

Chapitre II : Programmes de sélection, sélection génomique

1.1. Les étapes d'un programme de sélection,

Le développement d'un programme d'amélioration génétique dépend de nombreux facteurs, parmi lesquels on trouve:

- L'espèce animale
- Les types de caractères
- La disponibilité, l'accessibilité et le coût des différentes races
- Les conditions d'élevage
- Le délai nécessaire pour obtenir l'amélioration génétique prévue, sachant que la sélection en race pure prend généralement plus de temps que le croisement
- L'infrastructure du secteur de l'élevage et les ressources affectées au programme.

La pertinence de ces facteurs sera justifiée à travers les descriptions des tâches à faire.

Le tableau 1, rappelle les éléments de base constituant le cadre général dans lequel s'inscrit tout plan de sélection : il comprend nécessairement plusieurs étapes successives : objectif de sélection, contrôle de performances, critère de sélection, sélection des reproducteurs, utilisation des reproducteurs ;

Dans tous les cas, le but reste le même et il est double :

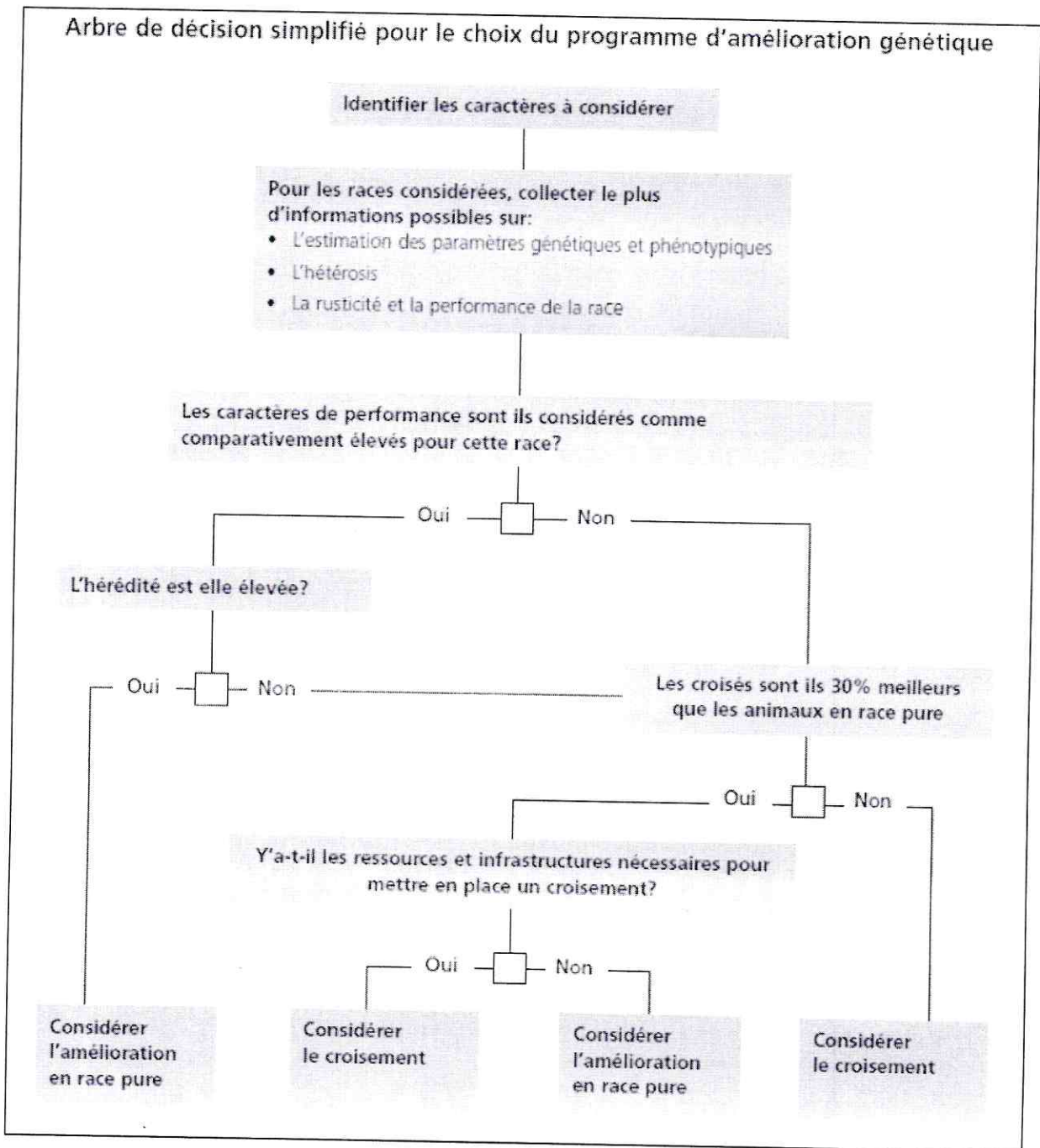
- Maximiser le progrès génétique annuel, en tenant compte du coût de la sélection
- Assurer une bonne diffusion du progrès génétique dans l'ensemble de la population de production.

Plusieurs facteurs contribuent à la diversité des plans de sélection des animaux domestiques et les principaux d'entre eux sont passés en revue dans ce qui suit.

Tableau 1 : le cadre général de plan de sélection

Etapas du plan de sélection	Paramètres du plan de sélection	
	Composantes du progrès génétique annuel $\Delta G = i r_{IA} \sigma_A / t$	Autres paramètres
Objectif de sélection = valeur génétique globale A	σ_A (écart type génétique)	(pour mémoire, taille de la population qui a un effet sur l'évolution de σ_A)
Contrôle de performances		coût de l'évaluation génétique des reproducteurs (contrôle de performances, calcul des indices, contrôle de filiation,...)
Critère de sélection = indice de sélection I	r_{IA} (corrélation entre A et son estimateur I)	
Sélection des reproducteurs	i (intensité de sélection)	
Utilisation des reproducteurs - pour le renouvellement des noyaux de sélection - pour la diffusion du progrès génétique vers les élevages commerciaux	t (intervalle de génération)	
		retard génétique de l'étage de production sur l'étage de sélection dans la "pyramide de sélection".

La figure suivante représente un arbre de décision simplifié pour le choix d'un programme de sélection en race pure ou de croisement. La présente section ne traite que de la sélection en race pure tandis que la section E est consacrée aux programmes de croisement et à la création d'une race synthétique.



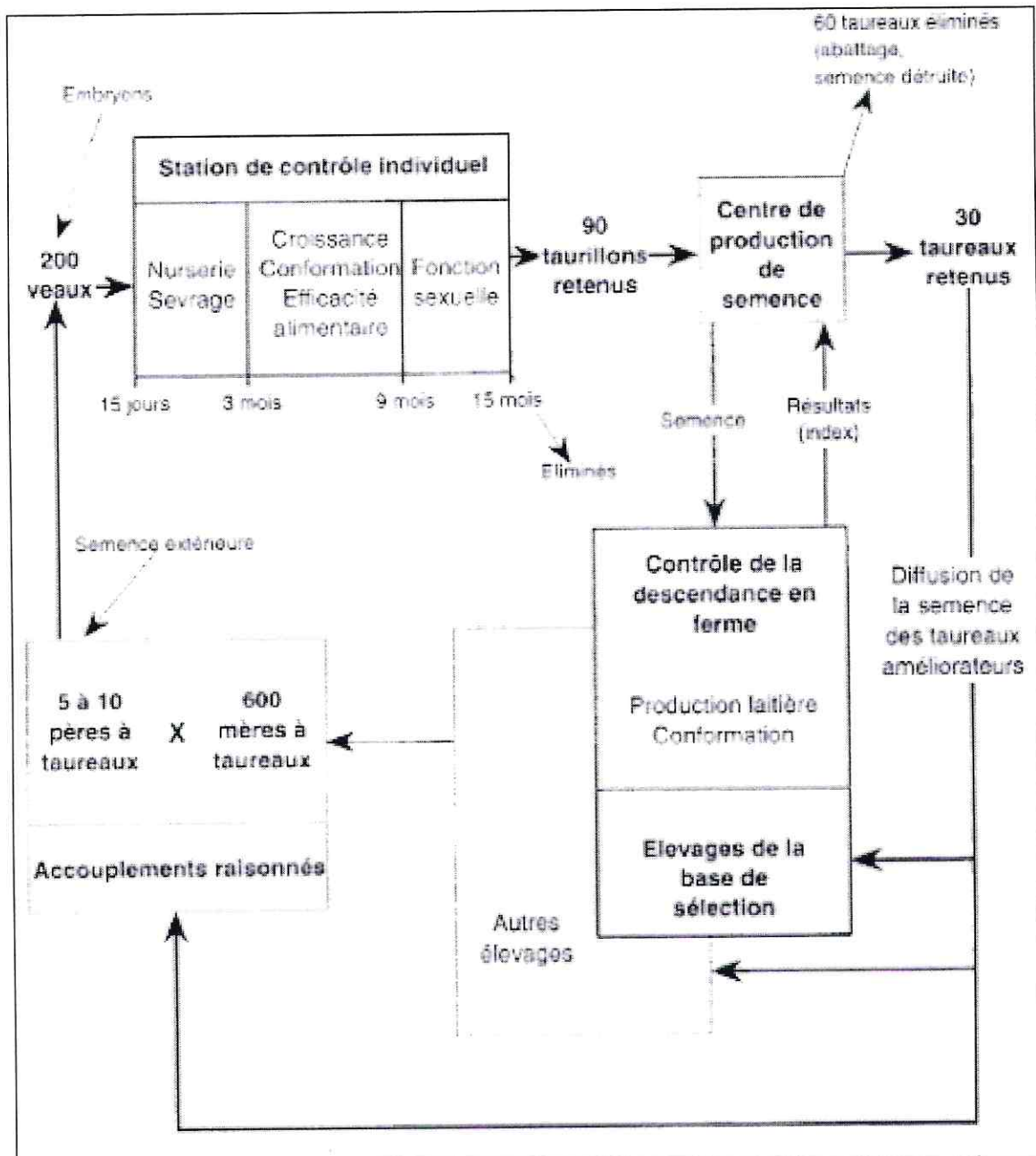
- Organisation,

Les tâches suivantes sont à réaliser:

1. Examiner l'objectif de sélection et décider des responsabilités quant à la planification et la mise en œuvre du programme
2. Evaluer l'état actuel des pratiques de sélection, leurs potentiels et leurs infrastructures
3. Préparer le calendrier de lancement du programme de sélection
4. Mettre en place les structures financières et organisationnelles

5. Mettre en place le programme de sélection
6. Ouvrir le noyau de sélection aux animaux ayant un potentiel génétique supérieur
7. Améliorer la diffusion et la distribution
8. Améliorer l'enregistrement et l'évaluation
9. Optimiser l'intensité de sélection et l'intervalle de génération
10. Vérifier l'application du programme dans le temps accordé.

Figure 2 : Exemple de programme de sélection dans les races bovines laitières



Sélection génomique

Avec l'avènement de la génomique s'est ouvert un immense champ de recherche pour comprendre le déterminisme génétique des caractères exprimés par les animaux (phénotype). L'intégration de ces avancées dans les schémas de sélection génomique représente une véritable révolution. La sélection génomique valorise les informations issues de l'analyse de l'ADN obtenues grâce aux nouvelles technologies de génotypage (cartographie de l'ADN).

En quelques années, la génomique a modifié considérablement le secteur de la sélection et de la génétique et a permis :

- D'élargir la gamme des pères à taureaux ;
- D'évaluer de nouveaux critères avec plus de précision (le gain est estimé à 20%) tout en baissant les coûts des schémas de sélection (et donc de production des doses) ;
- De diminuer l'intervalle de génération ;
- De sélectionner les taureaux dans un groupe beaucoup plus important de candidats ;
- D'explorer des caractères difficiles ou impossibles à sélectionner par la voie classique car peu héréditaires ;
- D'améliorer les troupeaux soit par la voie mâle, soit par la voie femelle ;
- De connaître la valeur génétique d'un animal dès sa naissance et éviter ainsi le testage sur descendance, un processus long et coûteux ;
- D'apporter des informations nouvelles, une plus grande diversité des reproducteurs, notamment par la voie femelle pour les races à petits effectifs ;
- D'ouvrir de nombreuses perspectives d'amélioration en comprenant mieux certains déterminismes génétiques comme la résistance à certaines maladies ;
- De mutualiser les populations de référence entre races pour prédire la valeur génétique d'un individu d'une race donnée à partir des populations de référence de toutes les autres races pour lesquelles le caractère est disponible.

1.2. Gènes majeurs, marqueurs moléculaires et détection de QTL : Méthodes et résultats.

Gènes majeurs : Gène ayant un effet important sur la manifestation du caractère. Opposé aux gènes mineurs à effet faible.

Marqueurs moléculaires :

Le marquage moléculaire regroupe un ensemble de techniques révélant des différences de séquences d'ADN entre individus. Les marqueurs moléculaires permettent de détecter ces différences (polymorphisme) dans des régions spécifiques de l'ADN.

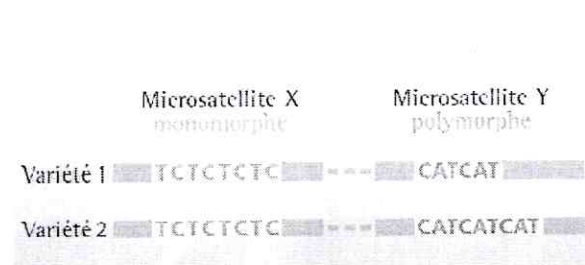
Les marqueurs moléculaires permettent d'augmenter l'efficacité et la précision des techniques d'amélioration des plantes, en intervenant à certaines étapes du processus de sélection.

La figure suivante montre des exemples de marqueur moléculaires

■ Les microsatellites

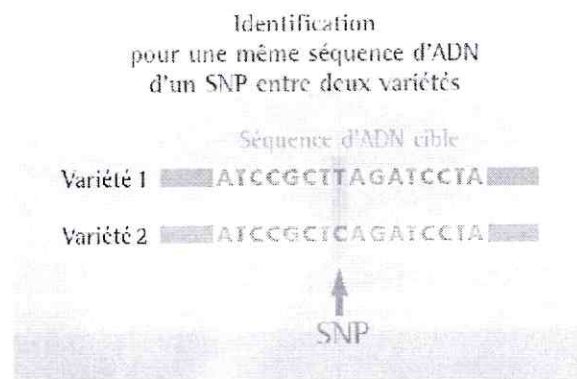
Les microsatellites sont des séquences constituées de répétitions en tandem de motifs nucléotidiques. Les plus courants sont CA, CAT, GATA ; le nombre de répétitions de ces motifs varie de quelques unités à plusieurs dizaines.

L'analyse d'un marqueur microsatellite permet de révéler ces répétitions.



■ Les SNP (Single Nucleotide Polymorphism)

Les marqueurs SNP révèlent des différences d'une seule base dans une séquence d'ADN connue.



Détection de QTL : Méthodes et résultats.

L'information apportée par les marqueurs génétiques est une aide précieuse pour la mise en évidence des gènes influençant les caractères quantitatifs, les QTL (pour Quantitative Trait Loci). Le principe de base est d'observer s'il y a coségrégation des allèles au marqueur et au QTL dans la descendance de reproducteurs doubles hétérozygotes. La démarche peut être étendue à la prise en compte simultanée d'informations sur plusieurs marqueurs appartenant à un même groupe de liaison : c'est la cartographie d'intervalle.

Différentes méthodes statistiques sont employées pour analyser les données. Toutefois, la théorie classique des tests d'hypothèse n'étant pas complètement applicable, il est souvent fait appel aux simulations pour déterminer les seuils de rejet et les intervalles de confiance. Les protocoles mis en place sont de deux types : croisement entre populations extrêmes ou étude intra-famille de populations en ségrégation. Ils doivent être optimisés pour avoir une puissance maximale à taille de protocole fixée

Un programme de détection de QTL définit des zones chromosomiques contenant un ou des gènes dont la variation modifie significativement la performance des animaux pour un caractère, ainsi que des haplotypes favorables ou défavorables. Les sélectionneurs peuvent utiliser cette information pour choisir les animaux porteurs des meilleurs allèles au(x) QTL. Cette sélection sera d'autant plus facile que l'information disponible sera précise. Au-delà de la détection des QTL, une étape de cartographie fine est indispensable dans la recherche des gènes impliqués dans l'expression d'un caractère.

Dans les populations animales, les QTL sont classiquement détectés et localisés grâce à des dispositifs expérimentaux constitués de familles avec au moins deux générations, sur lesquels sont appliqués des modèles d'analyse de liaison. L'analyse de liaison consiste à rechercher une association statistique entre le phénotype du descendant et la région chromosomique transmise (identifiable grâce à des marqueurs moléculaires) par les parents. Une hypothèse fréquente est que les individus fondateurs de la population de cartographie ne sont pas apparentés. La méthode d'analyse de liaison est robuste pour détecter les QTL. Cependant, elle ne fournit généralement qu'une information imprécise (le QTL est localisé dans une région chromosomique assez importante).

Cartographie des QTL :

La cartographie consiste à localiser le locus (ou groupe de locus) dont la variation allélique est associée à la variation d'un caractère quantitatif. Ce locus s'appelle locus de caractère quantitatif ou «QTL» (Quantitative Trait Locus). La présence d'un QTL est conclue quand sont observées des différences phénotypiques significatives entre individus qui ont hérité différents allèles de marqueurs de leurs parents. En effet, puisque les allèles des QTL ne sont pas identifiables (leur position est à priori inconnue), l'information disponible doit venir de marqueurs moléculaires proches (dont les localisations sont connues à partir de la carte génétique). L'idée est donc de tester si, pour un groupe de marqueurs qui sont dans une zone spécifique du génome, la distribution des phénotypes est la même quel que soit leur génotype. Dans le cas où on tente de préciser la position du QTL suspecté dans cette zone spécifique du génome, on parle souvent de localisation fine du QTL.

Le principe de la détection de QTL est d'observer dans la descendance d'un parent hétérozygote pour un marqueur donné (M1/M2, Figure 4), s'il existe une différence entre les moyennes des phénotypes selon l'allèle marqueur transmis. Si cette différence existe, elle suggère la ségrégation des allèles en un QTL (Q1 et Q2) lié à ce marqueur.

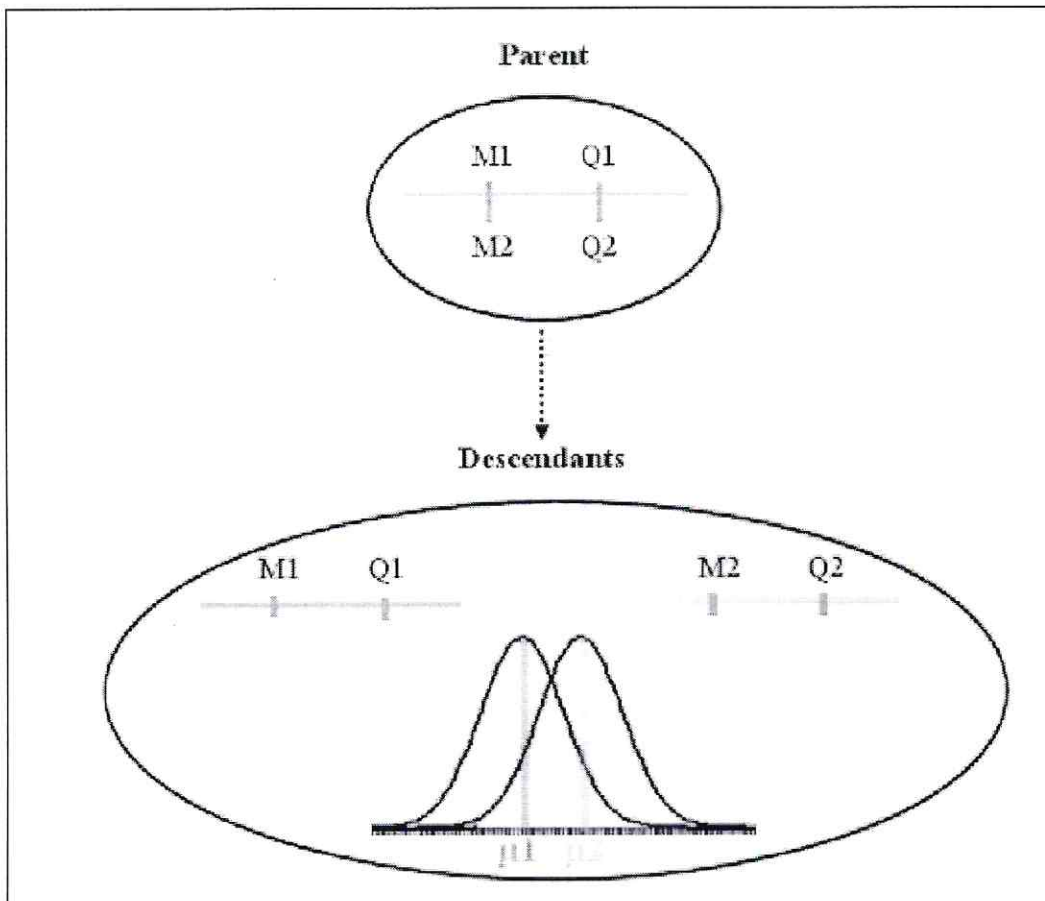


Figure 4. Contrastes entre moyennes des performances dans la descendance d'un parent hétérozygote pour le marqueur M auquel est lié le QTL Q.

La sélection génomique : Principes,

La sélection génomique est une forme de sélection, dont la méthodologie repose sur l'estimation de la valeur génétique de candidats à la reproduction à partir de leur génotype à de nombreux polymorphismes SNP. L'effet de ces polymorphismes (effet statistique car ces marqueurs n'ont généralement pas de rôle biologique propre) est préalablement évalué puis vérifié en permanence dans une population dite de référence, c'est-à-dire de taille suffisante et disposant à la fois des génotypes et des phénotypes. Le génotypage des animaux candidats est réalisable dès leur naissance et dans les deux sexes, permettant une évaluation précoce et indépendante de l'obtention des phénotypes.

En principe, la sélection génomique suppose deux étapes distinctes.

1. Les effets des génotypes aux marqueurs SNP sur les phénotypes sont tout d'abord estimés sur un ensemble d'animaux génotypés et phénotypés. Ceux-ci constituent la « population de référence ». Une fois l'équation de prédiction établie sur la base de ces effets estimés
2. l'appliquer à la population des candidats à la sélection. Ceux-ci peuvent ne pas être phénotypés et leur pedigree peut ne pas être connu, leur valeur génomique dépendant uniquement de leur génotype aux marqueurs SNP. Elle se calcule simplement en sommant les effets associés aux génotypes aux marqueurs SNP dont les candidats sont porteurs.

Il est ainsi possible de prédire la valeur génétique d'un individu dès sa naissance (en pratique dès que son ADN peut être extrait), avant de connaître ses performances ou celles de ses descendants, avec un niveau de précision relativement élevé et, en tous cas, très supérieur à celui d'un index sur ascendance.

En pratique, le GBLUP («Genomic Best Linear Unbiased Predictor»), ou BLUP génomique, suppose que tous les SNP affectent potentiellement le phénotype et estime p effets de SNP. Il consiste à remplacer **A**, la matrice de parenté généalogique déduite des pedigrees par **G**, une matrice de parenté génomique (Van Raden 2008, Goddard 2009). **G** serait considérée comme la matrice des parentés « réalisées », tandis que **A** serait celle des parentés « attendues ». Comme l'ont montré Habier et al(2007), quelle que soit la méthode utilisée pour estimer les effets des SNP, celle-ci exploite à la fois le gain de précision sur les liens de parenté entre les individus apporté par les marqueurs et l'information sur le (Déséquilibre de Liaison) om-o ;DL entre marqueurs et QTL. Si 1 000 à 2 000 marqueurs sont suffisants pour préciser les liens de parenté, une densité en marqueurs plus importante permet en plus de capturer le DL.

Partant d'une population de référence, au cours des générations de sélection, le gain de précision sur la parenté apporté par les marqueurs va rapidement décroître, alors que l'effet du DL va se maintenir plus long temps, d'autant plus que la densité sera grande, conférant une supériorité à la sélection génomique par rapport à la sélection sur indice BLUP traditionnelle. Enfin, une approche « single step » a également été proposée par Aguilar et al(2010). Elle permet d'envisager une analyse où sont combinées de façon optimale les informations provenant de tous les individus,

Mise en œuvre chez les bovins laitiers

Le contexte des races bovines laitières réunit un maximum d'éléments jouant potentiellement en faveur de cette innovation. C'est ainsi que, grâce à un partenariat entre l'INRA, LABOGENA et la fédération française des coopératives d'insémination (UNCEIA), il a été possible dès 2009 de mettre en œuvre sur le terrain la sélection génomique pour les trois principales races bovines laitières élevées en France, à savoir la Prim'Holstein (bénéficiant par ailleurs d'un partenariat européen), la Montbéliarde et la Normande (Guillaume et al., 2011). En 2016, la sélection génomique est appliquée dans 12 races bovines, laitières ou allaitantes.

Perspectives d'application dans les autres espèces et filières

L'intérêt d'une mise en œuvre de la sélection génomique dans d'autres espèces ou contextes dépend de l'importance de ses avantages techniques (notamment la réduction des intervalles de génération), de la nature des caractères sélectionnés (cas des caractères exprimés dans un seul sexe, mesurables tardivement dans la vie de l'animal, difficiles à mesurer, ...), et surtout de paramètres économiques, en particulier du coût des génotypages comparé à celui des contrôles de performances actuellement en place, et de la possibilité pratique d'investir dans une population de référence.