

ASIRPA

Analyse Socio-économique des Impacts de la
Recherche Publique Agricole

La sélection génomique bovine

Executive Summary

Janvier 2013

Version révisée le 17 juillet 2014

Amandine Hocdé
Pierre-Benoît Joly

Alors que l'amélioration génétique des animaux était jusqu'ici basée sur la génétique quantitative, discipline étudiant l'hérédité des caractères, les avancées en génomique, liées à l'émergence de la bioinformatique, vont amener les différents acteurs à envisager une nouvelle approche de sélection : la sélection génomique. Celle-ci permettrait de s'affranchir des schémas de sélection sur descendance, longs et coûteux, qui évaluent la valeur génétique d'un reproducteur à partir de la mesure des performances de ses descendants. Avec la sélection génomique, la valeur génétique peut être évaluée à partir des informations contenues dans son génome, c'est-à-dire dès sa naissance.

Cette perspective n'en est plus une puisqu'elle est déjà mise en application dans plusieurs pays dont la France en races laitières. Les premiers index génomiques de taureaux ont ainsi été révélés en France en 2008 pour la race Prim'Holstein et les premières doses de semences de « taureaux génomiques » ont été diffusées dès 2009. En 2012, ces semences représentaient 60% des inséminations artificielles en Prim'Holstein. La vitesse de mise au point et de diffusion de cette nouvelle méthode est donc exceptionnellement élevée.

Contexte

Depuis la loi d'orientation agricole de 1966, l'INRA est chargé par l'Etat d'assurer la recherche intégrée et finalisée dans le domaine de l'amélioration génétique des animaux, une mission qui a été prolongée par la loi d'orientation de 2006. Par ses recherches, l'Institut doit contribuer « à l'amélioration et à la gestion des ressources zoogénétiques [...] dans les domaines de la connaissance des génomes, de la variabilité génétique des caractères et des méthodes de gestion des populations. » Il participe à l'élaboration des objectifs de sélection et à la gestion des informations nécessaires (génétiques et phénotypiques) et enfin peut proposer des méthodes nouvelles (protocoles d'évaluation, gestion de populations,...) en vue de leur adoption par les professionnels.

Ces activités comprennent :

- la gestion de la base de données génétique nationale au Centre de Traitement de l'Information Génétique,
- l'évaluation des reproducteurs, avec le développement de méthodes et d'outils afin de garantir les données et les index génétiques fournis,
- la participation à la gestion du dispositif génétique français et à la Commission Nationale d'Amélioration Génétique qui est chargée d'élaborer des propositions concernant le dispositif de sélection pour le Ministère de l'Agriculture.

Le bassin de connaissances ayant donné naissance à la sélection génomique rassemble la génétique quantitative, la génétique moléculaire et la bio-informatique. L'INRA est reconnu et fait partie des 5 groupes leaders dans ce domaine (avec l'USDA, Iowa State Univ., l'Université d'Aarhus et une équipe australienne). La démonstration de la possibilité d'estimer des valeurs génétiques à partir de marqueurs génétiques est faite dans un article scientifique dès 1990. Il faut attendre 2001, pour qu'un autre article démontre qu'avec des marqueurs moléculaires proches des séquences codant pour des caractères quantitatifs, il est possible d'obtenir des valeurs génétiques dont la précision à la naissance serait similaire à la précision des valeurs après testage sur descendance. Néanmoins, la mise en œuvre de cette idée a été conditionnée par la mise au point de technologies d'analyse à haut débit et la disponibilité de puces à ADN ainsi que des algorithmes permettant de traiter les informations obtenues.

Inputs et situation productive

Les réseaux d'acteurs mobilisés résultent d'un héritage historique : la sélection des ruminants est basée sur une organisation coopérative avec de très nombreux organismes. La structure de ce secteur est très éclatée : environ 250 organismes contribuent à fournir des données au système d'information génétique national.

Au sein de ce système, l'INRA représente la crédibilité scientifique, grâce à la reconnaissance de ses chercheurs, et la garantie de la confidentialité des données du système d'information génétique : il est le seul à pouvoir y accéder librement afin de générer les évaluations génétiques et génomiques. Les principaux partenaires de l'INRA sont les suivants :

L'UNCEIA

L'UNCEIA est une union de coopératives dont les missions essentielles sont l'élaboration du progrès génétique et sa diffusion par l'insémination artificielle. Elle dispose d'un département de recherche, regroupant une vingtaine de personnes qui travaillent sur deux thématiques principales : les problèmes de reproduction et les méthodes de sélection. Au travers de ce département, l'UNCEIA monte et finance des programmes de recherche seule ou en étroite relation avec l'INRA.

Le GIS AGENAE et ApisGene

En 2001, avec la volonté de l'INRA d'amplifier les recherches, est lancé le GIS (Groupement d'Intérêt Scientifique) AGENAE regroupant les professionnels et l'INRA avec pour but de développer la génomique de 4 espèces (bovin, poisson, porc et poulet) dont les pistes se révèlent prometteuses. L'ambition est en outre de créer de nouveaux outils afin d'aider à la sélection. Les deux principaux objectifs de cette structure (ApisGene pour les bovins) étaient : (i) d'une part d'organiser la parole des professionnels auprès de l'INRA afin d'orienter les recherches et (ii) d'autre part de cofinancer des programmes de recherche pour répondre aux orientations de recherche définies.

Labogena

Labogena est issu d'une unité INRA qui a été modifiée en GIE (Groupement d'Intérêt Economique) en 1994 afin de permettre le développement de l'activité de prestation de service en ce qui concerne les analyses génétiques (filiation, génotypages...). En 2007, lorsque la perspective des génotypages à partir de puces Illumina haut débit a émergé, Labogena s'est doté d'une plateforme Illumina (pour un investissement d'1.5M€) qui dote les acteurs français d'un outil performant pour les analyses en routine requises pour la sélection génomique.

Eurogenomics

Il s'agit d'un consortium européen ayant pour objectif de mutualiser les mesures et les données sur les populations de référence en Europe.

Les recherches françaises sur la sélection génomique bovine française ont bénéficié d'une mobilisation rapide et importante des différents acteurs impliqués. Actuellement les effectifs concernés sont de 10 ingénieurs de l'Institut de l'Élevage, de 4 ingénieurs de l'UNCEIA et de 20 permanents de l'INRA (chercheurs et ingénieurs) ainsi que de nombreux doctorants. L'INRA est responsable de la coordination et de la supervision des recherches. L'évolution des compétences s'est faite particulièrement vis-à-vis de la maîtrise des technologies de haut débit, accompagnée d'un développement de la bio-informatique.

Au sein du bassin de connaissances mondial, l'originalité et la force de l'INRA est son lien très fort et historique avec la profession et sa compétence dans la gestion de l'ensemble des données génétiques et phénotypiques. L'Institut a ainsi l'avantage d'avoir été constant dans la durée vis-à-vis de son engagement dans ces recherches, les compétences ont ainsi été maintenues en permanence.

Outputs de la recherche :

Un savoir-faire et des publications

L'ensemble des recherches menées par l'INRA et ses partenaires (organisations professionnelles françaises, partenaires de recherche internationaux) a permis à la France de se doter d'un savoir-faire secret original par rapport aux partenaires internationaux en termes d'évaluation génomique qui se matérialise au travers d'un logiciel, le logiciel SamG. Ce logiciel met en œuvre la méthode d'évaluation génomique élaborée par l'INRA. Cette méthode se distingue des autres approches employées à l'étranger car elle couple les informations issues des SNP (*Single Nucleotide Polymorphism*) et les informations issues de la localisation des séquences codantes (QTL – *Quantitative Trait Loci*) (Cf. le projet AMASGEN, financé par l'ANR, qui a permis de démontrer l'intérêt de coupler ces deux types d'informations). Alors que la mise en pratique concrète de la méthode au travers du logiciel est secrète, la partie théorique (i.e. les algorithmes) a fait l'objet de nombreuses publications.

Les découvertes de QTL issues majoritairement du projet CARTOFINE sont, par contre, secrètes et aucun résultat n'a été publié. La publication des résultats a été rendue difficile par leur caractère secret : aucun QTL n'a été publié, ce qui a privé d'un gros potentiel de publication.

Des populations de référence dynamiques

Les recherches ont abouti à la mise en place d'une population de référence pour les 3 races françaises principales : Normande (population franco-française d'environ 2 000 taureaux), Montbéliarde (2 500 taureaux) et Prim'Holstein (4 000 taureaux dès 2008). Ce système de population de référence est dynamique puisque chaque individu génotypé et disposant des données de performance de ces filles vient incrémenter la population de référence de sa race.

Les méthodes de sélection génomique

Ainsi la disponibilité en France de larges populations de taureaux testés sur descendance et génotypés sur la puce « BovineSNP50 » d'Illumina dans les 3 principales races de bovins laitiers et les travaux de recherche menés dans le cadre du projet AMASGEN (validation de la méthode) ont permis la mise en place d'une Sélection Assistée par Marqueurs (SAM) de seconde génération en juin 2008, qui évoluera en juin 2010 en SAMG (sélection génomique selon la méthode française). La distinction entre SAM2 et SAMG résulte principalement d'une amélioration de la méthode, on passe d'une sélection assistée par marqueurs (SAM2, avec marqueurs SNP, utilisation des informations des QTL) à une véritable sélection génomique (SAMG, utilisation des informations des QTL et des haplotypes de SNP).

Dans tous les cas, dès la SAM2 en 2008, une évaluation génétique fiable de l'individu est disponible sur les 35 caractères classiquement évalués, sans avoir recours aux informations de performance de ses filles.

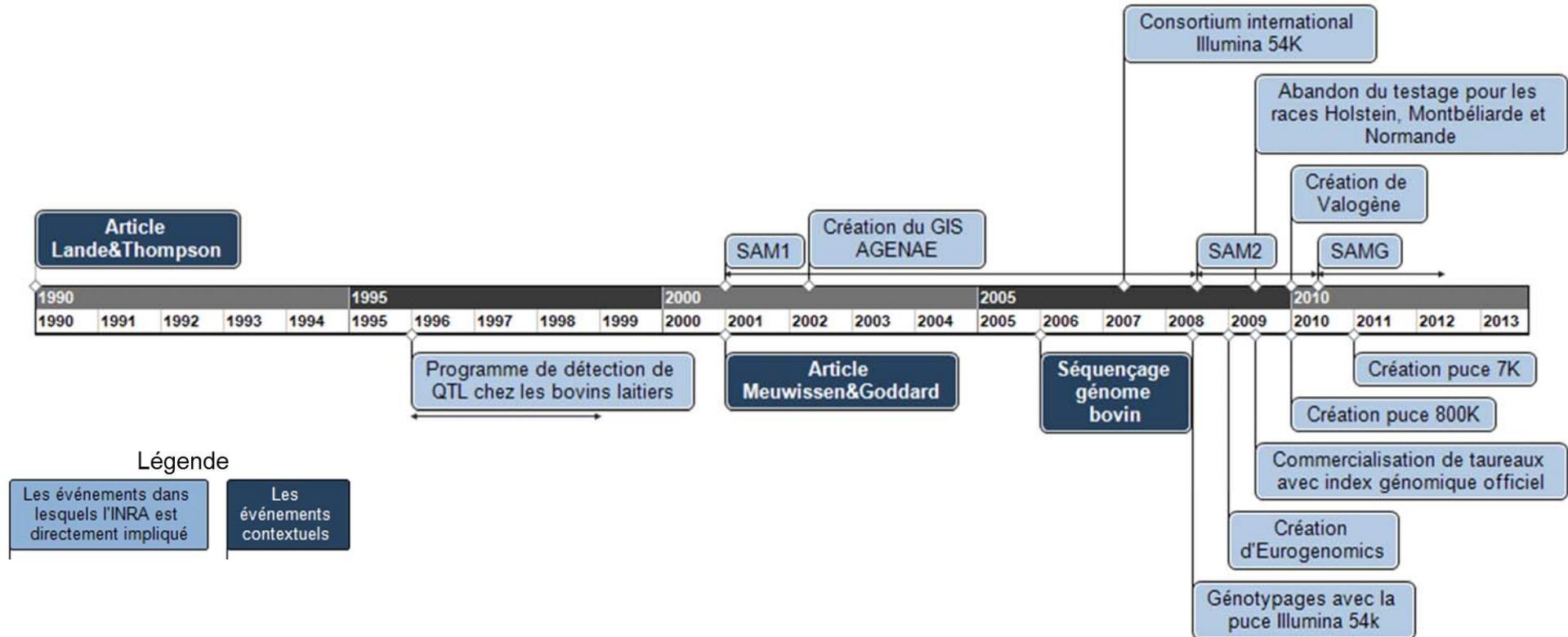
Circulation des connaissances et intermédiaires :

Un mandat de valorisation et un intermédiaire, Valogène

Afin de valoriser les résultats de ses recherches, l'INRA a confié à ApisGene un mandat de valorisation des résultats. ApisGene est donc en charge de gérer l'utilisation du savoir-faire secret et de le faire rémunérer pour le compte de l'INRA et d'ApisGene. Pour ce faire, ApisGene a accordé une licence exclusive d'exploitation valable jusqu'en 2015 à Valogène, une société créée en 2010 à cette fin par les entreprises de sélection. Cette structure de valorisation assure l'interface entre les professionnels désirant obtenir un index génomique et l'INRA qui effectue le calcul de cet index.

Les acteurs souhaitant diffuser des index génomiques pour leur compte ou offrir ce service à leurs clients doivent se faire référencer auprès de Valogène et deviennent alors des Grands Comptes (GC). Ces GC peuvent donc être soit des structures utilisant directement les index génomiques comme les Entreprises de Sélection (ES) soit des structures en contact avec une communauté territoriale d'éleveurs (par exemple Contrôle laitier) ou raciale (organisme de sélection).

Chronologie



- Les recherches sur la génomique ont débuté à l'INRA en 1996, et ont connu un investissement soutenu de long terme : programme de détection de QTL puis SAM 1.
- Le turning point qui a permis de passer de la recherche appliquée, qui durait depuis 10 ans, au développement d'une réelle évaluation génomique résulte d'une innovation technologique et d'une réactivité de l'INRA et de la profession. Avec la participation de la France en 2006 dans le consortium international pour l'élaboration d'une puce de 54 000 marqueurs, la possibilité d'une évaluation génomique se concrétise.
- Le développement de la sélection génomique est alors extrêmement rapide, dès 2009, les premiers taureaux avec un index génomique officiel sont commercialisés et le testage sur descendance est abandonné → la sélection des taureaux se fait maintenant sur un index génomique.
- L'avancée technologique que constituent les puces SNP permet d'étendre et d'adapter la gamme des puces aux besoins et aux acteurs (7K pour les femelles des éleveurs et 800K pour la recherche d'une possibilité de population de référence multiraciale).

Nb: SAM 1= marqueurs microsatellites → utilisation par la profession: tri des taureaux avant l'entrée en testage. SAM2= marqueurs SNP (puce 54 000K) → utilisation: tri des taureaux dans les stations, génotypage massif des taureaux (programme Cartofine) pour constituer la population de référence. SAMG= évaluation génomique

Impacts 1 :

Dès la première année de diffusion (campagne 2009-2010), la gamme génomique a représenté 20% des mises en place de semences. En 2012, 3 ans après leur première utilisation en France, les « taureaux génomiques » représentent 60% des semences utilisées en insémination artificielle en race Prime Holstein. L'impact est en premier lieu économique dans la mesure où (i) les performances d'un taureau sont connues dès sa naissance (on gagne 5 ans par rapport à la sélection sur descendance) et (ii) il y a une accélération du progrès génétique, estimée à 100% par certains experts du domaine. Une simulation économique montre que l'impact économique est majeur :

- avec une hypothèse de progrès génétique de 50%, le surplus économique est supérieur à 1 Md€ sur la période 2009-2022 (valeur actuelle 2012) ;
- avec une hypothèse de doublement du progrès génétique, le surplus économique est de 2,1Md€ sur la période 2009-2022 (valeur actuelle 2012).

Impacts 2 :

La généralisation de l'usage de la sélection génomique ne pose pas de problème particulier compte tenu de la nature générique de la technique et des configurations productives existantes. Actuellement, les 3 grandes races laitières utilisées en France (Holstein, Montbéliarde, Normande) bénéficient de programmes de sélection génomique. Il en est de même pour les races à viande.

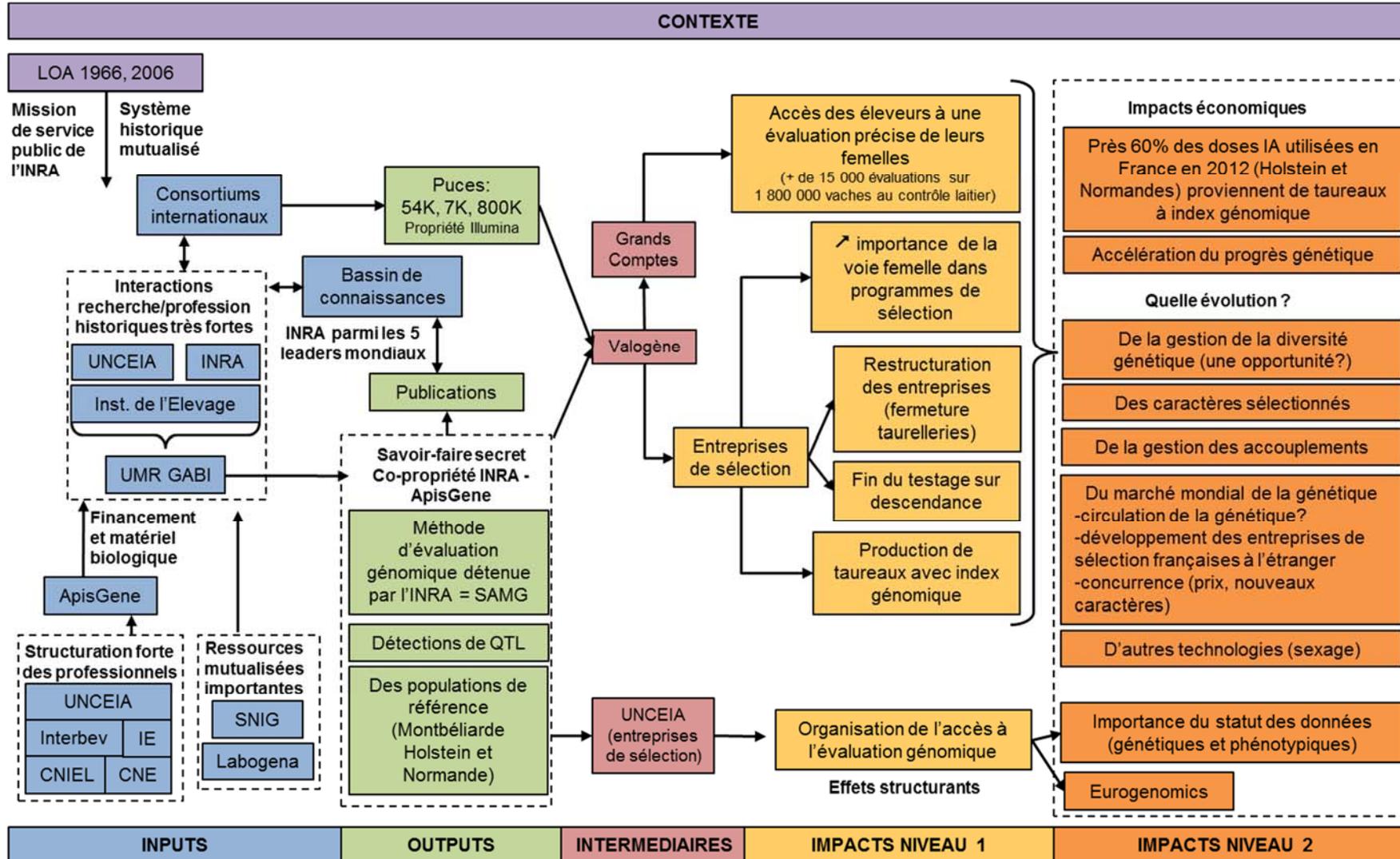
Les chercheurs contactés s'accordent pour reconnaître que la sélection génomique permettra d'étendre la base génétique de la sélection car il devient possible d'utiliser des animaux provenant de familles moins étudiées par la recherche dans le passé. La sélection génomique devrait également permettre d'étendre la gamme des caractères sélectionnés.

Impacts potentiels :

A l'avenir, l'impact dépendra des éléments suivants :

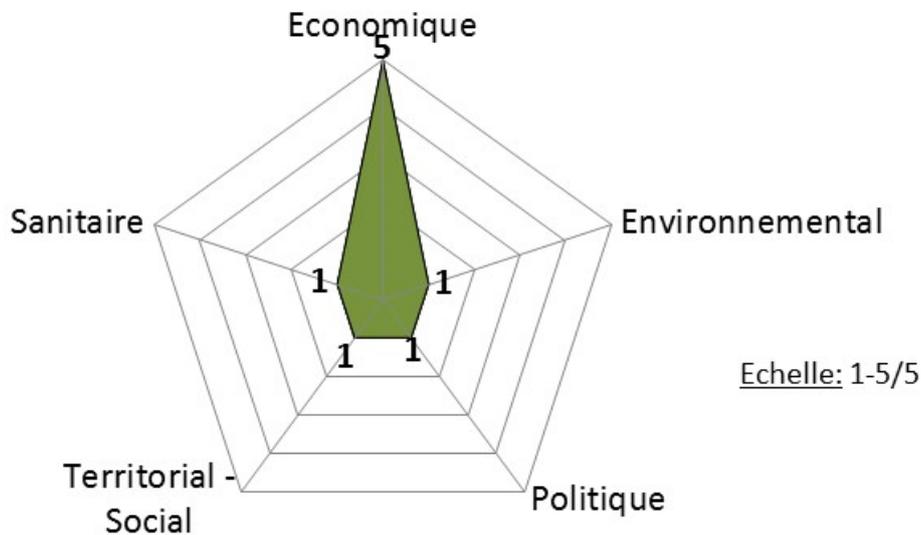
- possibilité de sélectionner par la voie femelle et d'une meilleure gestion des accouplements, ce qui pourrait encore accélérer le progrès génétique ;
- évolution du coût de la technologie à haut débit qui conditionne le coût du génotypage (environ 60€/génotypage actuellement) ;
- structuration du marché de la génomique (montée des acteurs privés, possibilités de structuration d'une « génomique européenne » avec Eurogenomics) ;
- évolution de la circulation et du partage de données.

Impact Pathway



- Les interactions fortes entre l'INRA et la profession résultent d'un héritage historique lié à l'organisation de la sélection génétique en France. Ce système fortement mutualisé a permis à la recherche de disposer de bases de données et de moyens de génotypage pour développer une méthode d'évaluation génomique robuste et un savoir-faire internationalement reconnu.
- Valogène diffuse l'évaluation génomique des taureaux et mères à taureaux. Les Grands Comptes assurent la diffusion de l'indexation génomique aux éleveurs depuis 2011. Mais moins d'1% des femelles enregistrées au contrôle laitier ont été indexées à ce jour.
- La diffusion de la prestation d'évaluation génomique est le fait d'un investissement fort de l'UNCEIA dans (i) la structuration du système (création de Valogène et organisation du transfert) (impacts 1) et (ii) la consolidation du système de diffusion au niveau international avec la création d'Eurogenomics (la taille de la population de référence a été augmentée par la mise en commun des populations de référence de l'Allemagne, des Pays-Bas, des Pays Nordiques, de la Pologne et de l'Espagne.) (impacts 2). Cette généralisation soulève des questions sur l'évolution et l'importance du statut des données phénotypiques.

Vecteur d'impact



Dimension d'impact	Importance	
Economique	5/5	<ul style="list-style-type: none"> - 3 ans après le début de la diffusion, 60% des doses IA utilisées proviennent d'un taureau évalué de manière génomique. -Augmentation de l'importance de la voie femelle dans les schémas de sélection. -Indexation précise des femelles et valeur économique des femelles selon leur index. -Possibilité de sélectionner sur de nouveaux caractères. -Accélération du progrès génétique. Si augmentation de 50%, surplus économique > 1Md€ sur la période 2009-2022. Si augmentation de 100% (doublement), surplus économique de 2,1Md€ sur la période 2009-2022. (valeur actuelle 2012) - Potentiellement la sélection génomique bovine aurait un impact économique durable sur l'amélioration de la gestion de la variabilité génétique (de la contrainte à la ressource, exploration de nouvelles familles)

Source des données :

Cette étude de cas est fondée sur un travail bibliographique et une dizaine d'entretiens semi-directifs conduits avec les acteurs français de la sélection génomique bovine : responsables scientifiques INRA, Directeur de Prim'Holstein France, éleveurs, président du Conseil d'élevage, représentant du réseau UNCEIA et de la société Valogène...