

Prise en compte des gènes d'intérêt dans les objectifs de sélection en bovins laitiers

HOZE C. (1,2), FRITZ S. (1,2), BAUR A. (1,2), GROHS C. (2), DANCHIN-BURGE C. (3), BOICHARD D. (2)

(1) Alice, 149 rue de Bercy, 75595 Paris, France

(2) GABI, INRA, AgroParisTech, Université Paris-Saclay, 78350 Jouy-en-Josas, France

(3) Idele, 149 rue de Bercy, 75595 Paris, France

RESUME

Le développement des techniques de séquençage et de génotypage haut débit ont facilité la découverte de gènes d'intérêt et d'anomalies génétiques. Aujourd'hui ces informations sont gérées de façon indépendante des objectifs de sélection, ce qui n'est pas optimal. Nous proposons ici une stratégie pour intégrer directement les gènes d'intérêts dans ces objectifs. Cette méthode suppose de calculer les valeurs génétiques aux gènes d'intérêt en se basant sur trois informations : le poids économique du gène d'intérêt, sa fréquence dans la population et le génotype des individus. Le poids économique reflète le coût induit par le gène. Dans le cas des anomalies létales, il dépend essentiellement de l'âge de la mort de l'animal. La fréquence et le statut des animaux sont disponibles en routine grâce aux données de génotypages de la sélection génomique. Les valeurs génétiques obtenues pour chacun des gènes d'intérêts sont ensuite additionnées entre elles et aux autres composantes de l'ISU (Index Synthèse Unique) dans une nouvelle synthèse appelée ISUg. La pression de sélection sur les gènes d'intérêt est d'autant plus forte que leur poids économique et leur fréquence dans la population sont élevés. Cette approche a été simulée en races Montbéliarde et Holstein. En race Montbéliarde, on prend en compte deux anomalies génétiques létales à l'état embryonnaire (MH1, MH2) ainsi que la mitochondronopathie (MTCP) entraînant la mort de l'animal entre 3 et 6 mois. Les fréquences dans la population sont respectivement de 6,6%, 5,1% et 8.2%. Le poids économique associé à la perte d'un embryon a été supposé de -70€ et celui de la perte d'un veau de -400€. Ces valeurs induisent une pénalisation de -0.8 points d'ISU pour les porteurs MH1, -0.64 pour MH2 et -5.48 pour MTCP. Les animaux non porteurs reçoivent quant à eux un léger avantage. En race Holstein, l'étude intègre 11 gènes d'intérêt : 8 anomalies induisant de la mortalité embryonnaire, 1 anomalie entraînant la mortalité à la naissance, 1 anomalie liée à la mortalité tardive (CDH) ainsi que le gène sans cornes. Le poids économique du gène sans corne a été supposé de +40€. Les fréquences dans la population sont toutes inférieures à 3%. Hormis pour CDH (-2,2 points d'ISU pour les animaux porteurs), la pénalisation des animaux porteurs d'une anomalie est comprise entre -0.47 à -0.11 point d'ISU, un avantage de +7.7 points pour les hétérozygotes au gène sans corne. En race Montbéliarde, la corrélation entre ISUg et ISU est de 0.983 pour les mâles nés en 2016 et de 0,989 en race Holstein. Dans les deux races, on observe un niveau génétique équivalent entre taureaux du top ISUg et du top ISU. Par ailleurs, les fréquences des anomalies génétiques sont plus faibles dans le top ISUg. Cet index permet donc à progrès génétique équivalent, une meilleure gestion des fréquences des gènes d'intérêt dans la population. Son utilisation pour le choix des reproducteurs est donc possible tout en étant complémentaire d'une gestion des gènes d'intérêts au niveau des accouplements, afin d'éviter la procréation d'atteints.

Accounting for genetic conditions in breeding objectives in dairy cattle

HOZE C. (1,2), FRITZ S. (1,2), BAUR A. (1,2), GROHS C. (2), DANCHIN-BURGE C. (3), BOICHARD D. (2)

(1) Alice, 149 rue de Bercy, 75595 Paris, France

SUMMARY

Genomic selection and availability of whole genome sequence have dramatically sped up the identification of genetic defects and genes of interest. Those characteristics are included as independent information in breeding programs, which leads to a sub-optimal cut-off selection. Here, we propose a method to include them directly in breeding objectives through the computation of genetic values for each genotype. Genetic values are based on economic values of the conditions, their frequency and the genotypes of candidates. Frequency and genotypes are available either directly by genotyping on customized chip or indirectly using haplotype analysis. The economic value is a function of benefit/loss induced for breeders. Selection pressure is high when both economic value and frequency in the population is high. Genetic values were included in the net merit index (ISU) to create a new synthesis called ISUg. Two studies are presented here: one in Montbeliarde breed and the second one in Holstein. In Montbéliarde, we accounted for 2 embryonic lethal defects (MH1 and MH3) and one affecting animal after few months of life (MTCP). Their frequency were respectively 6.6%, 5.1% and 8.2% in the population. Cost of embryonic loss was assumed to be 70€ and 400€ for the loss of a calf. It led to a penalization of heterozygous of 0.8 point of net merit index for MH1, 0.64 for MH2 and 5.48 for MTCP and a correlation of 0.983 between ISU and ISUg. In Holstein, we considered 11 genetic conditions, 9 embryonic lethal defects, 2 causing death after birth (CDH and Brachyspina) and polledness. Except for polledness, frequencies were low (<3%) in the population leading to low penalization of carrier and high correlation between ISU and ISUg (0,989). In both cases, selecting animals on ISUg allowed a better management of gene conditions without deteriorating genetic progress on traits of interest. Therefore, use of ISUg in breeding programs is possible and recommended.

INTRODUCTION

Le développement de la sélection génomique et l'avancée des méthodes de séquençage haut débit ont accéléré l'identification des mutations causales de gènes d'intérêt, qu'il s'agisse d'anomalies génétiques ou de caractéristiques d'intérêt agronomique. Un nombre toujours croissant d'informations à prendre en compte s'ajoutent donc aux valeurs génétiques sur les caractères d'intérêt pour le choix des reproducteurs.

Initialement, lorsque la découverte d'anomalies génétiques restait sporadique, une éradication par la voie mâle était appliquée. Indépendamment des niveaux génétiques sur l'ISU, on ne sélectionnait pas de nouveaux mâles porteurs d'une anomalie génétique, ce qui revenait à procéder à une sélection par seuil.

Avec un nombre grandissant d'anomalies génétiques, cette stratégie n'est plus envisageable car elle reviendrait à réduire fortement la base de sélection et à créer de nouveaux goulets d'étranglement de la variabilité génétique. Il devient donc nécessaire de raisonner la prise en compte des gènes d'intérêts dans les objectifs de sélection en fonction de leur impact dans les élevages afin d'optimiser les schémas de sélection, en parallèle des accouplements (Brochard et al, 2018).

1. MATERIEL ET METHODES

1.1. PRINCIPE GENERAL

La prise en compte des gènes d'intérêt dans les objectifs de sélection nécessite de connaître le statut à la mutation pour l'ensemble des animaux. Cette condition qui a longtemps été une contrainte est aujourd'hui peu limitante grâce à la démocratisation du génotypage. Il est aujourd'hui possible grâce aux « puces à SNP » de disposer de l'information pour plusieurs milliers de marqueurs Single Nucleotide Polymorphism à partir d'un échantillon. On peut alors connaître le statut à un gène d'intérêt, soit directement si celui-ci est sur la puce, ou bien indirectement via un test dit sur haplotype. Ce test est une prédiction de l'allèle au gène d'intérêt à partir d'une combinaison des allèles de marqueurs proches qui lui est associée (Duchesne et al. 2016). Il devient alors possible à partir d'un génotypage de connaître le statut d'un animal aux gènes d'intérêt.

Une fois le statut des animaux connus, il faut pouvoir estimer la valeur génétique associée à chacun des gènes d'intérêt. Cette valeur est fonction du déterminisme génétique du gène (dominant, récessif, co-dominant), de la fréquence du génotype dans la population ainsi que de la valeur économique du génotype (Boichard et al., 2016).

Dans le cas le plus fréquent, celui des anomalies génétiques récessives, le poids économique correspond au coût (c) associé à un animal atteint. Si l'on considère un locus A dont l'allèle A2 de fréquence f est associé à l'anomalie, on en déduit les valeurs génétiques des 3 génotypes A1A1 (non porteur), A1A2 (porteur) et A2A2 (atteint) comme:

$$\begin{aligned}g(A1A1) &= 2 f^2 c \\g(A1A2) &= -f(1-2f)c \\g(A2A2) &= -2f(1-f)c\end{aligned}$$

L'animal non porteur a une valeur génétique positive correspondant à l'intérêt supplémentaire de sélectionner un animal ne portant pas la mutation. A l'inverse, les hétérozygotes et les homozygotes ont une valeur génétique négative, correspondant au risque de procréer des atteints. Ce risque est d'autant plus important que la fréquence de l'anomalie est élevée et que le coût d'un animal atteint est fort.

Ce même principe peut s'appliquer aux gènes d'intérêt ayant un effet favorable, ce qui est le cas de mutations sans corne dont les allèles sans corne sont dominants. En dérivant les formules de Falconer et McKay (1996), on obtient des formules équivalentes à celles des anomalies récessives en considérant l'allèle cornu comme l'allèle défavorable.

Les valeurs génétiques obtenues sont directement exprimées en euros. Elles sont ensuite transformées en équivalent ISU en utilisant l'estimation de la valeur du point d'ISU réalisé dans le cadre du projet CASDAR OSIRIS (1 point ISU = 5€, Pinard et al., 2013). On définit ainsi une synthèse ISUG correspondant à la somme de l'ISU, issus des pondérations économiques, (α) et valeurs génétiques aux caractères d'intérêt (g) et d'une sous-synthèse correspondant aux sommes des valeurs génétiques (v) estimées pour les gènes d'intérêts.

$$ISUG = \sum_{car} \hat{\alpha}_i g_i + \sum_{gènes} \hat{v}_j$$

1.2. POIDS ECONOMIQUE DES GENES D'INTERET

Dans le cas des anomalies génétiques, le coût associé à l'animal atteint est fonction de l'âge auquel l'anomalie entraîne la mort (ou la réforme de l'animal). Cole et al. (2015) ont estimé entre 40 \$ et 150 \$ le coût associé à chacune de 10 anomalies en race Holstein. En se basant sur leurs travaux, on affecte une valeur de 130 € à *Brachyspina* entraînant une mortalité à la naissance. Segelke et al. (2016) estiment un coût de 97€ associé aux anomalies appelées HH1 et HH2 et un coût de 70€ pour HH3, HH4 et HH5. La différence entre ces deux valeurs provient d'une mortalité embryonnaire plus tardive pour HH1/HH2. L'anomalie mitochondriopathie (MTCP) en race Montbéliarde entraîne la mort d'un animal entre 3 et 6 mois d'âge en moyenne, ce qui représente une perte de revenu d'environ 219 € (N. Malaval, communication personnelle), à laquelle s'ajoutent des frais annexes, en particulier vétérinaires. On estime ainsi à 400 € le coût d'un animal atteint. Cette valeur a également été retenue pour l'anomalie CDH (Déficit en cholestérol) en race Holstein.

De la même façon, on considère que le coût du gène cornu correspond uniquement au coût d'écornage, estimé entre 7 € et 25 € (Thomson, 2017 ; Segelke 2016) selon la méthode utilisée. Cependant ces valeurs sont sous-estimées car elles ne prennent pas en compte des valeurs difficilement mesurables : le gain de temps pour l'éleveur lié à l'absence d'écornage et la demande sociétale liée au bien-être animal. Afin de les prendre en compte, on a fixé ici à 40 € l'avantage lié au génotype sans corne.

1.3. POPULATIONS ETUDIEES

La faisabilité de l'intégration des gènes d'intérêt dans les objectifs de sélection a été étudiée en races Montbéliarde et Holstein. On s'intéresse ici aux candidats mâles nés en 2016 en utilisant les informations de l'évaluation d'Avril 2018.

En race Montbéliarde, la cohorte se compose de 2 990 animaux dont 115 ont été mis en marché. Trois anomalies génétiques ont été prises en compte: deux entraînant de la mortalité embryonnaire, MH1 et MH2, et une troisième entraînant une mortalité des veaux atteints, MTCP (respectivement MH1, MH2 et MH5 dans Fritz et al. 2013).

En race Holstein, on s'intéresse à une cohorte de 5 574 animaux dont 456 ont été mis en marché. Neuf anomalies génétiques ont été prises en compte : 7 entraînant de la mortalité embryonnaire (HH1, HH2, HH3, HH4, HH5, HH6, HH7), *Brachyspina* (BY) la mortalité à la naissance et CDH (Cholestérol Deficiency Haplotype) une mortalité des veaux (Fritz et al., 2013 ; Fritz et al., 2018 ; Kipp et al. 2016). L'information lié à la présence ou l'absence de corne (notée Horn) est également intégrée.

2. RESULTATS

2.1. EN RACE MONTBELIARDE

2.1.1. Valeurs génétiques estimées

Le tableau 1 présente, à partir des fréquences et des coûts estimés, les valeurs génétiques (en équivalents points d'ISU) associées à chacun des génotypes.

Les valeurs génétiques observées pour MH1 et MH2 sont relativement faibles, illustrant le faible impact de ces 2 anomalies. A l'inverse, les valeurs génétiques associées à l'anomalie MTCP sont élevées en raison d'une fréquence élevée et de pertes économiques plus importantes pour les éleveurs à la naissance d'un animal atteint. Ainsi dans un palmarès, un taureau porteur de l'anomalie MTCP (génotype A1A2) est pénalisé d'environ 5,5 points d'ISU alors qu'un taureau non porteur (A1A1) bénéficie d'un bonus d'1,1 point.

Gènes	Fréquence	Coût	A1A1	A1A2	A2A2
MH1	6,6 %	70	0,12	-0,80	-1,72
MH2	5,1 %	70	0,07	-0,64	-1,35
MTCP	8,2%	400	1,08	-5,48	-12,04

Tableau 1 Fréquence de A2, coût et valeurs génétiques estimées pour les non-porteurs (A1A1), les porteurs (A1A2) et les atteints(A2A2) en race Montbéliarde

Si l'on applique ces valeurs pour calculer l'ISUg des animaux nés en 2016, on observe une corrélation entre ISUg et l'ISU de 0.983. Les variations maximales observées concernent les animaux atteints de MTCP (-12 points). Les animaux indemnes des 3 anomalies étudiées gagnent quant à eux un peu plus d'un point d'ISU.

2.1.2. Conséquences en sélection

Afin d'étudier l'intérêt de l'ISUg, les réponses à la sélection de trois sous-populations ont été comparées. La première population correspond aux 115 animaux réellement mis en marché, la seconde aux 115 animaux avec ISU le plus élevé (TopISU), la troisième aux 115 animaux avec l'ISUg le plus élevé (TopISUg).

Les fréquences des gènes et les niveaux génétiques moyens et minimums des 115 animaux sélectionnés sont présentés dans le Tableau 2.

	Mis En Marché	Top ISU	Top ISUg
MH1	9,1%	8,3%	7,0%
MH2	3,5%	2,6%	2,2%
MTCP	8,3%	8,3%	2,2%
ISU moyen	144	149,3	149
ISUg moyen	144,27	149,3	149,8
ISU minimum	90	145	144
ISUg minimum	91,27	138,2	145,3

Tableau 2 Fréquence (f) et niveau génétique des animaux sélectionnés selon le scénario.

On constate qu'une sélection sur l'ISUg plutôt que l'ISU permet une diminution générale des fréquences des anomalies avec une baisse plus marquée pour MTCP (8,3% dans le top ISU contre 2,2% dans le top ISUg) sans conséquences sur le niveau d'ISU. On note par ailleurs que les animaux du scénario TopISUg sont pour 80 % d'entre eux exempts d'anomalies connues, tandis que ce pourcentage

n'est que de 69 % pour TopISU et de 65% pour les animaux réellement mis en marché.

2.1. EN RACE HOLSTEIN

2.1.1. Valeurs génétiques estimées

Les gènes, fréquences et valeurs génétiques estimées des gènes pris en compte dans l'étude réalisée en race Holstein sont présentés dans le tableau 3. On constate des fréquences relativement faibles des anomalies génétiques qui se traduisent par des valeurs génétiques faiblement négative (entre -0,11 et -0,47 points d'ISU) pour les animaux porteurs excepté pour le cas de CDH (-2,2 points). La valeur associée aux animaux homozygotes cornus est légèrement négative tandis qu'on favorise assez fortement les hétérozygotes et les homozygotes sans cornes.

Gènes	Fréquence	Coût	A1A1	A1A2	A2A2
HH1	1,3%	97	0,01	-0,24	-0,48
HH2	0,8%	97	0,00	-0,14	-0,29
HH3	2,8%	70	0,02	-0,37	-0,77
HH4	2,9%	70	0,02	-0,39	-0,80
HH5	2,0%	70	0,01	-0,26	-0,54
HH6	1,2%	70	0,00	-0,17	-0,34
HH7	0,8%	70	0,00	-0,11	-0,21
BY	1,9%	130	0,02	-0,47	-0,97
CDH	2,9%	400	0,14	-2,20	-4,54
Horn	98,6%	40	15,56	7,67	-0,22

Tableau 3 Fréquence de A2, coût et valeurs génétiques estimées pour les non-porteurs (NN), hétérozygote (NP), homozygote (PP) en race Holstein

La corrélation entre ISU et ISUg est de 0,989. Les différences entre ISUg et ISU sont comprises entre -15,8 et +3,5 points.

2.1.2. Conséquences en sélection

On compare ici, les 456 animaux mis en marché, avec les 456 animaux dont l'ISU ou l'ISUg est le plus élevé. Les résultats sont présentés dans le tableau 4.

	Mis En Marché	Top ISU	Top ISUg
HH1	1,43%	2,19%	1,86%
HH2	0,88%	0,44%	0,44%
HH3	1,64%	1,86%	1,86%
HH4	0,88%	0,55%	0,44%
HH5	2,30%	3,62%	3,62%
HH6	0,00%	0,44%	0,33%
HH7	0,11%	0,22%	0,22%
BY	0,11%	0,11%	0,11%
CDH	0,55%	1,75%	1,10%
Horn	95,18%	98,79%	95,50%
ISU moyen	183,9	195,4	195
ISUg moyen	184,6	195,5	195,7
ISU minimum	127	188	175
ISUg minimum	126,9	186,7	188

On remarque qu'hormis pour HH4 et HH2, la fréquence des anomalies est plus faible chez les animaux mis en marché que dans le top ISUg. On retrouve cette tendance sur le pourcentage de taureaux exempts d'anomalies connues : 89% chez les animaux mis en marché, 86% pour les animaux du scénario Top ISU et 88% pour les animaux du scénario Top ISUg. La proportion de taureaux sans cornes (hétérozygotes compris) mis en marché est également plus forte chez les animaux mis en marché que dans les deux autres scénarios.

Le niveau génétique des animaux du scénario Top ISUg est très proche du niveau génétique du scénario Top ISU. La valeur minimale d'ISU d'un animal sélectionné est cependant plus faible (175) dans le scénario Top ISUg que dans le scénario Top ISU (188). Là encore, le niveau génétique des animaux mis en marché est légèrement plus faible que celui des animaux des deux scénarios.

3. DISCUSSION

3.1. UN COMPROMIS ENTRE GESTION DES GENES D'INTERET ET PROGRES GENETIQUE

Les études réalisées ici en race Montbéliarde et Holstein, démontrent qu'une approche simple permettant d'intégrer les gènes d'intérêt dans un index de synthèse est possible.

En race Montbéliarde, pour un niveau génétique semblable entre Top ISU et Top ISUg, on observe une diminution des fréquences des anomalies génétiques, en particulier pour MTCP dont le coût et la fréquence nécessitent un effort important de contre-sélection. Pour les deux autres anomalies, les valeurs génétiques étant plus faibles, la diminution de fréquence est plus modérée. Ce constat est particulièrement flagrant lorsque l'on compare ses fréquences à celles calculées sur les animaux mis en marché.

On retrouve un scénario identique en race Holstein, où seuls CDH et le gène sans corne ont des valeurs génétiques significatives. La prévalence des anomalies est donc relativement similaire entre le scénario Top ISU et Top ISUg. Là encore, il est intéressant de noter la différence de fréquence entre les animaux du Top ISU (et dans une moindre mesure du Top ISUg) avec les animaux mis en marché. Elle reflète un effort de sélection important au niveau de la race pour limiter la diffusion des anomalies. De la même façon, la proportion d'animaux sans cornes est plus élevée chez les animaux mis en marché que chez les animaux du Top ISUg. Ces efforts pourraient être pris en compte en augmentant les valeurs économiques des gènes d'intérêt afin d'être plus en adéquation avec les choix actuels de sélection. D'une façon générale, le choix des pondérations économiques et ses conséquences en sélection seront essentielles pour favoriser l'acceptabilité de la méthode proposée ici.

3.2. UNE NECESSAIRE GESTION DES ACCOUPLEMENTS

Contrairement à une stratégie d'éradication, l'index proposé autorise la mise en marché d'animaux porteurs d'anomalies génétiques. Il est donc d'autant plus nécessaire de veiller au plans d'accouplements afin d'éviter les accouplements à risques.

Cette gestion nécessite de pouvoir disposer du statut aux gènes d'intérêt des taureaux mais également des femelles des troupeaux. La démocratisation et la diminution des coûts liés aux génotypages ont permis une forte augmentation de la proportion de femelles génotypées (15 % en 2016, Boichard et al. 2016). Cependant, un outil de prédiction basé sur les génotypes des ascendants tel que proposé par Brochard et al. (2018) est nécessaire pour prédire les statuts des femelles et par déduction la probabilité d'obtenir un descendant atteint pour une anomalie donnée.

CONCLUSION

La création de l'observatoire national des anomalies bovines (ONAB) et les stratégies d'anticipation d'émergence des anomalies génétiques ont fortement accéléré la mise en place de diagnostics suite à la découverte d'une anomalie génétique. En parallèle, un nombre croissant de gènes d'intérêt agronomiques ont été identifiés grâce à l'analyse des données de génome complet. La méthode proposée ici vise à optimiser la gestion de ces gènes d'intérêt en attribuant, à chaque génotype, une valeur génétique propre. On sélectionne ainsi conjointement les gènes d'intérêt et les autres caractères ce qui évite une sélection par seuil. Les deux exemples présentés montrent qu'il est possible de diminuer la fréquence des anomalies génétiques et d'augmenter celles des gènes d'intérêt agronomique tout en limitant les conséquences sur le progrès génétique. Cette conclusion est à nuancer en fonction de l'effort de sélection à consentir sur chacun des gènes d'intérêt. Cet effort est modulable selon la valeur économique attribué au génotype favorable et devra être discuté au sein de chaque filière avant un éventuel déploiement sur le terrain.

Cette étude a été réalisée dans le cadre de l'action innovante CLAMOR financée par France Génétique Elevage. Les travaux ont été réalisés au sein de l'UMT eBIS.

Boichard D. et al., 2016. INRA Prod. Anim., 29,351-358
Brochard M. et al., 2018. Renc Rech Rum.
Duchesne A. et al., 2016. INRA Prod. Anim., 29,319-328
Falconer et McKay, 1996, Ronal Press Co (Ed)
Pinard D. et al., 2013. Renc. Rech. Rumin., 20, 137-140
Cole J.B. et al., 2015, Genet. Select. Evol. 47,94
Segelke D. et al., 2016, J. Dairy. Sci. 99, 458-467
Fritz S. et al., 2013, PLoS ONE 8(6): e65550
Fritz S. et al., 2018, J Dairy Sci, 101, 6220-6231
Kipp S. et al. 2016, J. Dairy. Sci. 99, 8915-8931