



**SELECTION ASSISTEE
PAR MARQUEURS
ET SELECTION GENOMIQUE**

DOSSIER DE PRESSE



Décembre 2008

COMMUNIQUE DE PRESSE

A l'automne 2008, le consortium des entreprises de sélection (ES) françaises qui conduisent des schémas de sélection en races Holstein, Montbéliarde et Normande s'est doté pour ces **3 races des outils de sélection en bovins laitiers les plus modernes et les plus efficaces reposant sur les avancées les plus récentes : la sélection assistée par marqueurs de seconde génération (SAM 2).**

Comme les ES des autres grands pays d'élevage laitier (USA et Canada, Hollande, Danemark, Nouvelle-Zélande), **ce consortium d'ES françaises qui réunit AMELIS, CREA VIA, GDO, le GNA, JURA BETA IL, MIDATEST et UMOTEST, rejoint récemment par DYNAM'IS, sous l'égide de l'UNCEIA, a fait le choix de l'utilisation de la génomique à grande échelle en collaboration avec l'INRA et LABOGENA.**

de première génération dès le début des années 2000, **faisant ainsi de la France une pionnière en la matière.** L'expérience acquise, tant par les équipes scientifiques ou techniques, que par les ES, **garantit une mise en œuvre efficace et maîtrisée de la SAM2 et de la Sélection Génomique.**

Le dispositif mis en place assure une maîtrise par les éleveurs des schémas de sélection dans le futur.

Ces recherches ont bénéficié du système mutualisé français permettant d'accéder dans les meilleures conditions aux animaux et à leurs informations.

La mise en œuvre de ce programme de recherche et son application a aussi été rendue possible grâce à un investissement financier collectif fort de ces ES, directement et indirectement via APIS-GENE et le dispositif du GIS AGENAE.

DE LA SAM A LA SELECTION GENOMIQUE

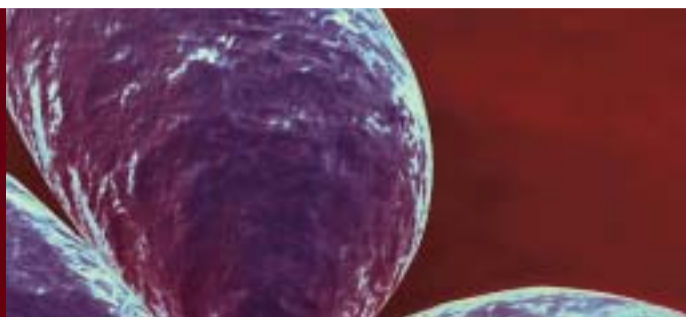
La mise en œuvre rapide et efficace de ce nouvel outil de sélection a été rendu possible par une collaboration exemplaire sur le long terme, depuis le milieu des années 90, entre l'INRA, l'UNCEIA, ces Entreprises de Sélection et LABOGENA.

Sur le plan professionnel, ce partenariat a permis une mise en œuvre précoce d'une sélection assistée par marqueurs

Ainsi, dans le cadre du programme CartoFine cofinancé par l'ANR et APIS-GENE, 3300 taureaux ont été génotypés pour 54 000 marqueurs avec la puce Illumina. Ce programme a posé les bases de la SAM de seconde génération.

Plus récemment, APIS-GENE a cofinancé le programme AMASGEN visant des développements méthodologiques et la validation de la sélection génomique.

Pour répondre aux attentes des entreprises de sélection françaises impliquées dans le projet, les différents partenaires se sont dotés de nouveaux moyens. L'UNCEIA a renforcé son équipe technique, le laboratoire



LABOGENA a investi dans une plateforme Illumina de génotypage pour l'analyse de plusieurs centaines d'animaux par semaine et l'INRA apporte son soutien méthodologique et les ressources informatiques nécessaires à l'évaluation génétique mensuelle des reproducteurs.

La sélection assistée par marqueurs en bovins laitiers est emblématique de la complémentarité des différents maillons du système de recherche et de développement agricole français.

Après la SAM de première génération depuis 2001, le contact étroit entre ES et recherche se poursuit aujourd'hui par l'accès à la technologie de la SAM2, reposant sur des bases scientifiques et méthodologiques solides et reconnues.

Cette technologie permet à chacune des ES participantes d'élaborer sa propre stratégie de sélection et de commercialisation des semences pour valoriser au mieux ces nouveaux outils.

Aujourd'hui, **la SAM2 est un outil privé réservé aux ES du consortium**, fruit du contrat de recherche qui lie les ES participantes, l'UNCEIA, l'INRA et LABOGENA. La précision de ces index est élevée (au moins autant que les systèmes concurrents proposés à l'étranger) et ne constitue pas une contrainte technique à la commercialisation des reproducteurs.

Une expertise réglementaire et juridique est en cours pour déterminer les conditions de mise en marché des semences de reproducteurs évalués par SAM2.

Les partenaires français du programme SAM

L'INRA apporte l'ensemble de son expertise et de son savoir-faire scientifique pour permettre le transfert le plus rapide et le plus efficace de la technologie SAM dans le champ de l'évaluation génétique des reproducteurs.

www.inra.fr

LABOGENA, assure l'ensemble des analyses des génotypages avec la technologie Illumina en utilisant la puce bovine à 54 000 marqueurs. Il est prévu de réaliser plus de 10 000 analyses par an.

www.labogena.fr

L'UNCEIA assure la mise en œuvre au quotidien de la SAM et intègre les demandes des ES dans l'évolution des méthodes ou des modes de restitution aux Entreprises de sélection.

www.unceia.fr

LES ENTREPRISES DE SELECTION

participantes financent la mise en œuvre de cette méthode de sélection et utilisent les résultats de la SAM dans leurs schémas de sélection (recherche, génotypage, encadrement).

AMELIS
www.amelis.fr

GNA
gna@gna.fr

CREAVIA
www.genoe.fr
www.urceo.fr

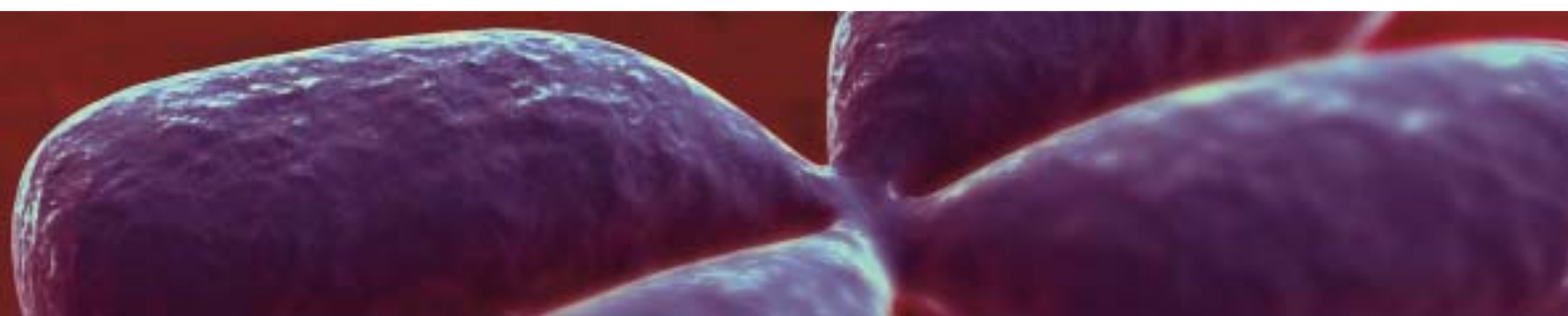
JURA BETAİL
www.jurabetail.fr

DYNAM'IS
www.dynamis.fr

MIDATEST
www.midatest.fr

GDO
www.genesdiffusion.com

UMOTEST
www.umotest.com



LES DIFFERENTS TYPES DE SAM

La sélection assistée par marqueurs ou SAM est une méthode de sélection qui s'appuie sur la détection, dans le génome, de régions responsables d'une part de la variabilité génétique d'un caractère. Ces régions sont appelées QTL pour Quantitative Trait Locus. Cette technique repose sur la seule lecture du génome.

En effet, ces QTL présentent des formes (ou allèles) associées à des effets différents sur les caractères. Le suivi des différents allèles d'un QTL de génération en génération est réalisé à l'aide de marqueurs situés dans la même région du génome.

La valeur génétique d'un reproducteur est la somme des effets des différents QTL. Le suivi des allèles des QTL par ces marqueurs permet donc de prédire la valeur d'un reproducteur, sans recours aux

performances mesurées sur l'animal ou ses descendants.

Les évolutions technologiques récentes permettent de génotyper un animal pour plusieurs dizaines de milliers de marqueurs simultanément, donnant une image complète de l'ensemble du génome. Ces marqueurs sont caractérisés par une mutation ponctuelle d'une base dans une séquence d'ADN et sont nommés SNP (pour Single nucleotide polymorphism). Ces génotypages sont réalisés à l'aide d'une puce à ADN à haut débit, élaborée à partir des résultats du séquençage du génome bovin.

La puce bovine utilisée en France pour la SAM2 est une puce commerciale développée par la société Illumina qui contient 54 000 marqueurs.

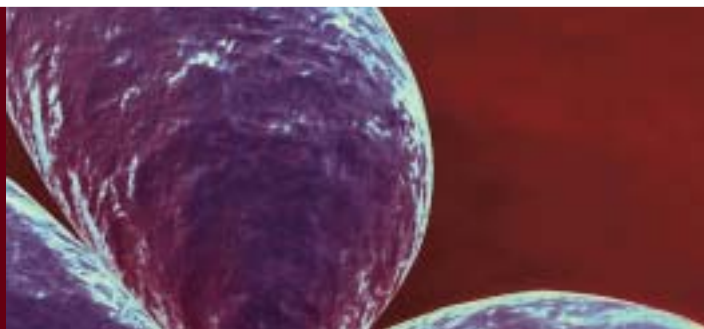
La sélection des bovins laitiers toujours plus performante grâce à la SAM de 2ème génération !

1.1 LA PREMIERE GENERATION DE SAM (SAM1)

Dans les premières années de recherches visant à identifier les gènes impliqués dans le déterminisme d'un caractère, l'utilisation d'un nombre limité de marqueurs moléculaires a permis de détecter des régions chromosomiques de relativement grande taille (contenant plusieurs centaines de gènes) associées statistiquement au caractère étudié : on parle de QTL (Quantitative Trait Locus). Un premier type de SAM (SAM1) a pu s'appuyer sur ces premiers résultats où les positions des QTL restaient imprécises. Dans un tel programme, les marqueurs ne servent qu'à

suivre la transmission des QTL entre générations proches. D'importants efforts de typage sont donc nécessaires chez les ancêtres et apparentés des jeunes animaux pour estimer les effets de leurs QTL et permettre une sélection essentiellement intra-famille. Bien que d'une efficacité relativement limitée, la SAM de première génération est intéressante économiquement puisqu'elle permet de réduire de 10 à 15% le nombre de taureaux mis en testage en conservant le même gain génétique.

Cette SAM1 a été utilisée en bovins laitiers en France de 2001 à mi 2008.



1.2 LA SECONDE GENERATION DE SAM (SAM2)

Des travaux de cartographie fine de QTL utilisant une forte densité en marqueurs permettent de resserrer les positions des QTL dans des régions contenant une dizaine de gènes au maximum. L'utilisation de marqueurs très proches de ces positions permet d'utiliser une seconde génération de SAM : la SAM2. Pour chaque région, les animaux ayant hérité d'une combinaison allélique donnée de marqueurs (haplotype de marqueurs) ont une très grande probabilité d'avoir hérité du même allèle au QTL.

Les estimations des effets de QTL ne sont plus réalisées intra famille mais dans l'ensemble de la population, et sont donc très précises. Elle permet d'évaluer, avec la même précision, tout individu portant le même haplotype, indépendamment de son origine familiale. Dans ces conditions, la SAM2 gagne à la fois en simplicité et en efficacité, plus particulièrement dans les familles originales ou de petite taille, particulièrement intéressante pour le maintien de la diversité génétique.

Cette SAM2 est utilisée en bovins laitiers en France depuis mi 2008.

1.3 LA SELECTION GENOMIQUE (SG)

La rationalisation des méthodes de génotypages et l'utilisation d'un nombre élevé de marqueurs permettent également d'envisager un dernier type de SAM : la Sélection Génomique. En s'appuyant sur un nombre élevé de marqueurs couvrant l'intégralité du génome, la Sélection Génomique cherche à estimer le niveau génétique global d'un animal à l'aide d'un modèle statistique de prédiction, n'utilisant pas l'information des QTL. Son efficacité semble avérée sur une génération, dès lors que la prédiction est établie sur une très grande population de référence. C'est ce type d'approche qui a été retenu par un grand nombre de pays qui n'ont pas, comme la France, pu bénéficier d'une organisation professionnelle

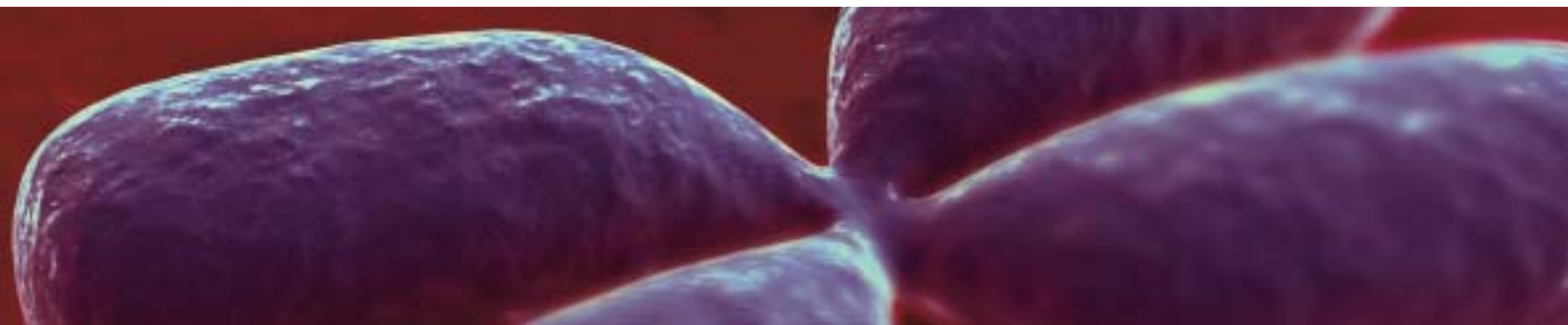
favorable à la mise en œuvre d'une sélection assistée par marqueurs.

Cette sélection génomique est l'approche retenue aux USA-Canada, Hollande et Danemark.

1.4 COMBINAISON SAM2 & SELECTION GENOMIQUE (SG)

En France, la stratégie d'évolution de l'outil est une combinaison entre l'approche SAM2 et l'approche de Sélection Génomique pour profiter au maximum des acquis obtenus depuis 2000 sur la connaissance des QTL. L'objectif est de combiner l'efficacité de la SAM2 pour l'ensemble des QTL identifiables et l'estimation du reste de la valeur génétique par la méthodologie de la Sélection Génomique. Cette stratégie devrait apporter la précision maximale. Si ce résultat est confirmé, cette approche sera mise en œuvre rapidement.

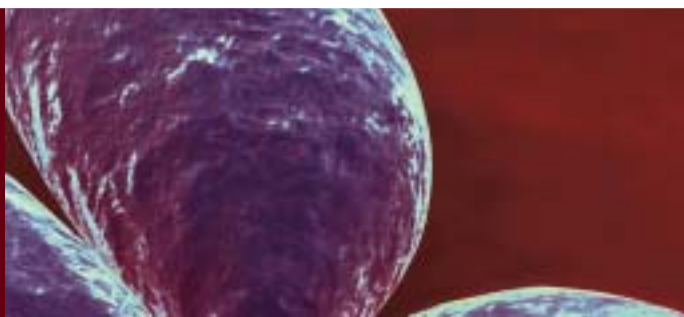
Cette approche combinée SAM2 & SG pourrait être mise en oeuvre en bovins laitiers en France dès fin 2009.



LA SÉLECTION GÉNOMIQUE DANS LE MONDE

Pays / Entreprises de sélection	Propriétaire / Puce utilisée	Taille de la population de référence	Vaches au contrôle laitier en 2006 (source FGE et ICAR)	Début de la mise en œuvre de la SAM2 ou de la SG
Nouvelle Zélande LIC	Illumina 54k	2 400 taureaux Holsteins 1 500 taureaux Jersey 650 taureaux croisés Holstein x Jersey	940 000 Holsteins 345 000 Jersiaises 750 000 vaches croisées Holstein x Jersey	août 2008
Danemark Viking	Illumina 54k	2 800 taureaux Holsteins 1 500 taureaux Jersey (Nov. 2009)	366 000 Holsteins 60 000 Jersiaises	août 2008
Hollande CRV	CRV-Chip 52k	1 500 taureaux Holsteins	600 000 Holsteins	septembre 2008
France AMELIS / CREA VIA / DYNAMI'S / GDO / GNA / JURA BÉTAIL / MIDATEST / UMOTEST	Illumina 54k	1 855 taureaux Holsteins 671 taureaux Montbéliards 708 taureaux Normands	1 800 000 Holsteins 387 000 Montbéliards 263 000 Normandes	Octobre 2008
USA et Canada	Illumina 54k	5 300 taureaux Holsteins	Canada 265 000 Holsteins USA 3 906 000 Holsteins	janvier 2009 (première diffusion d'index officiels incluant une information génomique)

**LA FRANCE DANS LE PELOTON
DE TÊTE !**



RAPPEL HISTORIQUE

Dès le début des années 90, les chercheurs envisageaient de nouvelles applications à la sélection des découvertes sur le polymorphisme du génome bovin (Chevalet et Boichard, 1992). Ainsi, entre 1996 et 1999, le programme français de détection de QTL (Quantitative Trait Locus), régions chromosomiques associées à des variations significatives pour un caractère quantitatif, réalisé chez les bovins laitiers dans les races montbéliarde, normande et holstein a permis d'étudier plus finement le déterminisme génétique de caractères liés à la production laitière (quantité et qualité du lait), à la morphologie des animaux et à leur fonctionnalité, caractères permettant aux éleveurs de réduire les coûts de production : fertilité femelle (réussite à la première insémination) et résistance aux mammites (estimée par la numération cellulaire du lait). Les résultats de ce programme de recherche ont motivé l'ensemble des professionnels de la filière française à investir dans un programme de Sélection Assistée par Marqueurs de première génération (SAM1) car dans un contexte économique difficile, un tel programme apparaît comme une solution efficace pour réduire les coûts des schémas de sélection tout en assurant la continuité du progrès génétique (Fritz et al, 2004). Les efforts de génotypages entre 2001 et 2007 (60 000 animaux génotypés) ont permis d'une part, de confirmer l'existence des QTL initialement choisis et d'autre part, d'augmenter la précision des index des jeunes animaux : évolution moyenne des CD de 0,18 pour la fertilité ou 0,33 pour la quantité de lait en sélection classique (sans marqueurs) à respectivement 0,29 et 0,44 en SAM1. Ainsi les ES ont pu bénéficier d'un supplément de progrès génétique d'environ 10% par une utilisation de la SAM1 dans les programmes de sélection (Fritz et al, 2007).

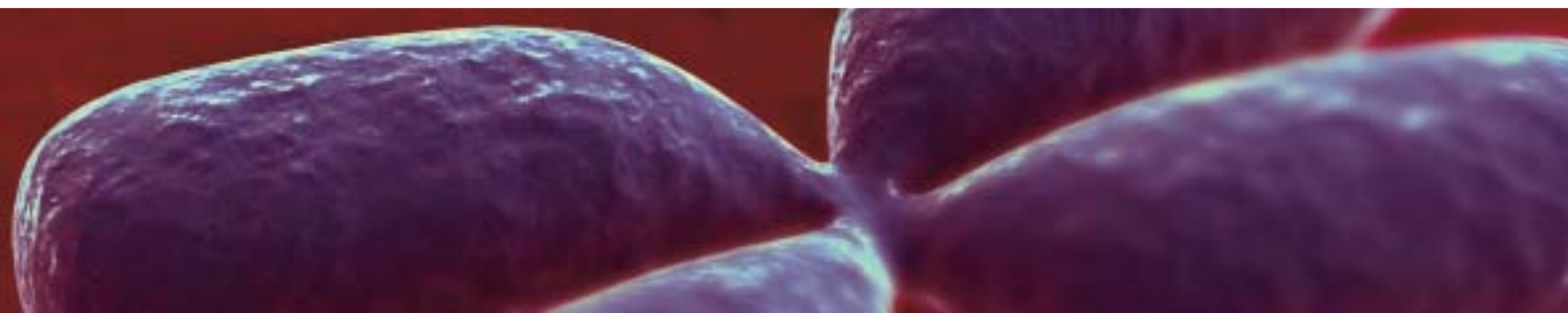
A partir d'octobre 2008, les résultats des programmes de recherche en cartographie fine de QTL ont permis de faire évoluer le programme en une SAM de seconde génération (SAM2) et de gagner encore en efficacité grâce à l'utilisation de marqueurs très proches des QTL sélectionnés et donc plus précis. Des travaux de recherche ont déjà débuté pour faire encore progresser l'efficacité de l'outil.

Références

C. CHEVALET, D. BOICHARD, 1992, *Sélection assistée par marqueurs INRA Prod. Anim.*, 1992, hors série, 291-294.

S. FRITZ, J.J. COLLEAU, T. DRUET, M.Y. BOSCHER, M.N. ROSSIGNOL, A. MALAFOSSE, D. BOICHARD, 2004, *Mise en place d'une Sélection Assistée par Marqueurs dans les trois principales races bovines laitières françaises*, Rencontre Recherches Ruminant.

S. FRITZ, T. DRUET, F. GUILLAUME, A. MALAFOSSE, M.Y. BOSCHER, A. EGGEN, M. GAUTIER, J.J. COLLEAU, D. BOICHARD, 2007, *Bilan du programme de Sélection Assistée par Marqueurs dans les trois principales races bovines laitières françaises et perspectives d'évolution*.



UNE EFFICACITE SCIENTIFIQUEMENT RECONNUE

Si aujourd'hui les scientifiques s'accordent à dire que les travaux de génomique seront à l'origine de nombreuses évolutions dans le domaine des évaluations génétiques et dans l'organisation des programmes de sélection des bovins laitiers, tous les outils de SAM ou de sélection génomique à travers le monde ne s'appuient pas tout à fait sur les mêmes marqueurs, sur la même population de référence ni sur les mêmes méthodologies. **Autrement dit, si**

l'intérêt de la génomique dans les programmes de sélection n'est plus à démontrer, l'efficacité de chaque outil SAM demande à être vérifiée sur données réelles.

Il est difficile d'avoir des informations objectives sur les outils étrangers mais **l'efficacité de l'outil SAM français a été vérifiée sur un panel de 764 jeunes taureaux candidats à la sélection en 2004 (468 Holsteins, 152 Normands et 144 Montbéliards)**. Pour cela, l'outil SAM2 français a été utilisé dans les conditions de 2004 sur ce panel de taureaux et les index calculés dans les conditions de 2004 ont pu être comparés aux résultats après testage sur descendance en 2008.

Les résultats obtenus dans le cadre de cette étude montrent la très grande efficacité de l'outil français sur tous les caractères étudiés. Les CD (coefficient de détermination) vrais des index de ces jeunes taureaux évalués dans les conditions de 2004 sont compris entre 0,50 et 0,65. Ces CD sont très supérieurs aux CD obtenus en évaluation génétique classique (sans marqueurs) où les valeurs sont comprises entre 0,20 (pour la fertilité) et 0,40 (pour le taux protéique du lait).

Tableau 1 > CD moyens obtenus par l'outil français sur de jeunes animaux holsteins sans performance

caractères	CD moyens des candidats nés après le 1er janvier 2007
Quantité de lait	0,61
Taux protéique	0,59
Taux butyreux	0,56
Cellules	0,60
Fertilité	0,48
Distance Plancher-Jarret	0,51
Vitesse de traite	0,53

Contact :

UNCEIA

Laurent Journaux : 00 33 1 40 04 53 90

Sébastien Fritz : 00 33 1 34 65 21 95

