

7 - Utilisation des marqueurs génétiques

Utilisation des marqueurs pour la gestion de la variabilité génétique des populations

E. VERRIER^{1,2}, X. ROGNON^{1,3}

¹ INA Paris-Grignon, Département des Sciences Animales, 16 rue Claude Bernard, 75231 Paris cedex 05

² INRA, Station de Génétique Quantitative et Appliquée, 78352 Jouy-en-Josas cedex

³ INRA, Laboratoire de Génétique des Poissons, 78352 Jouy-en-Josas cedex

e-mail : verrier@inapg.inra.fr

Résumé. Les méthodes usuelles de gestion de la variabilité génétique des populations reposent sur la connaissance des généalogies des animaux et sur un contrôle de la structure familiale de ces populations. Les marqueurs permettent d'affilier les animaux à des familles dans les situations où il est malaisé ou impossible d'enregistrer un état civil, donnant ainsi accès aux méthodes classiques de gestion de la variabilité. Ils procurent des outils de suivi de la variabilité intra-population, fondés sur les fréquences alléliques. Enfin, on peut choisir les reproducteurs présentant le plus de variabilité pour un ensemble de marqueurs. Les études effectuées dans ce sens montrent qu'une telle sélection est très efficace pour les régions du génome proches des marqueurs employés, mais qu'elle doit être réalisée en complément des méthodes usuelles si l'on s'intéresse à l'ensemble du génome.

La gestion à plus ou moins long terme des populations implique que l'on se préoccupe du devenir de leur variabilité génétique (variabilité intra-population). Cela vaut pour les races en conservation dont les effectifs de reproducteurs sont, par nature, limités, ainsi que pour les souches expérimentales qui peuvent également être dans ce cas. L'objectif est alors généralement de préserver une variabilité «patrimoine» et de limiter les inconvénients zootecniques liés à une érosion de celle-ci. Cela vaut aussi pour les races ou lignées sélectionnées à une échelle commerciale : des études montrent en effet que de telles populations ont des bases génétiques fort étroites du fait de la concentration des efforts de sélection sur un nombre de reproducteurs de plus en plus restreint. L'objectif est alors de préserver la variabilité afin d'autoriser la poursuite du progrès génétique sur des caractères d'intérêt économique déjà sélectionnés ou la reconversion des objectifs de sélection vers des caractères peu ou pas pris en compte aujourd'hui. Après avoir rappelé les principaux facteurs d'érosion de la variabilité génétique et les méthodes disponibles pour limiter ce type d'évolution, nous verrons en quoi les marqueurs peuvent constituer une aide à la gestion de la variabilité génétique des populations.

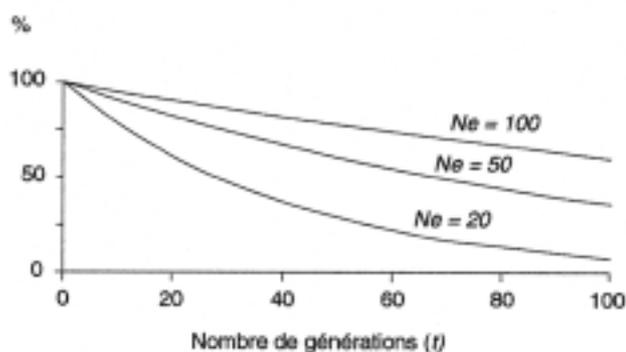
1 / Evolution et contrôle de la variabilité génétique dans les populations d'effectif limité

Lorsque les effectifs d'une population sont limités, le passage d'une génération à une autre constitue un échantillonnage des gènes, ce qui provoque en un locus quelconque des fluctuations des fréquences alléliques pouvant conduire, du seul fait du hasard, à la perte de certains allèles et, à terme, à la

fixation d'un seul allèle (dérive génétique). De façon concomitante, l'apparentement entre les reproducteurs, et donc la consanguinité de leurs descendants, s'accroissent au fil du temps, ce qui induit une augmentation de l'homozygotie sur l'ensemble du génome. Le facteur-clé de cette évolution est la taille efficace de la population, ou son effectif génétique. On montre que dans une population panmixtique, fermée et de taille limitée, le coefficient de consanguinité moyen (F , qui varie de 0 à 1) s'accroît au même rythme que décroît le taux d'hétérozygotie (H) à un locus neutre sans mutation, rythme d'autant plus élevé que l'effectif génétique (N_e) est petit. Soit, en mettant en indice le numéro de génération (t), et en considérant une population non consanguine au départ, l'équation décrivant ce phénomène et qui est illustrée à la figure 1 :

$$\frac{H_t}{H_0} = 1 - F_t = \left(1 - \frac{1}{2N_e}\right)^t \quad (1)$$

Figure 1. Evolution de l'hétérozygotie résiduelle en un locus neutre (H_t/H_0 , en %) sous l'effet de la dérive, selon l'effectif génétique (N_e) de la population (cf équation 1).



L'effectif génétique d'une population dépend des effectifs de reproducteurs, mâles et femelles, et croît avec ceux-ci. Il dépend aussi du déséquilibre des tailles de descendance. Lorsque les descendance sont de tailles uniformes, chaque reproducteur contribue de la même façon à l'évolution du polymorphisme. *A contrario*, en cas de déséquilibre, les allèles portés par les reproducteurs les plus féconds sont favorisés au détriment des autres, et l'effectif génétique est plus faible.

A nombre égal de reproducteurs, en comparaison de la dérive pure, la sélection modifie la structure familiale et renforce le déséquilibre des tailles de descendance. En effet, deux individus plus apparentés entre eux que la moyenne auront des valeurs respectives pour le critère de sélection se ressemblant plus que celles de deux individus pris au hasard : ils auront donc plus de chances d'être simultanément sélectionnés ou rejetés. La sélection renforce ainsi l'apparentement entre les reproducteurs sélectionnés, de même qu'elle renforce le déséquilibre des tailles de descendance de leurs parents : les «bons» parents ont des descendance plus nombreuses, les «mauvais» parents des descendance moins nombreuses. La sélection joue par ailleurs sur la variabilité aux locus gouvernant le(s) caractère(s) sélectionné(s), par l'induction d'un déséquilibre d'association entre gènes, d'une part, et par une tendance à la fixation des allèles «favorables», d'autre part. Ces deux phénomènes vont dans le sens d'une diminution de la variabilité, à court terme pour le premier, à long terme pour le second.

Les méthodes permettant de limiter la diminution de variabilité génétique sont bien connues (voir, par exemple, Verrier 1992). La première d'entre elles, de loin la plus efficace, est d'équilibrer les tailles de descendance. La solution idéale de ce point de vue consiste à retenir de chaque père un nouveau mâle reproducteur et un seul et le même nombre de nouvelles reproductrices, et de chaque mère une nouvelle reproductrice et une seule (choix intra-famille). D'autres méthodes plus ou moins élaborées existent. Pour les races en conservation, des schémas d'accouplement fondés sur une subdivision en groupes de reproduction ont été mis en œuvre et fonctionnent efficacement. En cas de sélection, toute une série de méthodes visant à trouver un compromis entre progrès génétique immédiat et préservation de la variabilité ont été proposées (voir Verrier *et al* 1994) : diminution du poids de l'information familiale dans les indices de sélection, restriction sur le nombre de pleins frères-sœurs sélectionnés, sélection pour un critère combinant valeur génétique et apparentement moyen, etc.

2 / Les marqueurs comme outil pour l'établissement et/ou le contrôle de l'état civil

Comme cela vient d'être discuté, gérer la variabilité des populations nécessite la connaissance de la structure familiale et donc de la généalogie des individus. Pour des raisons pratiques, dans certaines situations, il n'est pas possible de contrôler les unions et/ou d'établir l'état civil. Chez les mammi-

fères, c'est le cas, au moins pour les paternités, des espèces sauvages et des espèces domestiques élevées en système extensif avec plusieurs mâles de monte naturelle dans un même lot de femelles. C'est le cas des espèces aquacoles, pour lesquelles le seul moyen d'établir les filiations est de maintenir dans des bassins séparés les pontes des différents couples, au moins jusqu'à l'âge où un marquage physique est possible, ce qui, outre le surcoût que cela représente, a de fâcheuses conséquences pour l'analyse génétique et la sélection (confusion des effets «famille» et «bassin», absence de compétition entre familles, etc).

L'efficacité des contrôles de filiation dépend du nombre de marqueurs utilisés pour ces contrôles et de leur polymorphisme. L'usage des microsatellites permet de réduire le nombre de marqueurs pour une même fiabilité (Amigues *et al* 2000, cet ouvrage). Ces marqueurs permettent aussi d'établir les filiations (assignation de parenté) lorsque, au lieu d'avoir une quasi certitude quant à la maternité (mammifères), on ne dispose que de la liste des pères et des mères potentiels (espèces aquacoles). Des études théoriques et par simulation (San Cristobal et Chevalet 1997) ont montré l'efficacité de la méthode, surtout lorsque l'on intègre dans les calculs les probabilités de mutation et d'erreur de typage. Sur cette base, des jeux de microsatellites sont définis en vue de protocoles routiniers d'assignation de parenté (Estoup *et al* 1998). De tels protocoles, avec automatisation des typages par LABOGENA, sont actuellement mis en œuvre chez le turbot (6 microsatellites) et sont en cours de développement chez le bar et les salmonidés. L'objectif est de disposer d'informations fiables quant aux généalogies, afin d'appliquer au sein de populations sélectionnées certaines des méthodes «classiques» de gestion de la variabilité, l'aide des marqueurs étant donc ici indirecte.

3 / Les marqueurs comme outil de suivi de la variabilité génétique

La disponibilité de marqueurs permet d'avoir une mesure de la diversité des allèles et des combinaisons d'allèles, donc de la variabilité génétique aux locus observés. Un premier indicateur est le nombre total d'allèles pour un locus donné (richesse allélique). Ce paramètre peut toutefois être sous-estimé si le nombre d'individus typés est faible et le marqueur très polymorphe, les allèles rares ayant alors très peu de chances d'être échantillonnés. À l'inverse, il présente peu d'intérêt si le nombre maximal d'allèles est par nature faible, comme pour les marqueurs de type RAPD (deux allèles). De plus, cet indicateur ne tenant pas compte des fréquences, il donne une vision incomplète des choses. Ainsi, plusieurs indices fondés sur les fréquences alléliques ont été proposés (pour une synthèse récente, voir Kremer 1995). Le plus utilisé a été généralisé par Nei sous le nom d'indice de diversité. Il correspond à la probabilité pour que deux gènes pris au hasard représentent des allèles différents, et il est égal au taux d'hétérozygotes (H) attendu sous les hypothèses de Hardy-Weinberg. Selon la même approche, on définit le nombre efficace d'allèles (A_e) comme l'inverse de la probabilité pour que deux gènes pris au hasard représentent le même allèle. En un locus donné, compor-

tant plusieurs allèles indicés i et de fréquences respectives p_i ($\sum p_i = 1$), ces deux paramètres s'expriment comme suit :

$$H = 1 - \sum_i p_i^2 \quad (2)$$

$$A_e = \frac{1}{\sum_i p_i^2} = \frac{1}{(1 - H)} \quad (3)$$

Si les fréquences sont toutes égales entre elles, le nombre efficace d'allèles est égal au nombre total. Dans les autres cas, le nombre efficace est inférieur au nombre total : il est d'autant plus faible que les fréquences sont déséquilibrées. Les formules (2) et (3) s'appliquent à tout type de marqueur, y compris au niveau d'un site nucléotidique, les allèles étant alors les 4 bases de l'ADN. L'estimation de ces deux paramètres est moins sensible aux aléas d'échantillonnage, les allèles les plus fréquents étant ceux qui «pèsent» le plus dans la valeur calculée. Avec plusieurs locus, on calcule un taux d'hétérozygotie moyen en faisant simplement la moyenne arithmétique des taux observés pour chacun des locus.

Les indices de variabilité fondés sur les marqueurs sont complémentaires de ceux fondés sur les généalogies et permettent de comparer différentes populations à un instant donné (tableau 1). Les valeurs présentées ici correspondent à des nombres efficaces d'allèles de l'ordre de 1,5 à 1,6, c'est-à-dire que la variabilité aux 16 marqueurs considérés est inférieure à celle que l'on obtiendrait avec des locus à deux allèles équiprobables.

Il est utile d'établir l'évolution dans le temps des indices de variabilité génétique. Ainsi, l'évolution observée du taux d'hétérozygotie (2) permet d'estimer l'effectif génétique réalisé d'une population (1). Des méthodes plus élaborées, fondées sur les variations de fréquences alléliques ou l'instauration de déséquilibres d'association entre locus, ont également été proposées dans ce but. Une difficulté est de disposer de suffisamment de recul. Dans l'étude de Moureaux *et al* (1996) évoquée plus haut, fondée sur des marqueurs modérément polymorphes, l'information disponible représentait à peine deux générations équines, ce qui était nettement insuffisant pour détecter des tendances significatives. L'emploi de marqueurs beaucoup plus polymorphes (microsatellites) et l'analyse de populations où des goulots d'étranglement bien plus sévères peuvent être observés (espèces aquacoles, par exemple) permettraient sans doute de détecter des évolutions significatives sur des pas de temps raisonnablement courts. Une question encore ouverte concerne le type de marqueurs qu'il convient d'employer pour ce type d'analyse (neutres, liés à ou étant eux-mêmes des locus gouvernant des caractères d'intérêt), ainsi que leur nombre.

Tableau 1. Taux d'hétérozygotie moyen à 16 marqueurs sanguins au sein de cinq races françaises de chevaux (animaux nés en 1992, la taille des échantillons varie de 500 à 5 000 environ). D'après Moureaux *et al* (1996).

Pur-Sang	0,33
Trotteur Français	0,39
Arabe	0,35
Anglo-Arabe	0,32
Selle Français	0,38

4 / Les marqueurs comme outil de gestion de la variabilité génétique

L'idée est d'utiliser directement l'information à des marqueurs pour retenir des reproducteurs permettant d'espérer une variabilité génétique maximale à la génération suivante, indépendamment ou en complément des méthodes fondées sur la connaissance des généalogies, dans le cadre de populations sélectionnées pour des caractères quantitatifs ou non (la même approche peut être retenue afin de choisir les individus donneurs de semence ou d'embryons pour une cryobanque).

4.1 / Situations sans sélection

Nous considérons ici le cas de populations pour lesquelles l'objectif principal est le maintien de la variabilité, notamment celui des races en conservation. Après les premières études de Chevalet et Rochambeau (1986) et Chevalet (1992), des travaux plus systématiques ont été récemment entrepris par Toro *et al* (1998 et 1999). Les méthodes proposées ont été testées par simulation, les critères de jugement de leur efficacité étant, d'une part, l'évolution des probabilités d'identité des gènes et du taux d'hétérozygotie à des locus simulés répartis sur l'ensemble du génome ainsi qu'aux marqueurs eux-mêmes et, d'autre part, l'évolution du coefficient de consanguinité moyen calculé à partir des pedigrees (rappelons que ce dernier paramètre permet de décrire l'évolution probable du polymorphisme en un locus neutre quelconque). Nous tentons de dégager ci-après les principaux résultats de ces études.

Nous nous plaçons toujours dans une situation où le nombre de reproducteurs est fixe et où les reproducteurs de renouvellement sont à choisir parmi un plus grand nombre de candidats. Plusieurs méthodes sont alors envisageables pour valoriser l'information disponible à des marqueurs :

- retenir comme reproducteurs les individus qui ont le plus grand nombre de marqueurs à l'état hétérozygote (méthode notée H sur la figure 2) ;
- retenir comme reproducteurs les individus porteurs, aux locus marqueurs, des allèles les plus rares (méthode notée R). Pour cela, on peut calculer un critère de choix inversement proportionnel au produit des fréquences des allèles portés, ou proportionnel au produit des compléments à 1 de ces fréquences ;
- retenir le groupe d'individus qui présente le taux d'hétérozygotie moyen maximal (méthode notée G). Le taux d'hétérozygotie est établi à partir de l'équation (2), en faisant la moyenne sur l'ensemble des marqueurs et en considérant les fréquences alléliques à l'intérieur du groupe de reproducteurs retenus.

Les deux premières méthodes sont simples à mettre en œuvre. Elles autorisent un choix des reproducteurs parmi l'ensemble des candidats, sans prise en considération de leur origine familiale, ou à l'intérieur de chacune des familles (contrainte notée W), ce qui suppose une connaissance de la structure familiale. La dernière méthode est plus lourde car il faut comparer toutes les combinaisons possibles de mâles et de femelles parmi l'ensemble des candidats disponibles (il existe des procédures itératives permettant d'obtenir des solutions approchées si le

temps de calcul est un facteur limitant). Cette troisième méthode peut, au prix de complications supplémentaires, être appliquée en combinant l'information aux marqueurs et l'information généalogique quand celle-ci est connue. Il convient alors de calculer, au sein de chaque groupe considéré, la parenté moyenne conditionnée par les génotypes aux marqueurs et les généalogies, et de retenir le groupe avec la plus faible parenté moyenne.

L'ensemble des travaux effectués permet de dégager quelques tendances générales, présentées ci-dessous et en partie illustrées à la figure 2.

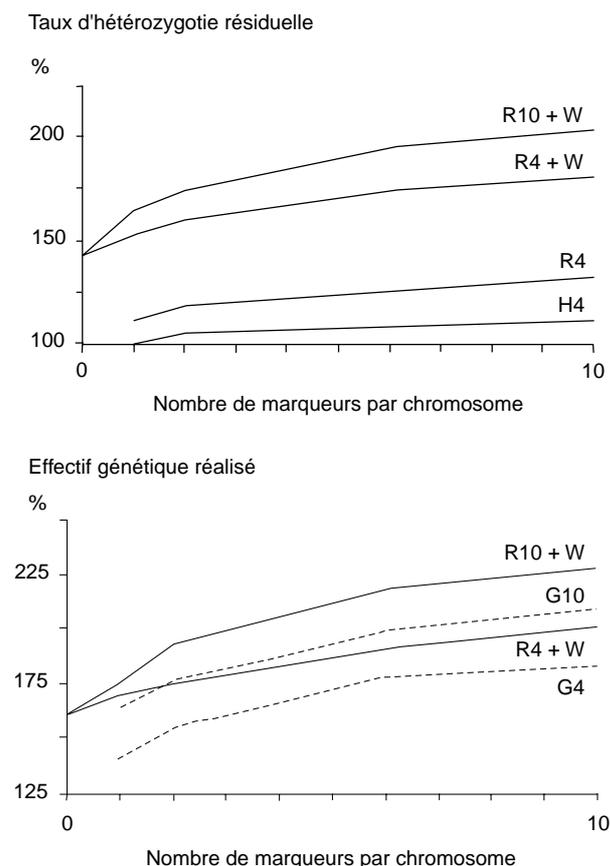
Parmi les deux méthodes simples, favoriser les porteurs d'allèles rares est plus efficace que favoriser les hétérozygotes. Ceci est d'autant plus vrai que le nombre de marqueurs est élevé, au moins dans la gamme de variation considérée ici.

Figure 2. Effet du nombre de marqueurs par chromosome sur l'efficacité relative de méthodes visant à préserver la variabilité génétique dans une population de 8 mâles et 24 femelles choisis parmi 72 candidats dans les deux sexes (d'après Toro et al 1998 et 1999).

La variabilité est appréciée à 1900 locus répartis sur le génome par le taux d'hétérozygotie résiduelle après 15 générations (figure du haut) et l'effectif génétique réalisé calculé d'après le taux moyen d'élévation des probabilités d'identité des gènes aux 1900 locus entre les générations 6 et 15.

Mode de choix des reproducteurs (voir texte) : H = hétérozygotes favorisés, R = porteurs d'allèles rares favorisés, G = groupe avec hétérozygotie maximale ; le chiffre à côté des initiales désigne le nombre d'allèles par marqueur ; W = choix intra-famille.

Base 100 = dérive pure (choix des reproducteurs totalement au hasard).



L'effet est encore plus important et l'avantage de la méthode «allèles rares» est encore plus net si, au lieu de considérer l'ensemble du génome, on s'intéresse aux marqueurs eux-mêmes et/ou aux zones proches de ces marqueurs. Ce point est important à considérer si l'on souhaite préserver la variabilité sur une zone spécifique du génome ou en des locus bien particuliers.

Ces deux méthodes contribuent cependant à modifier la structure familiale, surtout si la pression de sélection est forte. En effet, en un locus donné, choisir des hétérozygotes augmente la probabilité de retenir des reproducteurs issus de la même famille (par exemple une famille dont le père et la mère sont homozygotes pour des allèles différents). Cet impact est encore plus marqué lorsque l'on favorise les allèles rares. Ainsi, si l'on n'adopte pas de contrainte sur la structure familiale (voir plus loin), il est préférable de ne pas exercer une pression de sélection trop forte sur les critères liés aux marqueurs, c'est-à-dire qu'il peut y avoir avantage à ne pas forcément typer tous les jeunes mais seulement certains choisis au hasard : l'intérêt génétique rejoint alors l'intérêt économique.

L'imposition de contraintes sur la structure familiale (ici, cas extrême du choix intra-famille) accroît très nettement les possibilités de préservation de la variabilité génétique, car elle permet d'éviter l'effet de co-sélection souligné plus haut (cf figure 2). Ceci est d'ailleurs vrai, on le savait déjà, en absence de marqueur (méthode R+W, points d'abscisse zéro).

La méthode consistant à maximiser l'hétérozygotie du groupe de reproducteurs retenus se révèle très efficace aussi mais, à nombre d'allèles par marqueur constant, légèrement moins que la méthode «allèle rares» appliquée à un choix intra-famille (cf figure 2). Il est en fait nécessaire de combiner les informations de généalogies et aux marqueurs pour que l'optimisation de la variabilité du groupe devienne la méthode la plus efficace de toutes (résultats non montrés).

L'adoption des plans d'accouplement visant à minimiser la consanguinité future permet de légers gains d'efficacité par rapport à la panmixie (résultats non montrés ici).

L'efficacité de toutes ces méthodes dépend de la richesse de l'information représentée par les marqueurs. De ce point de vue, c'est une combinaison du nombre de marqueurs et du nombre d'allèles par marqueur qui semble jouer : par exemple, avec la méthode «groupe à hétérozygotie maximale», 2 marqueurs à 10 allèles sont plus efficaces que 6 marqueurs à 4 allèles (cf figure 2).

En définitive, la solution la plus simple, optimale ou sub-optimale sur le plan génétique, consiste à choisir des reproducteurs porteurs d'allèles rares en un nombre raisonnable de marqueurs polymorphes répartis sur tous les chromosomes, tout en imposant une contrainte sur la structure familiale.

4.2 / Situations avec sélection

Nous considérons ici le cas de populations sélectionnées sur un ou plusieurs caractères. L'existence de marqueurs pose deux types de question. Tout d'abord, on peut envisager d'utili-

ser des marqueurs indépendants des caractères considérés pour tempérer les effets de la sélection, en combinant index de valeur génétique et critères de variabilité aux marqueurs. Il faudrait déterminer les pondérations optimales à accorder aux deux types d'information et établir le gain d'efficacité espéré par rapport aux méthodes sans marqueurs. Toutefois, les préoccupations actuelles concernent surtout l'utilisation des marqueurs proches de QTL identifiés grâce à ces mêmes marqueurs (Sélection Assistée par Marqueurs ou SAM). Un des problèmes est d'optimiser la gestion de la variabilité au(x) QTL, d'une part, et aux gènes non détectés (polygènes), d'autre part (Manfredi 2000, cet ouvrage). Il s'agit là d'un champ de recherche largement ouvert. Signalons que la SAM peut être efficace pour éviter la perte d'allèles «favorables» à des QTL jouant sur des caractères secondaires. Des simulations (Verrier 2000) concernant deux caractères génétiquement antagonistes, l'un principal dans l'objectif de sélection et de nature polygénique, l'autre secondaire et gouverné par un QTL et des polygènes, ont en effet montré qu'avec un marqueur proche du QTL (taux de recombinaison de 2 %) et quand la fréquence initiale de l'allèle «favorable» est faible (0,1), la SAM permet, sans restreindre le

progrès génétique sur l'objectif global, de réduire de près du tiers le risque de perte de cet allèle au bout de 15 générations.

Conclusion

Les marqueurs peuvent être utiles pour préserver la variabilité génétique des populations d'effectif limité, que l'on s'intéresse à certaines zones du génome ou à son ensemble. Les méthodes proposées gagnent en efficacité si elles sont combinées à des méthodes «classiques» jouant sur la structure familiale. L'utilisation en pratique des marqueurs à des fins de conservation demeure cependant encore conditionnée à un abaissement des coûts de typage. Des recherches sont encore nécessaires pour ce qui est de leur utilisation en vue de combiner préservation de la variabilité et progrès génétique.

Remerciements

Les auteurs remercient M.Y. Boscher, J.C. Mériaux (LABOGENA), C. Vauchez (SYSAAF), P. Le Roy, P. Sellier et H. de Rochambeau (INRA) pour leurs informations et commentaires.

Références

- Amigues Y., Mériaux J.C., Boscher M.Y., 2000. Utilisation de marqueurs génétiques en sélection : les activités de LABOGENA. INRA Productions Animales, numéro hors série « Génétique moléculaire : principes et application aux populations animales », 203-210.
- Chevalet C., 1992. Utilisation de marqueurs pour la sauvegarde de la variabilité génétique des populations. INRA Productions Animales, Numéro hors série «Eléments de génétique quantitative et application aux populations animales», 295-297.
- Chevalet C., Rochambeau H. de, 1986. Variabilité génétique et contrôle des souches consanguines. Sciences et Techniques des Animaux de Laboratoire, 11, 251-257.
- Estoup A., Gharbi K., San Cristobal M., Chevalet C., Haffray P., Guyomard R., 1998. Parentage assignment using microsatellites in turbot (*Scophthalmus maximus*) and rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*) hatchery populations. Canadian Journal of Fisheries and Aquatic Science, 55, 715-725.
- Kremer A., 1995. Les marqueurs moléculaires en génétique des populations. In : D. de Vienne (ed), Les marqueurs moléculaires en génétique et biotechnologies végétales, 2ème édition, 119-138. INRA, Paris.
- Manfredi E., 2000. Intérêt et limites de la sélection intra-race assistée par marqueurs. INRA Productions Animales, numéro hors série « Génétique moléculaire : principes et application aux populations animales », 239-242.
- Moureaux S., Verrier E., Ricard A., Mériaux J.C., 1996. Genetic variability within French race and riding horse breeds from genealogical data and blood marker polymorphisms. Genetics Selection Evolution, 28, 83-102.
- San Cristobal M., Chevalet C., 1997. Error tolerant parent identification from a finite set of individuals. Genetical Research, 70, 53-62.
- Toro M., Silió L., Rodríguez J., Rodríguez C., 1998. The use of molecular markers in conservation programmes of live animals. Genetics Selection Evolution, 30, 585-600.
- Toro M., Silió L., Rodríguez J., Rodríguez C., Fernández J., 1999. Optimal use of molecular markers in conservation programmes. Genetics Selection Evolution, 31, 255-261.
- Verrier E., 1992. La gestion génétique des petites populations. INRA Productions Animales, Numéro hors série «Eléments de génétique quantitative et application aux populations animales», 265-271.
- Verrier E., 2000. Marker assisted selection for the improvement of two antagonistic traits under mixed inheritance. Genetics Selection Evolution (soumis).
- Verrier E., Colleau J.J., Foulley J.L., 1994. Le modèle animal est-il optimal à moyen terme ? In : J.L. Foulley, M. Molénat (eds), Séminaire modèle animal, 26-29 septembre 1994, La-Colle-sur-Loup, France, 57-66.

