

Prise en compte des anomalies génétiques en sélection : le cas des bovins

D. BOICHARD¹, C. GROHS¹, P. MICHOT^{1,2}, C. DANCHIN-BURGE³, A. CAPITAN^{1,2},
L. GENESTOUT⁴, S. BARBIER⁵, S. FRITZ^{1,2}

¹ GABI, INRA, AgroParisTech, Université Paris-Saclay, 78350, Jouy-en-Josas, France

² Allice, Maison Nationale des Eleveurs, 75595, Paris, France

³ Institut de l'Élevage, Maison Nationale des Eleveurs, 75595, Paris, France

⁴ Labogena, 78350, Jouy-en-Josas, France

⁵ Valogene, 75595, Paris, France

Courriel : didier.boichard@inra.fr

Les méthodes actuelles permettent de mettre en évidence un nombre croissant d'anomalies génétiques dans les populations d'élevage. Cet article présente différentes approches permettant de les prendre en compte de façon pertinente dans les programmes de sélection.

Les méthodes génétiques et génomiques actuelles (Nicholas et Hobbs 2014, Duchesne *et al* 2016, Fritz *et al* 2016) permettent de mettre en évidence un nombre croissant d'anomalies génétiques dans les populations d'élevage. Elles fournissent également les outils, en particulier les tests génétiques permettant de connaître le statut des reproducteurs, afin de raisonner au mieux la sélection contre ces anomalies. Dans le passé, l'émergence d'une anomalie se traduisait généralement par une politique d'éradication souvent sévère, dont le raisonnement s'est rarement intégré dans l'objectif de sélection global. Cette approche est raisonnable lorsque les anomalies sont peu nombreuses, découvertes de façon séquentielle dans le temps et de fréquence faible. Cette situation va devenir de plus en plus rare et les gestionnaires des populations qui auront à prendre en compte de nombreuses anomalies simultanément devront impérativement adapter leur politique de sélection à ce changement.

Pour raisonner la prise en compte des anomalies dans les programmes de sélection, il faut d'abord en estimer l'importance économique relative par rapport aux autres caractères pour objectiver l'effort à consentir. Des procédures de sélection adaptées doivent ensuite être mises en place, en incluant les anomalies dans l'objectif de sélection, et raisonnées par reproducteur, voire par accouplement, avec des méthodes qui, pour certaines, sont encore peu utilisées et qui nécessiteront pour les gestionnaires de populations de revisiter leurs pratiques. Un prérequis est également la connaissance du statut des animaux vis-à-vis de ces anomalies, ce qui induit un

effort de génotypage important. Cet article fait le point sur ces différentes idées.

1 / Poids économique des anomalies

Dans la pratique des 20 dernières années, les anomalies génétiques ont été gérées indépendamment des objectifs de sélection qui n'intégraient le plus souvent que les caractères pour lesquels on estime en routine les valeurs génétiques des animaux (autrement dit, les caractères qui font l'objet d'un calcul « d'index »). Ceci revient à réaliser une sélection par seuil, connue pour ne pas être optimale, surtout si le nombre d'anomalies est élevé. Pour raisonner l'effort à consentir pour contrôler, voire éradiquer une anomalie, il convient d'intégrer les anomalies dans l'objectif de sélection, avec une importance fonction de leur poids économique.

La sélection n'est jamais unidirectionnelle mais intègre un nombre croissant de caractères, que ce soit en races laitières ou allaitantes. On définit généralement un objectif de sélection sous la forme d'une combinaison linéaire de caractères (Nielsen *et al* 2014). Les pondérations de chaque caractère, lorsqu'elles sont exprimées pour un écart-type génétique, reflètent l'importance relative des caractères entre eux dans l'objectif. En première approche, les pondérations optimales sont les poids économiques de chaque caractère, que l'on estime comme la variation de revenu associée au changement d'une unité du caractère dans un système de production donné, tous les autres paramètres étant fixés (Phocas *et*

al 2013). Pour les caractères non marchands pour lesquels il est souvent difficile d'estimer une valeur économique, on raisonne souvent dans le sens inverse : le progrès souhaité détermine la pondération à utiliser et donc le poids économique à attribuer.

Pour mesurer le coût C , exprimé par produit né, imputable à une anomalie à l'échelle de la population, considérons une anomalie due à une mutation autosomique se transmettant de façon « mendélienne ». Le locus a deux allèles et permet de définir trois génotypes : homozygote sauvage, hétérozygote et homozygote muté. L'effet de la mutation peut être dominant, récessif, ou codominant (additif) et dans chacune de ces situations, on peut associer une valeur économique (ou un coût, une perte de valeur économique) à chaque génotype. C'est alors la somme, pour les trois génotypes possibles, du produit de la fréquence p_i du génotype i par le coût c_i dû à l'anomalie attribuable à ce génotype :

$$C = \sum_{i=1}^3 p_i c_i$$

Pour une anomalie récessive (situation la plus fréquente à gérer dans les populations), seuls les homozygotes mutés sont atteints et le coût est le produit de la fréquence des homozygotes (f^2 , f étant la fréquence de l'allèle responsable de l'anomalie dans la population) par le coût c d'un animal atteint :

$$C = f^2 c$$

Les deux facteurs déterminant l'importance économique d'une anomalie sont donc le coût par animal atteint c et la fréquence allélique f .

Lorsque la fréquence f est faible, la proportion d'animaux atteints f^2 l'est également et le coût économique de l'anomalie est réduit. Par exemple, si une anomalie induit la mortalité à la naissance et a une fréquence allélique de 1%, un veau sur 10 000 sera perdu, soit un coût par veau né à l'échelle de la population de 0,0001 fois la valeur d'un veau, une valeur bien inférieure à la plupart des caractères sélectionnés. On en déduit que globalement la prise en compte d'une anomalie rare ne devrait pas modifier sensiblement l'objectif de sélection. En revanche, lorsque l'anomalie est fréquente, le poids devient rapidement important. Ainsi, si la fréquence est de 10%, 1% des veaux seront perdus uniquement à cause de cette anomalie et il devient très important et urgent d'en réduire la fréquence.

Le coût c par animal atteint peut varier considérablement en fonction de la nature de l'anomalie, de sa pénétrance (c'est-à-dire la fraction d'animaux atteints parmi les homozygotes mutés et éventuellement les hétérozygotes), de l'âge auquel les symptômes apparaissent, de sa gravité et de l'impact sur la valeur du produit. Le coût peut aussi être accru si la naissance du produit atteint a affecté la mère (naissance difficile, césarienne). Il doit être estimé au cas par cas et cette estimation est essentielle pour raisonner la politique d'élimination.

Dans le cas d'anomalies induisant une mortalité embryonnaire, Segelke *et al* (2016) proposent une estimation du coût économique en prenant en compte l'accroissement de l'intervalle entre vêlages (dépendant du stade de gestation au moment de la mort de l'embryon ou du fœtus) et le coût d'insémination supplémentaire. Ils chiffrent ainsi le coût de l'embryon perdu à 97€ et 70 € respectivement pour les anomalies létales HH1 et HH3 en race Holstein, la différence provenant d'une mortalité plus tardive avec HH1. Cole (2015) présente des estimations de coût associé à 10 anomalies en race Holstein américaine (tableau 1), ainsi que les fréquences alléliques correspondantes.

Ces valeurs économiques sont les pertes directes dues à la transmission de l'anomalie chez les produits. Bien entendu, d'autres coûts indirects, qui peuvent être importants, sont susceptibles de se rajouter :

i) tout d'abord, un reproducteur potentiel perd de la valeur s'il est porteur hétérozygote. Cette perte est surtout importante lors de la période transitoire, lorsque l'anomalie est identifiée et que le statut des reproducteurs est établi. Il est même fréquent que l'animal ne puisse plus être reproducteur, par absence

de demande de la part des éleveurs utilisateurs ou par décision de l'association de race. À l'échelle de la population, le coût correspondant est assez faible et souvent de courte durée, mais pour le propriétaire de ce reproducteur, que ce soit un éleveur ou une entreprise de sélection, la perte peut être importante si des investissements lourds ont été réalisés pour la procréation et l'évaluation de cet animal ;

ii) un autre coût indirect peut être lié à la dégradation de l'image au sein de la race, de la filière ou de la société, variable en fonction de la nature de l'anomalie. En cas de rejet absolu, il convient d'éviter toute naissance de produit atteint et cette volonté d'élimination accroît le coût de l'anomalie.

Enfin, pour être exhaustif, il ne faut pas oublier que les mesures de sélection contre l'anomalie entraînent un surcoût d'au moins deux ordres. D'une part le coût de génotypage des candidats pour connaître le statut des reproducteurs potentiels, et nous reviendrons sur ce point dans la partie suivante, et, d'autre part, la perte de progrès génétique sur le reste de l'objectif de sélection, qui est fonction de la pression de sélection réalisée contre l'anomalie, ou bien le coût de sélection supplémentaire pour conserver le même progrès génétique, comme expliqué plus loin. Toutefois, ces coûts internes ne sont pas liés aux produits du système et n'entrent donc pas en compte dans la mesure de l'importance économique de l'anomalie.

En conclusion, les anomalies ont généralement un coût économique faible à l'échelle de la population lorsque la fréquence de l'allèle muté reste basse. Mais dans les cas où la fréquence est élevée, le coût augmente rapidement. Enfin, comme indiqué précédemment, ce qui est vrai à l'échelle de la population peut ne pas l'être au niveau d'un individu

atteint si le coût unitaire est élevé. Il en est de même à l'échelle d'un éleveur sélectionneur ou d'une entreprise qui peuvent subir une dépréciation de la valeur des reproducteurs porteurs, indépendamment de leurs qualités intrinsèques, en particulier dans la période de transition quand on découvre l'anomalie.

2 / Expression de la valeur génétique d'un reproducteur

En sélection, on s'intéresse aux valeurs génétiques individuelles, qu'il est donc nécessaire de calculer. Rappelons que la valeur génétique d'un reproducteur est définie comme la valeur des gènes qu'il porte, soit deux fois le niveau moyen des descendants, exprimé en comparaison à la population. Considérons un locus autosomique avec deux allèles A1 (favorable) et A2 (défavorable), de fréquences respectives $p = 1 - f$ et $q = f$. Les animaux de la population se répartissent en trois génotypes A1A1, A1A2 et A2A2 dont les valeurs phénotypiques sont fixées arbitrairement à a , d et $-a$, respectivement. Dans le cas d'une anomalie récessive, $a = d = c/2$. Sous ces hypothèses et à partir des concepts de génétique quantitative (Falconer et McKay 1996), les valeurs génétiques des trois génotypes s'expriment comme suit :

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

L'encadré 1 présente la dérivation de ces résultats et un exemple numérique. À noter que cette valeur génétique est directement exprimée en valeur monétaire.

Ces expressions sont définies de sorte que la moyenne de population soit nulle. Elles peuvent être interprétées simplement comme suit : si les valeurs sont exprimées par rapport à l'homozygote

Tableau 1. Estimation des fréquences alléliques et du coût par cas pour 10 anomalies présentes dans la population Holstein américaine (d'après Cole 2015).

Anomalie	Fréquence (f, en %)	Coût (c, en \$)
Brachyspina	2,76	150
HH1	1,92	40
HH2	1,66	40
HH3	2,95	40
HH4	0,37	40
HH5	2,22	40
BLAD	0,25	150
CVM	1,37	70
DUMPS	0,01	40
Mulefoot	0,07	150

normal A1A1 supposé de valeur nulle, l'hétérozygote A1A2 a la valeur :

$$-f.(1-2f).c - 2.f^2.c = -f.c$$

et l'homozygote muté A2A2 (en supposant qu'il soit vivant et en capacité de reproduire) a la valeur

$$-2.f.(1-f).c - 2.f^2.c = -2.f.c.$$

On retrouve ces valeurs avec le raisonnement suivant. Un candidat reproducteur porteur hétérozygote, transmet l'anomalie à la moitié de ses produits. La fraction d'individus atteints dans sa descendance est donc de 0,5f (car l'autre parent, choisi au hasard, transmet l'anomalie avec la probabilité f). Le coût lié à l'utilisation de ce reproducteur est donc, en espérance, de $-0,5.f.c$. Sa valeur génétique additive est le double, soit $-f.c$ (un individu transmet à sa descendance la moitié de ses gènes, donc la moitié de sa valeur génétique additive). De même, un candidat reproducteur porteur homozygote transmet l'anomalie à tous ses produits. La fraction d'individus atteints dans sa descendance est de f, pour un coût de $-f.c$. Sa valeur génétique est le double, soit $-2.f.c$.

3 / Les tests de diagnostic

Pour la sélection d'un candidat reproducteur, l'information nécessaire concernant une anomalie est le génotype de l'animal, qui peut être homozygote non porteur, hétérozygote porteur, voire homozygote porteur. Quand le phénotype est exprimé (visible) chez le candidat, par exemple dans le cas d'une anomalie dominante, le statut « porteur » est établi immédiatement. Quand le phénotype est peu informatif comme dans le cas des anomalies récessives (ou des anomalies dominantes avec pénétrance incomplète), il est souvent difficile de déterminer si le candidat est non porteur (indemne) ou hétérozygote (porteur sain). Un individu issu d'un parent homozygote atteint est forcément porteur, mais ce cas n'est pas fréquent puisqu'en général les animaux homozygotes ne reproduisent pas. Pendant longtemps, la seule option pour tenter de déterminer le génotype des candidats a été le test sur descendance, utilisant le principe qu'un parent d'un produit atteint est nécessairement porteur. Mais cette information est tardive. De plus, sauf dispositif volontaire d'accouplements consanguins en nombre suffisant (par exemple, un dispositif d'une dizaine de produits nés d'accouplements père-fille engendre au moins un descendant homozygote atteint avec une probabilité de 95% si le père est hétérozygote), cette approche requiert un grand nombre de descendants car peu d'entre eux sont consan-

Encadré 1. Dérivation de la valeur génétique correspondant aux différents génotypes.

Considérons un locus autosomique avec deux allèles A1 et A2, de fréquences respectives $p = 1-f$ et $q = f$. Les animaux de la population se répartissent en trois génotypes A1A1, A1A2 et A2A2 dont les valeurs relatives sont fixées arbitrairement à a, d et $-a$, respectivement.

La valeur transmissible (ou effet moyen) de chaque allèle se calcule à partir des valeurs de chaque génotype (a, d et $-a$) et de leurs proportions dans la population. L'effet de chaque allèle dépend donc des fréquences alléliques. La valeur transmissible de l'allèle A1 est $\alpha_1 = q [a + d(q-p)]$ tandis que la valeur transmissible de l'allèle A2 est égale à $\alpha_2 = -p [a + d(q-p)]$.

L'effet de substitution de l'allèle A2 par A1 est égale à $\alpha = \alpha_1 - \alpha_2 = \alpha a + d(q-p)$.

La valeur génétique d'un génotype est égale à la somme des valeurs des allèles qui le composent. Les trois génotypes possibles ont donc les valeurs génétiques suivantes (Falconer et Mc Kay 1996) :

$$\begin{aligned} g(A1A1) &= 2\alpha_1 = 2q [a + d(q-p)] = 2q\alpha \\ g(A1A2) &= \alpha_1 + \alpha_2 = (q-p) [a + d(q-p)] = (q-p)\alpha \\ g(A2A2) &= 2\alpha_2 = -2p [a + d(q-p)] = -2p\alpha \end{aligned}$$

Pour les anomalies, le cas de dominance complète est le plus fréquent : en effet, les mutations responsables d'une proportion importante des anomalies sont récessives et seul un génotype, en l'occurrence A2A2, est défavorisé. Dans ce cas, on a $d = a$. En remplaçant q par f et p par $(1-f)$ dans les expressions précédentes, on obtient :

$$\begin{aligned} \alpha &= 2.f.a, \\ g(A1A1) &= 4.f^2.a \\ g(A1A2) &= -2.f.(1-2f).a \\ g(A2A2) &= -4.f.(1-f).a \end{aligned}$$

La différence de valeur entre les deux homozygotes étant égale à 2a, on peut écrire $a=c/2$ (où c représente le coût d'un animal atteint – voir paragraphe 1). Les 3 valeurs génétiques s'expriment donc comme suit :

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

À titre d'exemple, considérons une anomalie récessive, dont l'allèle délétère a une fréquence $f = 0,05$ et qui engendre une perte c de 200 € par produit homozygote. Dans ce cas, $a = d = 100$. Les valeurs génétiques, exprimées en €, sont de 1, -9 et -19 pour les génotypes A1A1, A1A2 et A2A2 respectivement. À noter que les fréquences des trois génotypes, sous l'hypothèse de Hardy-Weinberg, sont de 0,9025 ; 0,095 et 0,0025, et que la somme des effets pondérés par les fréquences génotypiques est nulle.

guins. En conséquence, mis à part les parents d'individus atteints et les grands reproducteurs historiques avec une descendance de taille suffisante, le statut de la plupart des reproducteurs ne peut pas être établi avec certitude lorsque la seule information disponible est de nature phénotypique.

Depuis les années 1990, les techniques de biologie moléculaire permettent de déterminer le génotype d'un individu donné à partir d'un échantillon d'ADN, connaissant la nature de la mutation. Les tests possibles sont très nombreux et quelques-uns sont décrits dans l'encadré 2.

Alors que les tests étaient initialement réalisés un par un, les techniques actuelles permettent de réaliser un grand nombre de tests simultanément pour un même individu. Ainsi les puces à « *Single Nucleotide Polymorphism* » (SNP), permettent, selon la technologie, de typer de quelques dizaines à plusieurs millions de variants simultanément. Ces évolutions ont un impact très important sur les coûts. Les tests unitaires sont réalisés sur demande du client et s'adressent classiquement à des séries d'animaux de taille limitée, de quelques dizaines à quelques milliers pour les plus utilisés. Leur coût varie de quelques euros à quelques dizaines d'euros par test unitaire. Un test incorporé dans une puce multi-objectifs peut être réalisé systématiquement pour tous les individus typés (potentiellement plusieurs dizaines de milliers d'animaux par an), quelle qu'en soit la raison (sélection génomique, contrôle de filiation, contrôle d'anomalies). Alors qu'un typage avec une puce à SNP coûte l'équivalent de quelques typages unitaires, il fournit un grand nombre d'informations supplémentaires

et le coût marginal d'un test est réduit. Avantage non négligeable, un typage avec une puce à SNP peut fournir l'information pour toutes les anomalies connues dans la race, donnant une image complète de la situation. Dans une population recourant largement à la sélection génomique, tous les reproducteurs sont typés et peuvent donc disposer de l'information sur les anomalies dont la gestion est alors grandement facilitée.

Les versions de chaque puce évoluent régulièrement (en moyenne annuellement chez les bovins pour celle qui est employée pour la sélection génomique) et les tests d'anomalie y sont ajoutés au fur et à mesure de leurs découvertes. Il serait naturellement trop coûteux de ré-analyser systématiquement avec la puce la plus récente l'ADN des animaux déjà analysés (ou « typés ») avec une puce plus ancienne. Cependant, si la puce ancienne utilisée est pangénomique (les marqueurs couvrent l'ensemble du génome) avec une densité de marqueurs suffisante, divers marqueurs communs à l'ancienne et à la nouvelle puce sont disponibles

dans la région de la mutation responsable de l'anomalie. Il est alors possible d'estimer le degré d'association entre l'allèle responsable de l'anomalie et les haplotypes de marqueurs de la région. Un haplotype est une association d'allèles de différents marqueurs présents sur un chromosome pour une région génomique particulière. Comme indiqué dans Duchesne *et al* (2016 ce numéro), une prédiction par haplotype permet de fournir un statut assez précis pour l'ensemble de la population typée, mais avec cependant un pourcentage d'erreur, l'association étant rarement absolue. Cette information est délicate à utiliser à des fins commerciales, du fait du risque d'erreur et donc de contentieux. Il est fortement conseillé de typer à nouveau les reproducteurs de haute valeur sur la mutation causale dès que celle-ci est identifiée. En revanche, l'approche par haplotypes est d'une grande utilité pour la gestion des programmes de sélection dans les phases de tri des candidats ou dans la gestion des accouplements. De façon équivalente, les procédures d'imputation utilisées pour estimer les marqueurs manquants permettent de prédire le génotype au locus de l'anomalie.

Encadré 2. Description du principe de quelques tests de polymorphismes génétiques.

Les biologistes moléculaires ont inventé un grand nombre de techniques de génotypage. Nous en présentons trois ci-dessous.

- *La PCR (ou réaction de polymérisation en chaîne ; amplification d'une séquence d'ADN définie par un couple d'amorces par l'action d'une polymérase) suivie de séquençage* : un segment d'ADN entourant la mutation est amplifié par PCR puis séquencé. Si la séquence présente uniquement l'allèle A ou l'allèle B, on conclut que l'individu est homozygote AA ou homozygote BB, respectivement. Si la séquence présente un mélange des deux allèles A et B, on conclut que l'individu est hétérozygote AB. Ce test, adapté à des volumes réduits, est fréquemment utilisé en recherche.

- *La PCR suivie d'une digestion de type RFLP (ou polymorphisme de longueur de fragment de restriction)* : comme précédemment, un segment d'ADN entourant la mutation est amplifié par PCR, puis digéré par une enzyme de restriction reconnaissant un site de coupure présent ou non sur la séquence. Si le site de coupure comporte spécifiquement l'allèle A et pas l'allèle B, le segment portant l'allèle A est coupé en 2 morceaux, tandis que le segment portant l'allèle B est laissé intact. Les segments sont visualisés par des bandes en électrophorèse. Un individu présentant une bande intacte est homozygote BB, un individu présentant deux bandes plus petites est homozygote AA, tandis qu'un individu présentant les 3 bandes est hétérozygote AB.

- *Les tests basés sur l'élongation* : une réaction d'élongation d'une base est réalisée à l'aide d'une amorce jouxtant la mutation à tester, en utilisant l'ADN de l'individu comme matrice. La base incorporée contient un fluorochrome de couleur différente selon sa nature, ce qui permet de visualiser le génotype en fonction de la couleur émise. C'est ce type de test qui est pratiqué sur les puces à SNP avec la technologie Infinium 2. Dans ce dernier cas, les amorces sont fixées sur des billes miniatures (1 µm) disposées sur des plaques de verre, ce qui permet un grand nombre de tests simultanés.

À titre d'illustration, la totalité des taureaux d'insémination et une proportion croissante de vaches (15% en 2016) sont génotypées avec une puce à SNP dans le cadre de la sélection génomique chez les races bovines laitières. Cela signifie que ces animaux disposent également d'un statut, vrai ou prédit à partir d'haplotypes, pour l'ensemble des anomalies génétiquement décrites (mutation causale connue ou cartographiée) dans ces races. À titre d'exemple, en race Holstein, un typage avec une puce à SNP fournit l'information relative à une dizaine d'anomalies (tableau 2).

4 / Procédures de sélection

L'élimination immédiate de tous les porteurs d'une anomalie est une mesure généralement non justifiée car très coûteuse. Elle peut en effet se traduire par la perte d'une fraction non négligeable de la population, la perte d'allèles favorables sur le reste du génome, et une réduction de la diversité génétique. Par extension, si on admet, ce qui est maintenant prouvé (The 1000 genomes consortium, 2012), que tout individu porte au moins une anomalie, connue ou non, cette politique reviendrait à faire disparaître toute la population. Des mesures plus progressives et en rapport avec le coût économique de l'anomalie sont donc à rechercher.

En cas d'anomalie dominante et sévère, en particulier en cas de néo-mutation, l'arrêt d'utilisation d'un reproducteur est

Tableau 2. Liste des anomalies typées sur la puce EuroG10k-v5 dans quatre races françaises (entre parenthèses, le gène « sans cornes » est considéré comme bénéfique).

Race	Anomalies typées sur puce EuroG10k-v5
Holstein	Blad, CVM, Brachyspina, Mule Foot, DUMPS, HH1, HH3, HH4, Déficience en Facteur XI, Citrullinémie, (Gène « sans cornes »)
Montbéliarde	SHGC, MH1, MH2, CURLY
Charolaise	Ataxie, DEA, Blind, (Gène « sans cornes »)
Normande	Blind, NH1

indispensable. Pour les anomalies récessives, l'interruption de carrière n'est pas forcément économiquement justifiée, mais on constate cependant que c'est assez souvent le cas, par anticipation d'une forte perte de marché et pour renforcer la politique de communication. En tout état de cause, une limitation de l'utilisation des reproducteurs porteurs est nécessaire si leur utilisation était excessive précédemment, tout particulièrement si la fréquence est déjà élevée dans la population.

Lorsque les premiers tests moléculaires sont apparus permettant de caractériser des anomalies récessives bovines, les mesures ont été généralement radicales. Si aucune élimination des femelles n'a été envisagée, le Ministère chargé de l'Agriculture comme les Organismes de Sélection ont souvent préconisé l'interdiction de taureaux porteurs en monte publique. Avec cette stratégie, dans les populations où ces taureaux représentent l'essentiel des mâles reproducteurs, on évite la procréation de descendants atteints indépendamment du statut des femelles et sans aucune contrainte dans la gestion des accouplements. Par ailleurs, on divise par deux la fréquence de l'anomalie à chaque génération (voir figure 1 de l'évolution du « Blad » dans Boichard *et al* 2016 ce numéro). Des mesures similaires sont fréquentes dans les échanges internationaux, les reproducteurs devant être garantis non porteurs d'une liste d'anomalies.

Si elle coûte beaucoup moins cher que l'éradication dans les deux sexes, l'éradication par la voie mâle correspond toutefois à un effort de sélection important. Pour que cette mesure soit la moins coûteuse possible, elle doit être appliquée à un stade précoce de la sélection, donc chez les animaux jeunes. Si seule une proportion $(1-f)^2$ de non porteurs est retenue, ce qui correspond à l'élimination de tous les porteurs, cela implique, pour maintenir l'efficacité du programme, de redimensionner à la hausse le nombre de candidats dans toutes les étapes anté-

rieures à cette sélection, d'un facteur $1/(1-f)^2$. Supposons par exemple que le schéma de sélection, hors anomalie, prévoit de retenir 200 reproducteurs parmi 1 000 candidats. Si une anomalie a une fréquence de $f = 3\%$ dans la population, les hétérozygotes seront éliminés systématiquement et indépendamment de leurs autres qualités et la sélection sera pratiquée parmi les $(1-f)^2 = 94\%$ homozygotes non porteurs. Il faut donc prévoir $1\,000/0,94 = 1\,064$ candidats pour conserver la même pression de sélection sur le reste de l'objectif de sélection. Bien sûr, si l'élimination se fait au dernier stade, ce sont des animaux très coûteux qu'il faut réformer et le surdimensionnement ne concerne pas que les étapes initiales, mais l'ensemble du programme de sélection.

Avec cette politique d'éradication par la voie mâle chez les nouveaux reproducteurs, les mesures nécessaires sont prises pour qu'aucun reproducteur de la génération suivante ne soit porteur. Il convient de maintenir la pression durant plusieurs générations car l'anomalie reste présente longtemps, à faible fréquence, dans la population femelle ou parmi les mâles de monte privée. Cette mesure est la règle générale depuis longtemps. Ainsi, par exemple, alors que l'anomalie BLAD a été identifiée en 1992, ce n'est qu'en 1997 que l'ensemble des nouveaux reproducteurs ont été reconnus non porteurs, le temps nécessaire pour qu'un jeune taureau sélectionné non porteur soit testé sur descendance et mis sur le marché. Plus de 20 ans après le début de son éradication, on considère que l'anomalie BLAD est encore présente dans la population Holstein femelle à une fréquence d'environ 0,3%. À cette fréquence, elle ne constitue plus un problème, mais il faut continuer les génotypages et les rares éliminations pour éviter toute réémergence.

Compte tenu de leur coût et des investissements réalisés, on considère souvent que les reproducteurs identifiés comme porteurs lorsqu'ils sont déjà présents sur

le marché, peuvent difficilement être éliminés. Par le passé, on a souvent observé des tensions fortes entre les acteurs de la sélection, certains étant en faveur et d'autres opposés à l'utilisation de taureaux améliorateurs à forte valeur car résultant d'un gros investissement de sélection, mais découverts tardivement porteurs d'anomalie. À titre d'illustration, VanRaden *et al* (2014) ont montré que le taureau « *Arlinda Chief* », un ancêtre majeur de la race Holstein (11% des gènes de la race), a apporté, au travers de son effet favorable sur la production laitière, un gain économique 100 fois plus élevé que le coût de l'anomalie HH1 qu'il a transmise dans la population.

Même limitée à la voie mâle, cette stratégie d'éradication n'est tenable que si les anomalies sont peu nombreuses et de fréquence faible. Avec les méthodes actuelles, le nombre d'anomalies décrites et caractérisées augmente assez rapidement, de sorte que le nombre de reproducteurs n'en portant aucune peut tendre rapidement vers zéro. La méthode optimale à mettre en œuvre revient alors à modifier l'objectif de sélection pour y inclure les anomalies. En effet, il est bien établi que la sélection par étapes sur niveaux indépendants est moins efficace que la sélection sur un objectif défini par une combinaison linéaire de caractères (Nielsen *et al* 2014). La valeur génétique d'un reproducteur pour une anomalie donnée est indiquée au § 2. Ainsi, pour une anomalie récessive i , les individus hétérozygotes, porteurs sains, doivent être pénalisés, et bien entendu également les homozygotes porteurs s'ils existent. Dans ce cas, il convient de rajouter à l'index global exprimé en euros les valeurs $2.f_i^2.c_i$, $-f_i(1-2f_i).c_i$ et $-2.f_i(1-f_i).c_i$ aux individus respectivement non porteurs, hétérozygotes et homozygotes porteurs. L'index prend ainsi la forme générale :

$$H = \sum_{\text{caractères } i} w_i \hat{g}_i + \sum_{\text{anomalies } j} \hat{v}_j$$

À l'index classique constitué de la somme des valeurs génétiques des caractères indexés pondérées par leurs poids économiques, on ajoute la valeur des génotypes aux différentes anomalies, en veillant bien sûr à exprimer toutes ces valeurs dans les mêmes unités.

Ces valeurs laissent la moyenne d'index inchangée à l'échelle de la population. Cette opération est réalisée pour toutes les anomalies que l'on souhaite prendre en compte en sélection. La sélection est ensuite réalisée selon cet index de synthèse qui combine tous les caractères, y compris les anomalies.

Cette approche conduit bien sûr à accepter des reproducteurs porteurs d'anomalies pendant plusieurs généra-

tions, et ce d'autant plus que ces reproducteurs sont améliorateurs sur les autres caractères. En revanche, elle conduit à une diminution progressive de la fréquence des anomalies à chaque génération. La pression de sélection sur une anomalie donnée est d'autant plus forte que sa fréquence et son coût sont élevés. Un index formalisé de ce type permet de prédire l'évolution des fréquences au cours du temps, donnant une visibilité aux gestionnaires de la race.

Plutôt que de se baser sur le poids économique réel de l'anomalie, les gestionnaires de la race peuvent aussi prédéfinir un objectif de maîtrise de l'anomalie, par exemple un objectif de réduction de la fréquence en un temps donné. Dans ce cas, on calcule le poids c permettant de satisfaire cet objectif et qui permet de quantifier l'effort à réaliser par rapport aux autres caractères. Cette pondération correspond en effet au poids économique que l'on accorde à l'anomalie, que l'on peut comparer à son poids économique réel.

L'acceptabilité de cette approche par index par les utilisateurs de la génétique est à valider au cas par cas et éventuellement à adapter. L'utilisation de cette approche nécessite une excellente communication auprès des éleveurs, expliquant pourquoi des reproducteurs porteurs sont encore commercialisés. Elle doit s'accompagner également de mesures pour minimiser le nombre de produits atteints, et donc d'un plan d'accouplements adaptés (cf. § 5).

En pratique, une combinaison de ces approches est possible en fonction du nombre d'anomalies à maîtriser et de leur fréquence. Les anomalies les plus graves doivent faire l'objet d'une éradication directe par la voie mâle quand elles nuisent au bien-être animal ou à l'image de l'élevage. Les anomalies les plus rares peuvent aussi faire l'objet de la même politique d'éradication rapide, car l'impact économique de cette mesure est sans doute faible et elle évite d'avoir à les gérer sur la durée. La sélection sur objectif global est surtout à recommander dans le cas d'anomalies multiples et à forte fréquence, car c'est dans ces conditions que la sélection systématique des porteurs peut s'écarter fortement de l'optimum économique.

Trois études récentes (Van Eenennaam et Kinghorn 2014, Cole 2015, Segelke *et al* 2016), toutes basées sur des simulations, montrent différentes options pour diminuer la fréquence des anomalies chez les bovins. Segelke *et al* (2016) utilisent un index similaire à celui présenté ci-dessus. Les deux autres utilisent une approche comparable, mais plus élaborée touchant aussi le plan d'accou-

plement. Ces trois études concluent à l'efficacité de ces différentes approches pour réduire la fréquence des anomalies en réalisant un bon compromis sur le progrès génétique. Le progrès génétique sur les autres caractères n'est sensiblement altéré que si le nombre d'anomalies ou leurs fréquences sont très élevées.

Il ne faut pas perdre de vue également toutes les mesures générales essentielles pour limiter l'impact des anomalies. Toute mesure tendant à accroître la diversité et l'effectif génétique réduit la probabilité d'apparition de toutes les anomalies. À l'inverse, toute utilisation excessive d'un nombre limité de reproducteurs induit un risque fort d'émergence future, en augmentant la fréquence des anomalies portées par ces reproducteurs. Une utilisation raisonnable et homogène d'un nombre assez élevé de reproducteurs est une mesure fortement recommandée.

5 / Mesures complémentaires

Lorsqu'une anomalie est mise en évidence et un test disponible, un programme de contre-sélection ou d'éradication est mis en œuvre dès que possible. Mais les résultats ne sont visibles qu'à un horizon de plusieurs années et il demeure des individus porteurs dans la population pendant une période assez longue. Il est donc généralement essentiel de prendre des mesures complémentaires, limitant au maximum le nombre de cas.

La première mesure indispensable est le génotypage aussi large que possible de la population des reproducteurs, mâles en priorité, éventuellement femelles. Cette mesure permet de donner une image de la situation et de prendre les mesures nécessaires sur une base éclairée. Les bases de données génétiques nationales accueillent cette information et la mettent au service des applications d'appui aux éleveurs, organismes de sélection et centres d'insémination.

L'information doit être largement diffusée à toutes les parties intéressées, en particulier les éleveurs. Cette information concerne les caractéristiques de l'anomalie, la conduite à tenir en présence de cas, mais également le statut des reproducteurs de monte publique. Il convient de noter qu'à partir du moment où une anomalie est connue et caractérisée, cacher l'information engage la responsabilité civile du vendeur, en particulier vis-à-vis de tiers moins informés.

La situation juridique d'une anomalie non encore caractérisée est moins claire. On pourrait supposer que l'on n'est pas

responsable de ce qui n'est pas prévisible, comme toute anomalie non encore observée. Toutefois, la jurisprudence était jusqu'à présent défavorable au vendeur, assimilant une anomalie à un vice caché. Cette situation qui met sur le même plan un vendeur de bonne foi et un tricheur peut sembler anormale pour un biologiste. Elle ouvre la voie à de nombreux contentieux et ne favorise pas la transparence dans les étapes initiales critiques de l'observation de l'émergence. L'évolution récente de la réglementation sur le statut de l'animal change cependant les règles sur les anomalies, n'étant plus systématiquement défavorable au vendeur de bonne foi.

Quand des mâles hétérozygotes continuent à être utilisés pendant plusieurs années, une mesure essentielle est la gestion des accouplements. C'est le cas dans les phases de transition quand une anomalie est découverte, c'est également le cas lorsque l'anomalie ne peut pas être éradiquée en une seule génération sur la voie mâle, en particulier si un index global est utilisé. L'idée est de limiter au maximum les accouplements à risque et d'éviter la procréation de produits atteints. Pour une anomalie récessive, les produits atteints ne peuvent naître que de parents porteurs. Il faut donc éviter les accouplements entre porteurs. Les femelles n'étant pas massivement typées actuellement, les accouplements identifiables comme les plus à risque sont ceux entre un mâle porteur et une fille de père porteur. Dans ce cas, la probabilité d'obtenir un produit homozygote atteint est de $1/4(2-f)$ soit proche de $1/8$. Cette politique ne supprime pas à 100% la possibilité de cas, mais elle en diminue très fortement la fréquence. Cette approche nécessite bien sûr de connaître le statut des mâles actuels mais aussi passés, ce qui implique une action volontariste de génotypage. À titre d'exemple, lors de l'identification de l'anomalie SHGC en race Montbéliarde, plus de 2000 taureaux d'insémination artificielle ont été génotypés à la demande de l'Organisme de Sélection de la race, principalement pour gérer le plan d'accouplements dans les élevages.

Lorsque le nombre d'anomalies est élevé, l'élimination des accouplements à risque peut devenir difficile. La méthode de Cole (2016) est une possibilité plus élaborée. Elle formalise l'impact global de la génétique, pénalisant les accouplements pouvant engendrer des homozygotes à hauteur de leur coût, mais reconnaissant par ailleurs les autres qualités du reproducteur. Chaque taureau candidat pour l'accouplement est classé sur la base de la valeur du produit engendré, cette valeur intégrant les index des parents, mais étant pénalisée pour

le niveau de consanguinité génomique du veau et sa probabilité d'être homozygote pour différentes anomalies connues. Le taureau recommandé est celui présentant la meilleure valeur, dans la limite d'une contrainte d'utilisation. À index constants, cette méthode conduit donc à pénaliser les accouplements entre porteurs.

Conclusion

Comme pour la sélection en général qui est de plus en plus génomique, la situation concernant les anomalies génétiques évolue très rapidement. Il devient plus facile de les découvrir et les caractériser, de sorte qu'on en met en évidence

un nombre croissant, dans toutes les races. On dispose de tests de dépistage qui seront utilisés de plus en plus systématiquement, avec des puces de génotypage évolutives. Initialement basée sur une élimination systématique des mâles porteurs, la méthodologie de sélection doit évoluer pour intégrer les anomalies dans l'objectif de sélection, de façon à en réduire la fréquence tout en limitant l'impact sur le progrès génétique sur les autres caractères. Cependant, l'éradication des mâles porteurs s'impose toujours si l'anomalie est dominante *de novo*. Au-delà de cette gestion à l'échelle de la population, il faut optimiser les accouplements pour éviter la procréation d'animaux atteints. Ceci est possible dès

qu'une large proportion des mâles reproducteurs est génotypée. À l'avenir, chez les bovins le génotypage se développera très largement et deviendra une technologie très répandue dans les élevages, non seulement pour les mâles mais aussi pour les femelles (Boichard *et al* 2015), principalement pour disposer d'index génomiques et optimiser le renouvellement intra-troupeau. Dans ces conditions, une proportion croissante d'animaux sera caractérisée pour les anomalies génétiques connues. Cette situation est particulièrement favorable pour rénover le plan d'accouplement et limiter les accouplements à risque.

Références

- Boichard D., Ducrocq V., Fritz S., 2015. Sustainable dairy cattle selection in the genomic era. *J. Anim. Breed. Genet.*, 132, 135-143.
- Boichard D., Grohs C., Danchin-Burge C., Capitan A., 2016. Les anomalies génétiques : définition, origine, transmission et évolution, mode d'action. In : Anomalies génétiques. Boichard D. (Ed). Dossier, INRA Prod. Anim., 29, 297-306.
- Cole J.B., 2015. A simple strategy for managing many recessive disorders in a dairy cattle breeding program. *Genet. Select. Evol.*, 47, 94.
- Duchesne A., Grohs C., Michot P., Bertaud M., Boichard D., Floriot S., Capitan A., 2016. Du phénotype à la mutation causale : le cas des anomalies récessives bovins. In : Anomalies génétiques. Boichard D. (Ed). Dossier, INRA Prod. Anim., 29, 319-328.
- Falconer D.S., MacKay T.F.C., 1996. Introduction to quantitative genetics. Ronald Press Co (Ed). New York, USA, 386 pages.
- Fritz S., Michot P., Hozé C., Grohs C., Barbat A., Boussaha M., Boichard D., Capitan A., 2016. Anticiper l'émergence d'anomalies génétiques grâce aux données génomiques. In : Anomalies génétiques. Boichard D. (Ed). Dossier, INRA Prod. Anim., 29, 339-350.
- Nicholas FW, Hobbs M., 2014. Mutation discovery for Mendelian traits in non-laboratory animals: a review of achievements up to 2012. *Anim. Genet.*, 45, 157-170.
- Nielsen H.M., Amer P.R., Byrne T.J., 2014. Approaches to formulating practical breeding objectives for animal production systems. *Acta Agricult. Scand., Section A, Anim. Sci.*, 64, 2-12.
- Phocas F., Brochard M., Larroque H., Lagriffoul G., Labatut J., Guerrier J., 2013. État actuel et perspectives d'évolution des objectifs de sélection chez les ruminants. *Renc. Rech. Rum.*, 20, 129-132.
- Segelke D., Täubert H., Reinhardt F., Thaller G., 2016. Considering genetic characteristics in German Holstein breeding programs. *J. Dairy Sci.*, 99, 458-467.
- The 1000 Genomes Project Consortium. 2012. An integrated map of genetic variation from 1,092 human genomes. *Nature*, 491, 56-65.
- Van Eenennaam A.L., Kinghorn B.P., 2014. Use of mate selection software to manage lethal recessive conditions in livestock populations. In: Proc. 10th World Congr. Genet. Appl. Livest. Prod., Vancouver. https://asas.org/docs/default-source/wcgalp-posters/408paper_9819_manuscript_1027_0.pdf?sfvrsn=2.
- VanRaden P.M., Sun C., Cooper T.A., Null D.J., Cole J.B., 2014. Genotypes are useful for more than genomic evaluation. Proc. 39th ICAR meeting, Berlin, Germany, 19-23.

Résumé

Pendant plusieurs dizaines d'années après la mise en place des programmes de sélection génétique, la découverte de nouvelles anomalies est restée sporadique. Cela a incité jusqu'à présent les gestionnaires de ces programmes à appliquer une politique d'éradication drastique des reproducteurs porteurs, combinée à la procréation de futurs reproducteurs non porteurs. Mais la situation est en train de changer avec l'avènement de la sélection génomique et des technologies associées, qui permettent de détecter les anomalies plus rapidement et donc en plus grand nombre. Il est donc indispensable de faire évoluer la façon de les prendre en compte dans les programmes de sélection. Un état de la situation dans la population doit d'abord être établi en estimant la fréquence allélique de l'anomalie et en caractérisant le statut des reproducteurs les plus importants avec les tests moléculaires disponibles, en particulier avec les puces à « *Single Nucleotide Polymorphism* » (SNP). Dans certains cas, une prédiction indirecte, à partir d'haplotypes ou d'imputation, permet de connaître le statut à la mutation des reproducteurs plus anciens avec une forte probabilité sans nécessité de ré-analyser leur ADN. Une fois ce bilan établi, les mesures à prendre dépendent du poids économique des anomalies qui est fonction de deux paramètres, le coût par individu atteint et la fréquence allélique dans la population. La méthode optimale permettant une éradication progressive des anomalies repose sur l'utilisation d'un objectif de sélection combinant les anomalies aux autres caractères. Une phase délicate à gérer, principalement au travers des accouplements, est celle de l'utilisation de reproducteurs porteurs durant la période de transition entre la découverte de l'anomalie et l'éradication complète. Enfin, il est rappelé qu'une mesure simple permettant de limiter l'émergence de nouvelles anomalies est d'utiliser un nombre élevé de reproducteurs tout en restreignant leur taille de descendance.

Abstract

Taking into account the genetic defects in selection: the case of cattle

For years, genetic defects were discovered sporadically and this led breeders to eradicate drastically all the carriers in combination with the procreation of non carrier future reproducing animals. However there is a new paradigm with the setting up of genomic selection since genetic defects are now detected much faster and, consequently, in larger numbers. Therefore it is necessary to adapt the way genetic defects are taken into account in selection. A good overview of the genetic situation must be obtained by estimating the allelic frequency in the population and by assessing the status of most major reproducing animals with the available diagnosis tests, now often included in SNP chips. Noteworthy, this status may also be assessed indirectly through haplotypic prediction for older animals and does not always require to genotype them again. Then the selection plan must be set up in the light of the economic weight of the defects, which depends on the cost of affected cases and allelic frequency. The optimal method to gradually eradicate genetic defects relies on the use of a breeding objective combining genetic defects with the other traits, with their economic weights. The transition phase between the discovery of a genetic defect and its complete eradication is always delicate and is usually coped by orienting the matings to avoid cases. Finally, it is recalled that using a large number of breeding animals while restricting their number of offspring is a simple measure that efficiently limits the outbreaks of new genetic defects.

BOICHARD D., GROHS C., MICHOT P., DANCHIN-BURGE C., CAPITAN A., GENESTOUT L., BARBIER S., FRITZ S., 2016. Prise en compte des anomalies génétiques en sélection : le cas des bovins. In : Anomalies génétiques. Boichard D. (Ed). Dossier, INRA Prod. Anim., 351-358.