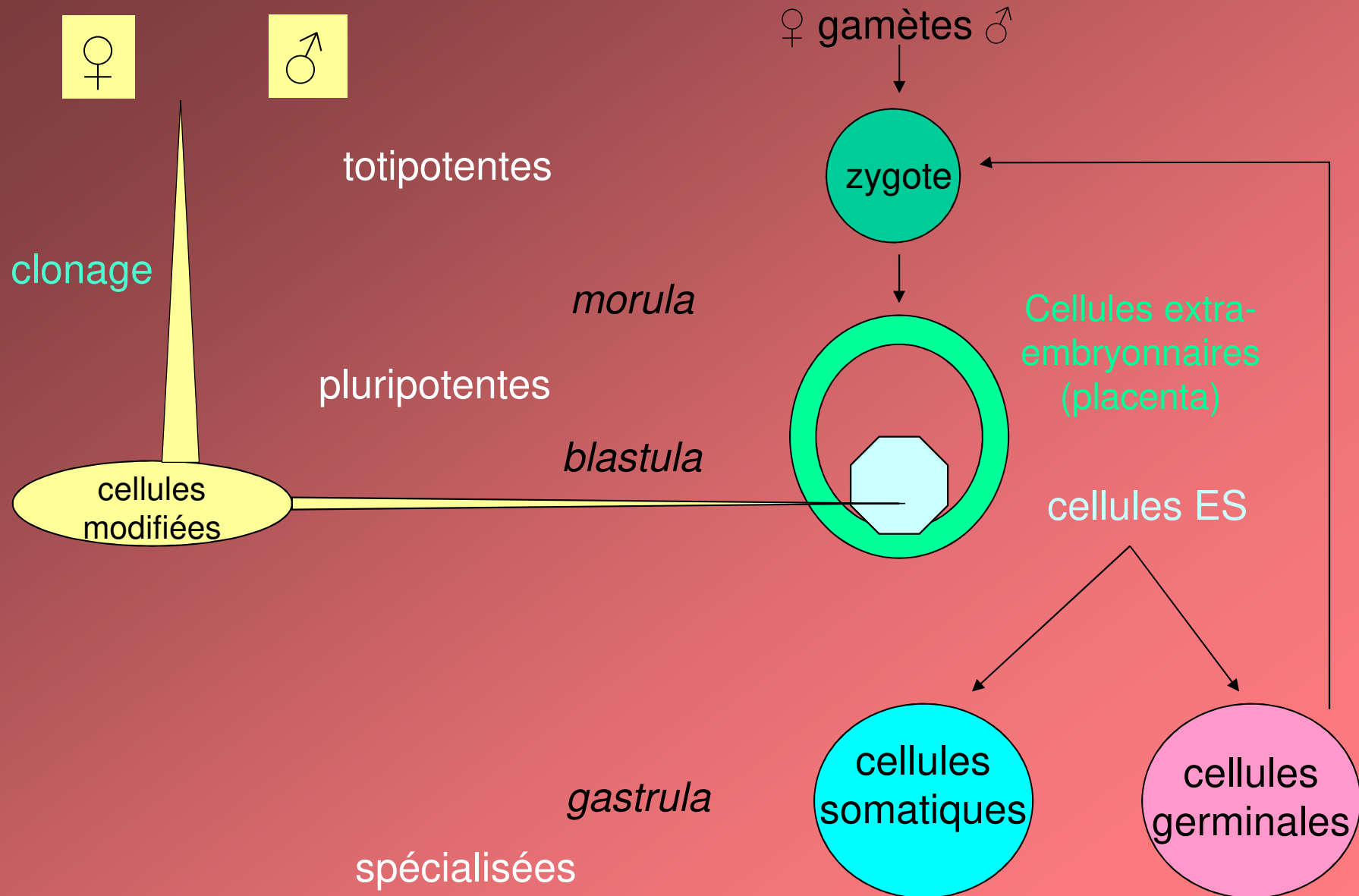
NHEJ

(Non Homologous End Joining):
ajout / délétion
au niveau de
la cassure

Si DANS un gène :
Knock-OUT (KO)



1.3. Intégration des cellules transgénétiques par recombinaison dans des cellules homologues



III.3. Transfert de gènes

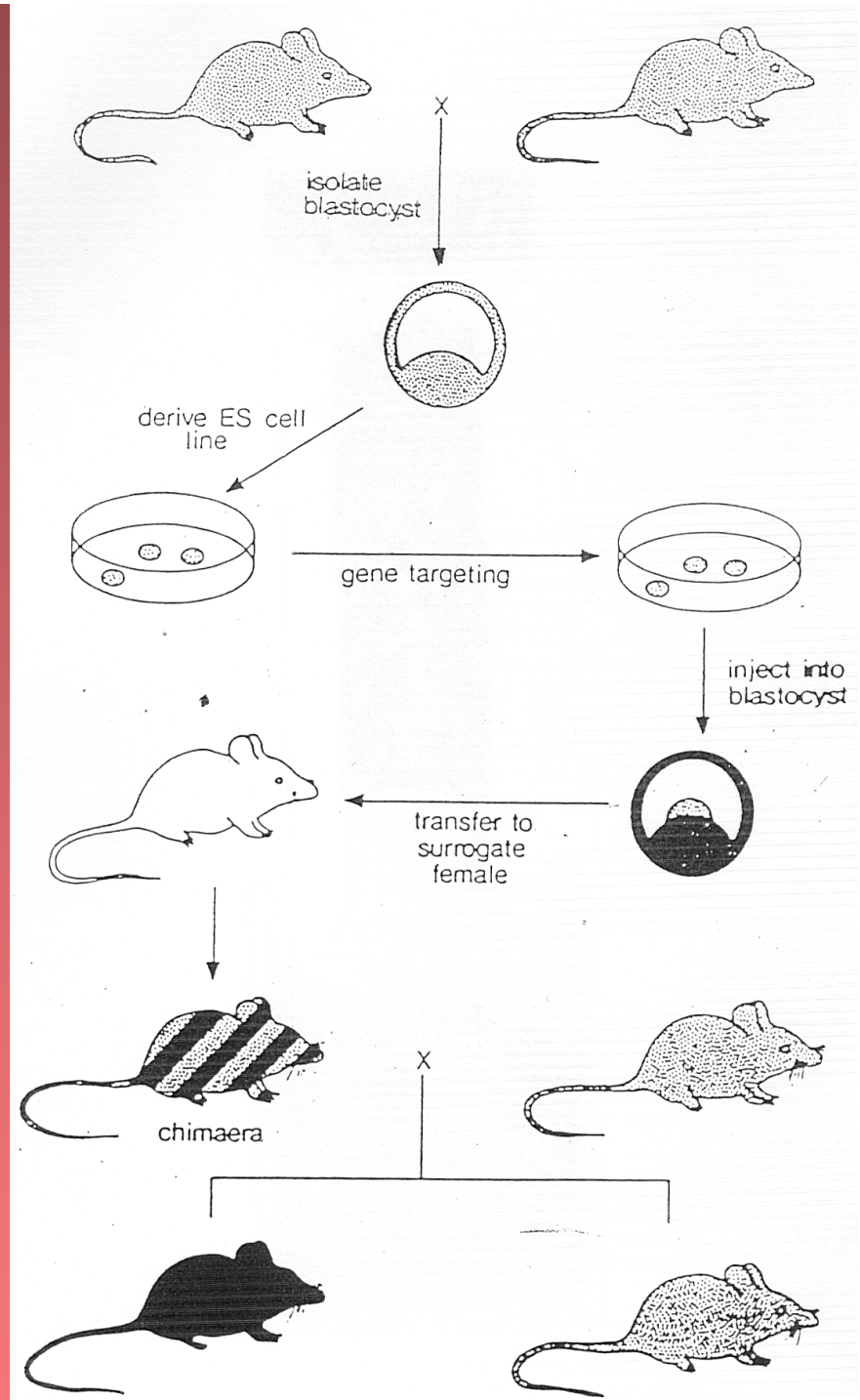
1.3.a)

Intégration des cellules transgéniques dans des cellules ES (primates, souris)

Injection de cellules transgéniques dans un blastocyste (ES !)

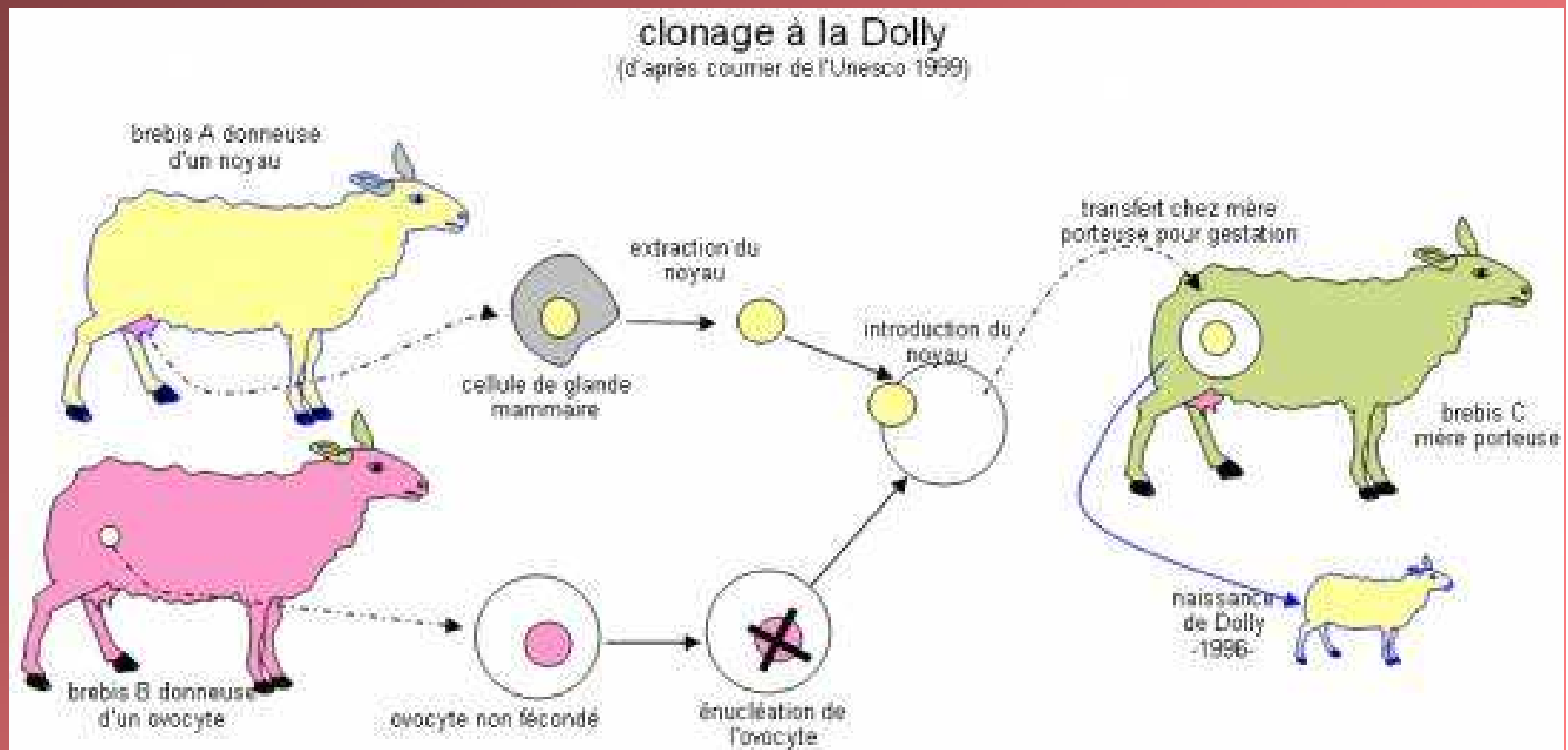
F₁ sont des chimères entre la mère porteuse et les cellules transgéniques

Inter-croisement et sélection de la F₂ ayant fixée les gènes fixés



III.3. Transfert de gènes

1.3.b) Culture de cellules homologues transgéniques suivie d'un clonage somatique reproductif (ruminants)



3b) Clonage somatique reproductif

I) Prélèvement de cellules (donneuses) :

- cellules de la glande mammaire (Dolly), de plus en plus à partir de biopsie de la peau ou des prélèvements d'ovocytes (animaux morts ou par Ovum Pick Up)

IIa) cellules de la peau collectées sont mises en **développement** (plusieurs jours) → multiplication du nombre de cellules

IIb) Ovocytes collectés (qualifiés d'ovocyte I) :

bloqués au stade de la **prophase I** de la méiose

subissent une **maturation** *in vitro* avant de reprendre le cycle de la méiose et d'atteindre la **métaphase II**

ensuite énucléation pour les débarrasser de leur propre information génétique → **extraction** des chromosomes et du globule polaire

1.3.b) Clonage somatique reproductif

III . Injection du noyau dans l'ovocyte par micromanipulation

- il y a alors **activation du développement** du nouvel œuf ainsi créé
- développement *in vitro* jusqu'au stade du **blastocyste**, puis implantation dans la mère porteuse : gestation et naissance

Opération	% Réussite	% cumulé
Énucléation ovocyte	60-92 %	
électrofusion	75-90 %	
Activation	60-80 %	40%
Blastocyste	20-40 %	
Gestation	20-30 %	
Rend ^t global		5%

M. Marie

Clonage thérapeutique : une technique visant à créer des organes ou des tissus humains à des fins thérapeutiques à partir de cellules totipotentes ou pluripotentes

III.3. Transfert de gènes

2. Quels champs d'applications ?

Recherche fondamentale biologique (+++)

Étude par perte/gain de la fonction à haut débit

- des liens Génotype-Phénotype
- des mécanismes de régulation de l'expression
- Thérapie génique et cellulaire humaine (correction fine des variations ponctuelles liées à des pathologies)

Médecine & pharmacie (+)

- xénotransplantations
- production de molécules
 - faible rendement des bactéries
 - protéines complexes
- animaux – modèles de maladies humaines

Productions animales (?)

Résistance aux maladies (?)

Niveau de production



Qualité des aliments (pour l'Homme ou l'animal), impact environnemental

III.3. Transfert de gènes

Production de molécules d'intérêt médical

Comparaison économique de la production d'une protéine recombinante

	CHO	E. coli	Lait (vache)
Concentration (mg/L)	335	400	10 g/L !!!
...			
Prix de revient (€/g)	1775	16	7,62

production de protéines dans le
lait d'animaux transgéniques

adapté d'après Bremel (1996)



modèles : chèvre (bovin, lapin)

remplacement de la caséine αS_1 par d'autres protéines (par ex. antithrombine III)



modèles : mouton (Dolly), bovin, porc
remplacement de la lactoglobuline

PHARMING

DNAAGE

cellectis

modèles : ruminants, porcs, poule Lactoferrine, fibrinogène, facteurs antithrombines, vaccins

Ap



PIERAZ CRYOZOOTECH STALLION : Naissances en région RHONE-ALPES



ux

- Performance
qui préfèrent



des éleveurs
sûres »

- Performance
aux gènes, l



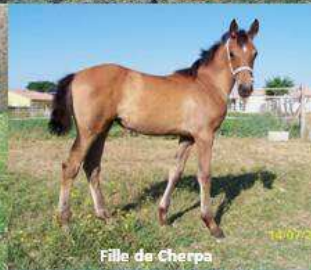
mance est due
(nutrition...)

- Utilisation c
pas de régle



ins de sport,

- Au niveau d
et AES (An



Zangersheide
clones

- pas dans les
Holsteiner, l



cais,

Les OGM

Une réalité avec de nombreuses applications commerciales chez les micro-organismes et les plantes dans des nombreuses zones du monde

Les applications chez les animaux restent exceptionnelles,

POURQUOI ?

Absence d'acceptabilité des produits par les consommateurs (européens !)

Techniques : méthodes insuffisamment précises ne permettant pas de maîtrise suffisante des effets liés aux modifications induites
Peu de développements permettant d'envisager un passage à l'échelle commerciale

CRISPR-Cas9

Economique :

Cout très élevé du développement et des lignées transgéniques : applications surtout biomédicales !

Les OGM animaux

La situation est en train d'évoluer car

- Avancées spectaculaires des connaissances du génome
- Rupture technologique par l'acquisition de la technique CRISPR-Cas9
- Forte mobilisation des « leaders » d'opinion pour faire évoluer l'opinion publique :
 - Editorial de *Natural Genetics* (jan 2016)
 - Lettre à l'éditorial du *Nature Biotechnology* (Carroll et al 2016)
 - Lettre de 109 lauréats du Prix Nobel à la direction de Greenpeace pour mettre un terme à la campagne anti-OGM associée à un « crime contre l'humanité »

**La place des AGM pourrait donc changer,
au moins hors UE**

Pistes de travail pour améliorer les animaux de rente grâce à une modification ciblées du génome

- visant à améliorer la santé des animaux d'élevage
 - résistance aux pathologies infectieuses (mammites, tremblante ovine, helminthoses)
 - Transgénèse de lysozyme ou lactoferrine humaine contre les mammites
 - Délétion de la protéine CD163 d'accès à la cellule du virus SDRP chez les porcs
 - Travaux sur l'influenza aviaire (pas encore abouti)
- permettant à ne plus recourir à certaines pratiques d'élevage
 - Introduction d'allèles « sans cornes » dominantes chez les bovins (P_c & P_F) bcp plus rapide que la sélection classique (croisement ou l'augmentation de la fréquence)
 - Marquage des œufs portant un embryon ♂ pour les écarter de l'incubation évite la mise à mort des poussins ♂ en souche de ponte (♀ ne portent pas le transgène Z^{GFP} !)
- permettant à améliorer la nutrition et la santé de l'Homme
 - Délétion de la β -lactoglobuline du lait ou l'ovalbumine de l'œuf (allergènes dans les denrées alimentaires)
 - Élevage de saumon stérilisés génétiquement dans des cages off-shore (réduction du risque de pollution des populations sauvages)

Comment s'y prendre ?

Deux écoles diamétralement opposées

Identification d'un (ou plusieurs) **gènes majeurs**

- Gènes affectant la qualité de la viande de porc (2000) ou la composition du lait (2002)
- Hypertrophie musculaire bovine (1997) ou ovine (2005)
- Adaptation du poulet à la chaleur (2011)
- Hyperovulation ovine ou bovine (2012)
- Sensibilité de la brebis aux mammites (2015)

Déterminisme **polygénique** des caractères à intérêt

- Les polymorphismes contribuant le plus à la variation des caractères (QTL) n'explique qu'une faible proportion de cette variation

Par conséquent, si quelques régions génomiques peuvent effectivement faire l'objet de modifications ciblées, l'essentiel du ΔG devrait être le résultat des programmes classiques de sélection

Verrous à lever :

- Durabilité des modifications (par ex résistance à des agents pathogènes qui peuvent évoluer pour contourner le mécanisme de protection)
- Politique adoptée vis-à-vis de ces techniques par les différents OS mais aussi par des filières spécifiques (labels...)
- Gestion de l'utilisation des reproducteurs transgéniques (goulot d'étranglement des super-crac)

Considérations réglementaires et juridiques

Pour permettre un intérêt commercial (d'une entreprise) : quelle évolution de la réglementation pour protéger (**breveter**) les (sous-population d') animaux

La définition d'un OGM qui exige ensuite des autorisations spécifiques :

- Réglementation (2015/412/UE et décret 2008-595) le définit comme « du matériel génétique qui a été modifié de manière non naturelle... » ainsi **la méthode d'obtention** fait que l'organisme est OGM et donc soumis à autorisation
- Les nucléases programmables miment des processus cellulaires s'effectuant naturellement - ce qui nécessiterait donc pas d'autorisation
- Lobbying pour que la réglementation se base désormais sur une **évaluation des produits** des manipulations **sur la base de leurs caractéristiques propres**

Imposer une évolution longue et coûteuse de la réglementation en absence d'un risque scientifique avéré est considéré comme injustifié par un certain nombre de scientifiques.

Par ex. une plante modifiée par croisement n'est pas distinguable d'une plante modifiée par les nucléases programmables. Comment alors justifier une autorisation supplémentaire pour cette dernière ?

Ce qui ouvre, par ailleurs, la porte à des diffusions cachées de tels individus (fraudes) qui échapperaient au dispositif réglementaire à créer.

Bien entendu, cette logique peut être étendue aux animaux

Et la délicate question d'éthique

A-t-on le droit de se substituer à la nature pour introduire des modifications du génome ? Même si certaines peuvent être de même nature que celles qui apparaissent par mutation ?

Compte tenu de la très grande complexité de la régulation, peut-on raisonnablement penser maîtriser l'ensemble des conséquences que peut potentiellement induire chez un animal la modification d'un ou plusieurs régions du génome ?

Quelle est l'acceptabilité par le citoyen-consommateur européen d'AGM pour des fins médicaux, thérapeutiques ou nutritionnelles dont les débats sont d'une rare violence.

Gerland *et al* (2014) argument que l'agriculture conventionnelle doit augmenter la production de 70% à 100% d'ici 2050 pour nourrir les 9 milliards de terriens attendus.

Jacobsen *et al* (2013) rétorquent qu'il faut privilégier des solution « low-tech » car cette explosion démographique concernera essentiellement les pays du sud.

Les verrous techniques sont (quasiment) levés

Les verrous économique s'estompent (progressivement) :
quelles sont les raisons contre ?

Risque de **dissémination incontrôlée des gènes** : 3 cas de figures très différents... grands mammifères – rongeurs - oiseaux & poissons

Biodiversité : un enrichissement ?

(encore) un verrou économique pour les réels enjeux (race en cours de disparition)

Bien-être animal

gestations en général difficiles (dysfonctionnement placentaire)

« animaux d'élevage sont des êtres sensibles... » (*Directive 2010/63 UE*)

Acceptation socio-culturelle

Verrou économique ? Food : interdit / Pharma : rentable

Dialogue entre Science, Société et Utilisateurs s'impose
pour arrêter le discours simpliste militant (pour ou contre) et caricatural

L'étudiant.e –citoyen.ne en pense quoi ?

III. Connaissance du génome

ces nouvelles connaissances –

Quelles applications en sélection animale
???

Rechercher des
gènes spécifiques

Nouveaux gènes
majeurs

exemple : sensibilité
à la tremblante

Rechercher des
groupes de gènes ou
des tronçons d'ADN

déterminants pour de
caractères à intérêt

Q T L

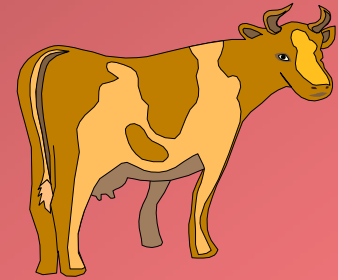
Modifier les
gènes connus

Transgénèse
animale

III.1. La sensibilité à la tremblante

La tremblante : une Encéphalopathie Spongiforme Subaiguë Transmissible

- décrite en 1732, endémique dans beaucoup de pays
- **Maladie à Prion**, tout comme
 - ESB
 - Creutzfeldt-Jakob
 - Gerstmann-Straussler-Scheinker
 - Kuru



Signes cliniques : comportement modifié

- Troubles locomoteurs
- Prurit
- Mouvements anormaux : tremblement...
- Amaigrissement

Cible : le système nerveux central, évolution conduit inéluctablement à la mort de l'individu (quelques semaines à mois)

III.1. La sensibilité à la tremblante

La tremblante : la maladie

Contamination et propagation

- Transmission **entre individus** certaine (par quelles voies ?)
- Le placenta un vecteur important
- Contamination **par le milieu**: un contaminant hyper résistant
- ...

Diagnostic

- Suspicion parfois **difficile** à établir (confusion, symptômes peu marqués)
- Tests de détection rapide (à l'équarrissage, en abattoir)
- suivi d'un examen histologique
- Test sur vivant : amygdales ...

POURQUOI un programme de grande ampleur ?

mise en place du
programme : 2001

- Problème d'**élevage** ?
- Problème de **santé humaine** ?
- Gestion de **risque** / gestion de **crise** ?

Quel lien entre génétique et la maladie tremblante ?

COMPOSANTE

INFECTIEUSE extérieur (ATNC)

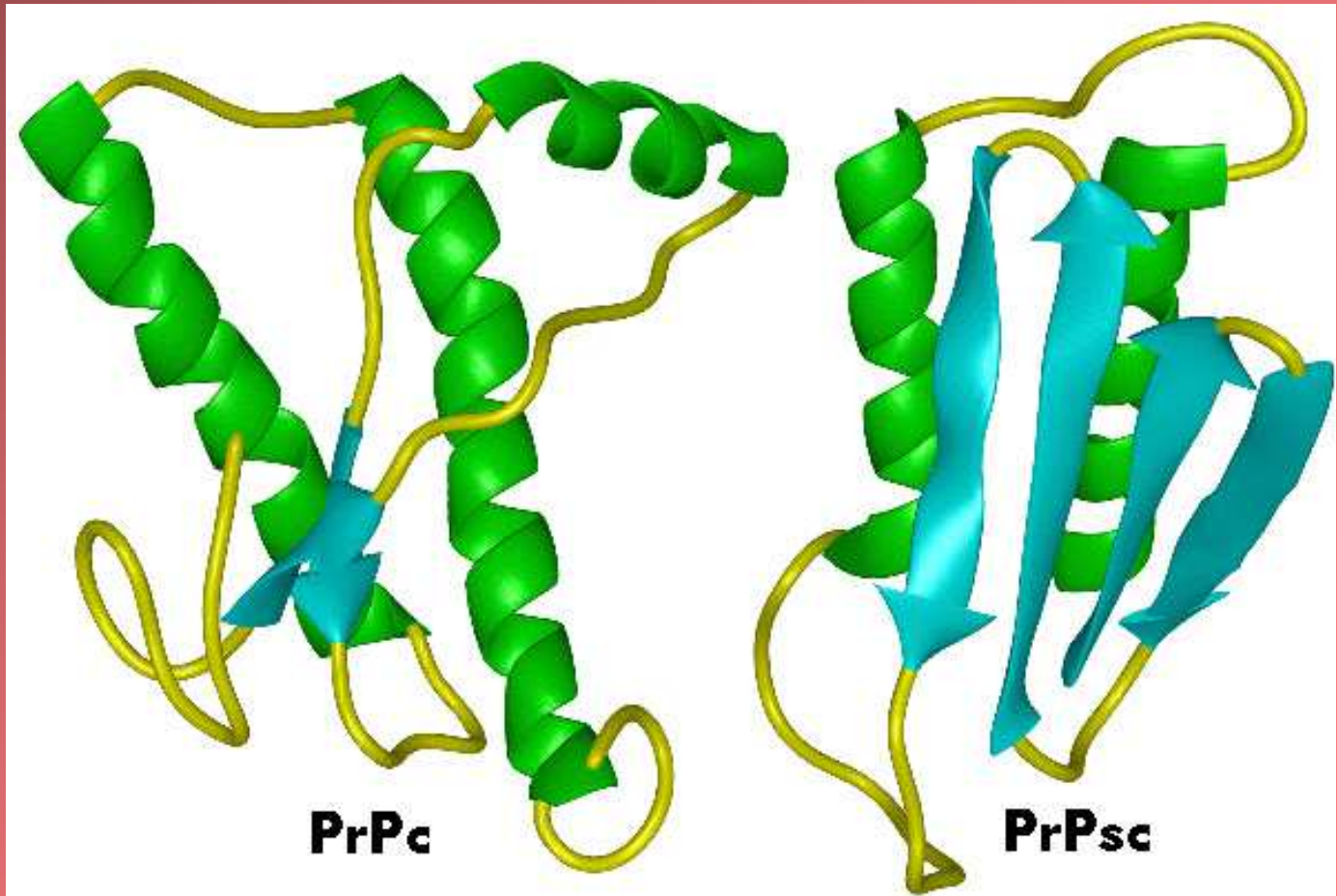
Nature de l'agent pathogène,
Existence de souches
???

Tremblante
(Scrapie)

COMPOSANTE GENETIQUE

LE GENOTYPE du mouton
au gène PrP

PrP^c (sensible) et PrP^{sc} (résistant) :
2 isoformes de la même protéine



III.1. La sensibilité à la tremblante

Gène *PrP* → Protéine PrP

3 exons dont 1 exon codant
253 à 269 codons

Glycoprotéine membranaire
Fonction mal connue
(vieillesse, cycle circadien)

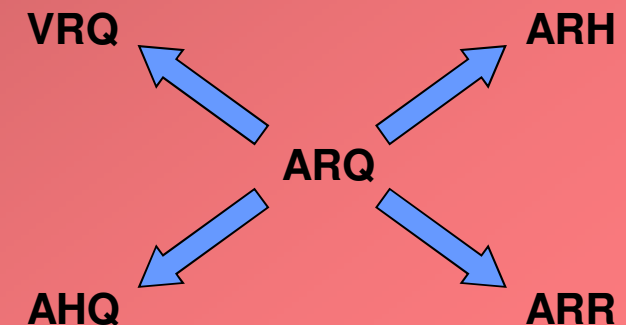
La **sensibilité** des ovins à la tremblante est **modulée par leurs génotypes du gène PrP** codant pour la protéine prion (haplotypes déterminés à **3 positions de codons** : 136, 154 et 171).

<u>136</u>	<u>154</u>	<u>171</u>
GCC (<i>Ala</i> : A)	CGT (<i>Arg</i> : R)	CAG (<i>Gln</i> : Q)
GTC (<i>Val</i> : V)	CAT (<i>His</i> : H)	CGG (<i>Arg</i> : R)
		CAT (<i>His</i> : H)

ARR > AHQ > ARQ = ARH > VRQ

Résistance

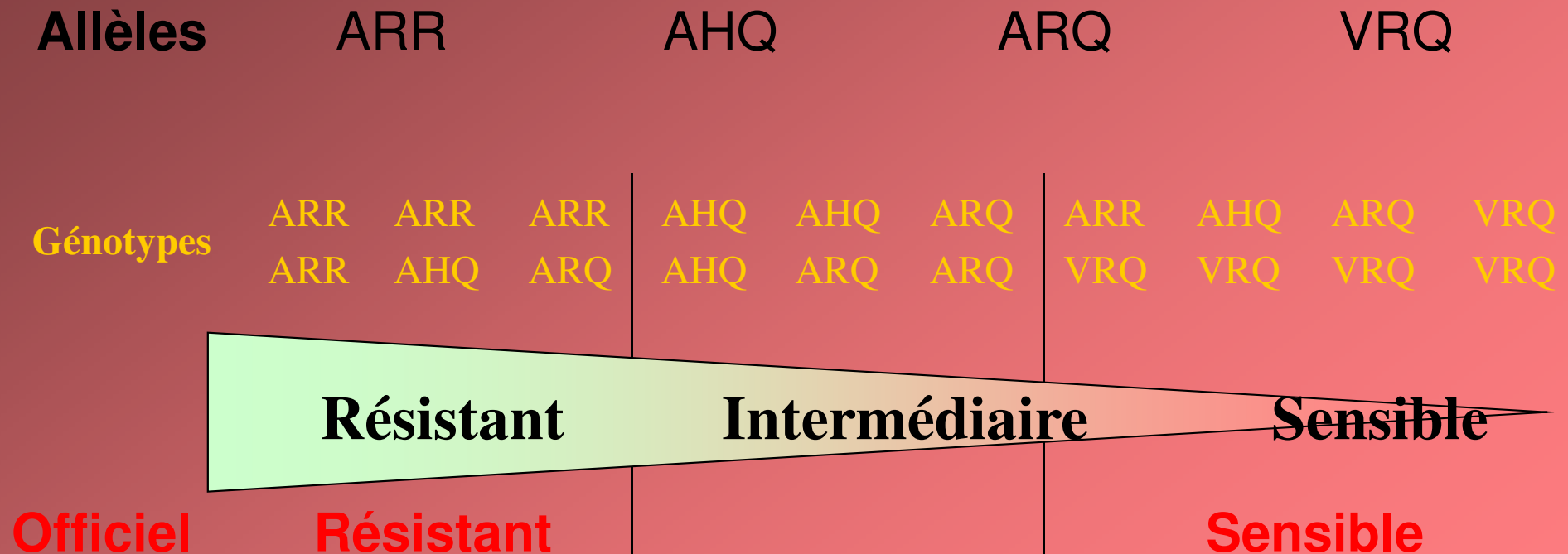
Sensibilité



ARQ : haplotype ancestral

III.1. La sensibilité à la tremblante

Déterminisme génétique de la sensibilité à la tremblante



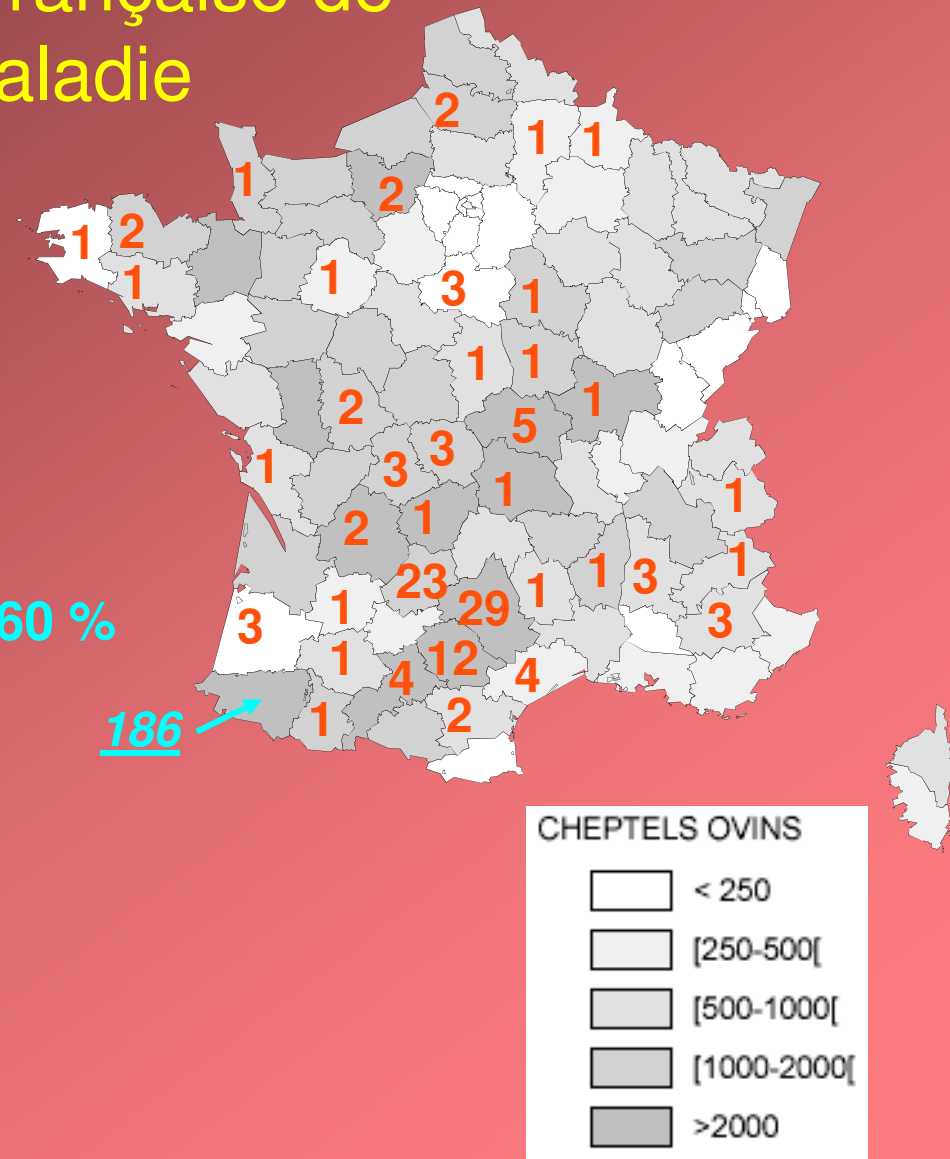
III.1. La sensibilité à la tremblante

Situation Française de la maladie

315 élevages atteints

entre le 14 juin 1996 et le 01 août 2002

Pyrénées-Atlantiques
particulièrement touché avec **60 %**
des élevages déclarants



Situation en juillet 2006 (AFSSA)

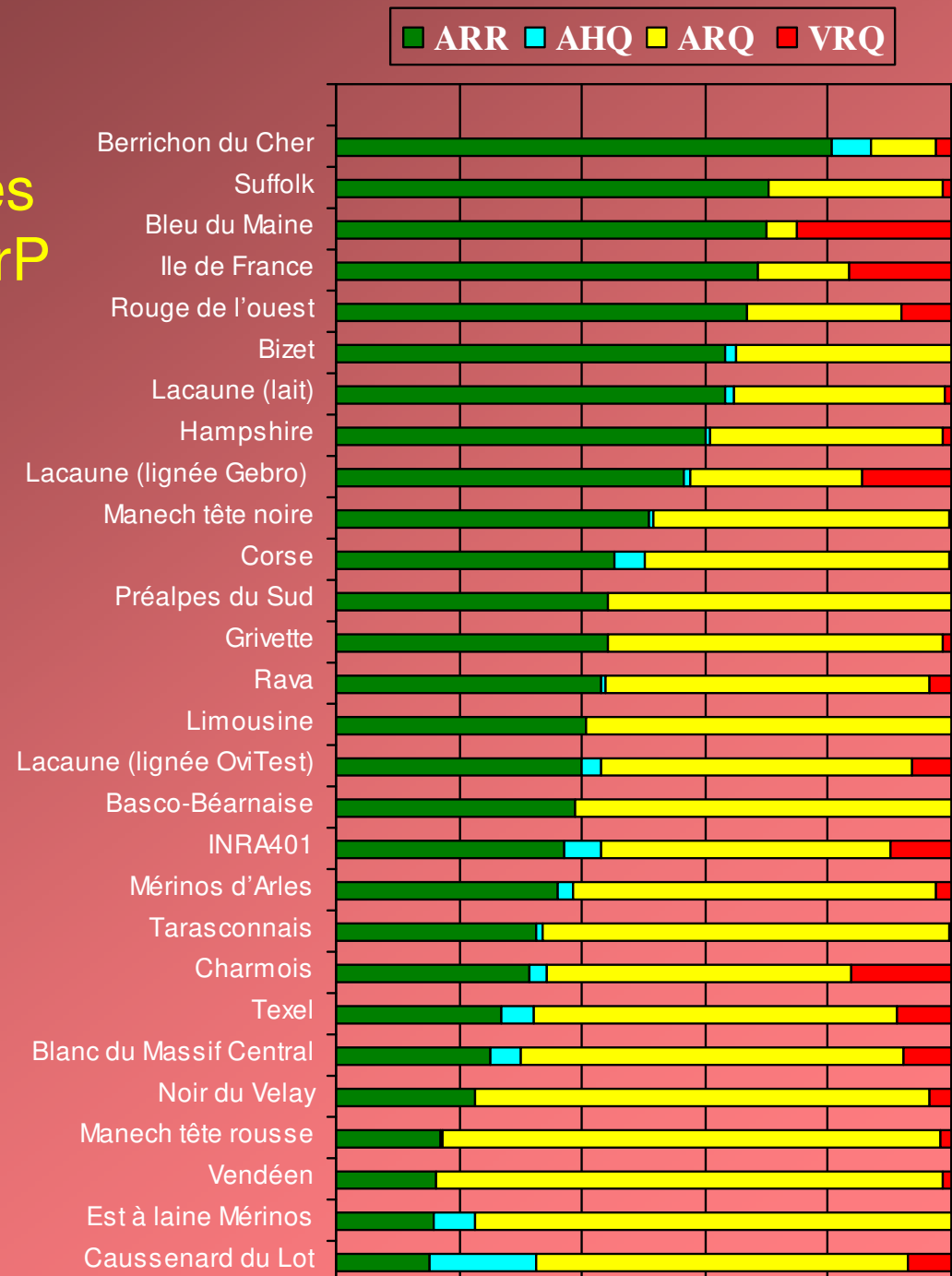
III.1. La sensibilité à la tremblante

État des lieux des fréquences alléliques initiales au gène PrP

ARR	de	15%	à	80%
AHQ	de	0%	à	15%
ARQ	de	5%	à	80%
VRQ	de	0%	à	25%

* : Enquête européenne CT973305 en 1999-2000

Très importante diversité
selon les races



III.1. La sensibilité à la tremblante

Le programme de lutte

4 principales actions

1. **Surveillance clinique**
2. **Surveillance active**
3. **Stratégie d'éradication de la tremblante**

4. **Programme d'amélioration génétique** (depuis 2002) :

- Élimination de l'allèle VRQ des élevages en sélection
- Produire des béliers ARR/ARR pour le renouvellement des élevages atteints
- Sélectionner l'allèle ARR dans les élevages en sélection
- Diffusion de béliers (ou semences pour l'IA) du génotype ARR/ARR pour l'ensemble des élevages français

tout **en veillant à la préservation de la variabilité génétique** des populations

et **de leurs niveaux génétiques** sur les caractères de production

III.1. La sensibilité à la tremblante

les programmes :
principes communs mais adaptés à chacun

Des programmes adaptés à chaque population :

- **Fréquences initiales** au gène PrP
- Organisation du **schéma** (SCI-CE, Testage, CIA)
- Importance de l'utilisation de l'IA
- **Taille** du dispositif de sélection (taille de la SCI, taille du noyau)
- **Nombre d'agneaux diffusés** vers les éleveurs producteurs
- ...

= un programme sur mesures en fonction du contexte

III.1. La sensibilité à la tremblante

– Voie mâle : la priorité

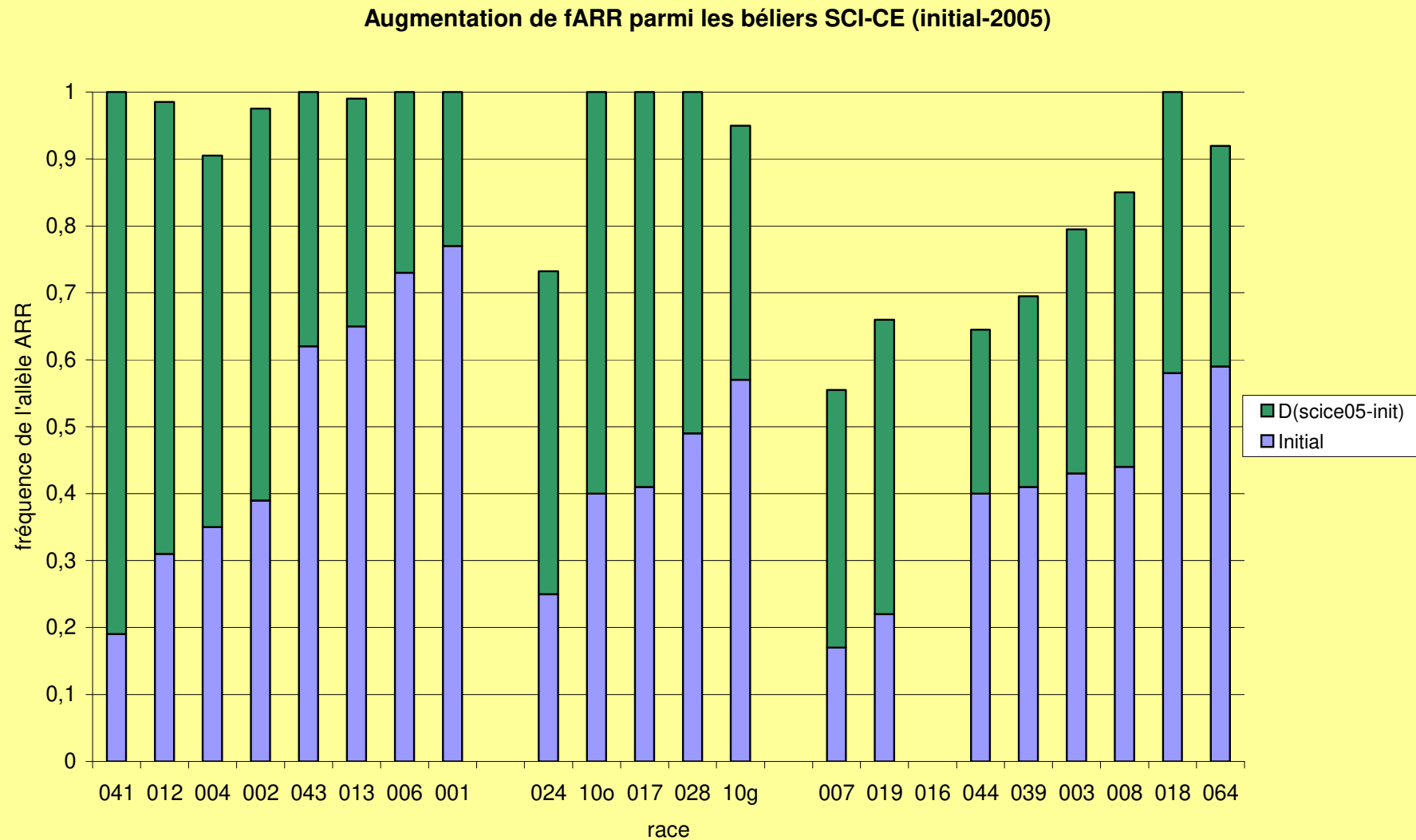
- **Etape1 : typage des béliers adultes** (année 1),
 - organisation du renouvellement et
 - mise en place d'accouplements raisonnés selon les résultats
(éliminer VRQ et augmenter la fréquence de l'allèle ARR) ;
- **Etape2a : typage précoce et ciblé des jeunes mâles** (année 1 et plus)
 - maximiser le niveau de résistance des agneaux destinés à la SCI ou CE, tout en cherchant à accroître la taille de la SCI ou CE
(éliminer VRQ et augmenter la fréquence de l'allèle ARR)
- **Etape2b : typage ciblé des béliers destinés aux utilisateurs**
(année 1 et plus)

– Voie femelle : si possible

- **Etape1 bis : typage des brebis adultes** (année 1)
pour organiser des **accouplements raisonnés efficaces**
(seulement dans les races où la situation initiale est très défavorable)
- **Etape2 bis : typage précoce des agnelles de renouvellement**
(année 1 et plus) éliminer VRQ et connaître les futures mères

III.1. La sensibilité à la tremblante

Les résultats du programme



Niveaux génétiques et programme tremblante

Races allaitantes

- Niveau génétique maintenu stable :
 - depuis le début du programme ΔG réduit à 0 ;
 - mis à part une légère amélioration de la prolificité (le fait d'une ouverture?)
- Berrichon du Cher : $f(\text{ARR}) > 75\%$
 - Influence du programme compte-tenu du niveau de résistance initial ?
- Causses du Lot : $f(\text{ARR}) \sim 48\%$
 - mise en veille d'un programme de sélection tout juste mis en place :
pas de tendance claire

Races laitières pyrénéennes (surtout MTR mais similaires pour BB et MTN)

- Un progrès génétique maintenu :
 - grâce au maintien d'une pression sur les caractères laitiers
 - et une progression du niveau de résistance plus modérée :
 $f(\text{ARR})$ des mâles en testage : 0,16 (1997) à 0,69 (2004)