L’épigénétique permettra t-elle de prédire les performances des animaux d’ici 10 ans ?

Chris Hozé

Ingénieure R&D ELIANCE

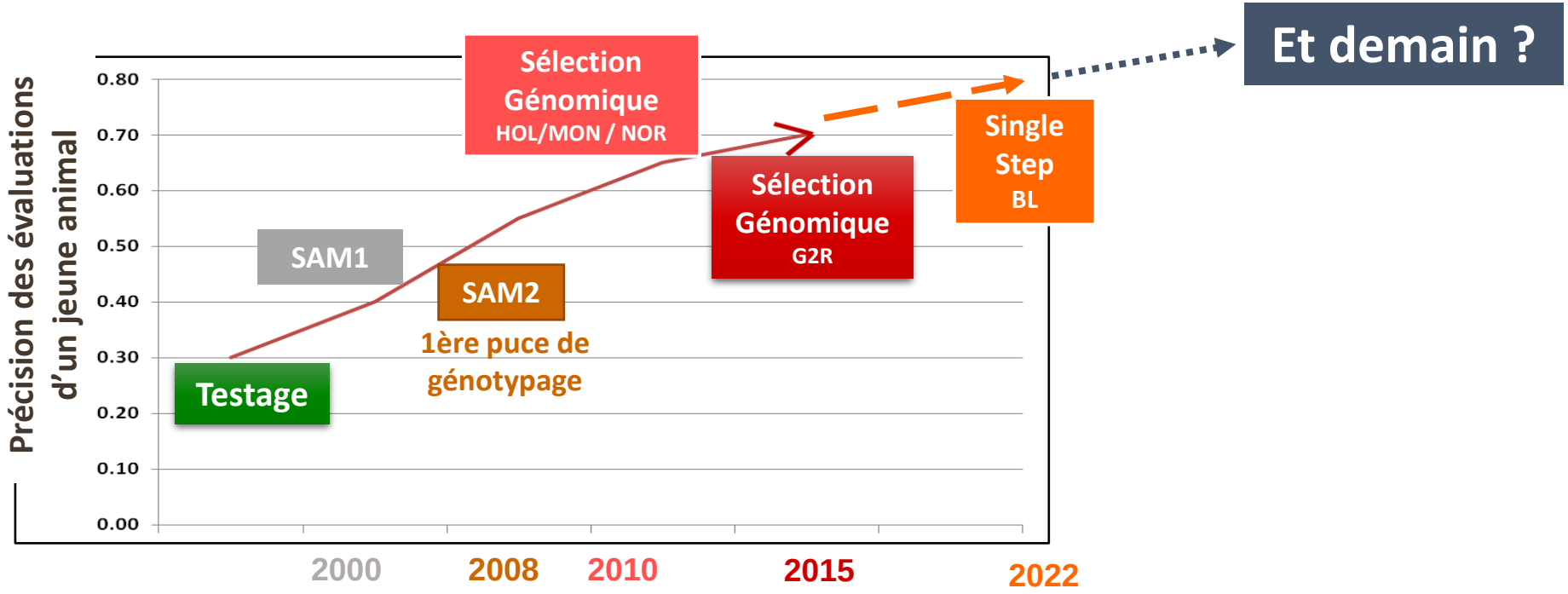
Cheffe de projet génome et épigénome

Chris HOZE

Arrivée en février 2010 dans l'équipe R&D Génétique et Génomique Bovine

Déploiement de la sélection génomique	Utilisation de la sélection génomique et gestion des populations	Analyse des données de séquences complètes	Enjeux autour de l'épigénétique
• **2010** : Mise en place d'évaluations génomiques sur les caractères fonctionnels • **2011-2014** : Doctorat : Etude de l'intérêt d'une population de référence multiraciale • **2015** : Participation à la mise en place des évaluations génomiques dans les races régionales	• **2018** : Prise en compte de la consanguinité et les anomalies génétiques en sélection • **2020** : Gestion conjointe de la diversité et du progrès génétique : ➢ simulation de schéma en race Abondance	• **Depuis 2016** : Recherche de gènes pour améliorer la précision évaluations génomiques • **Depuis 2018** : Recherche d'anomalie génétique ➢ mutation ABO	• **2017-2022** : • Projet ALLICE • Rôle de l'épigénétique dans la fertilité du taureau • **Depuis 2021-…** : • Projet ELIANCE • Rôle de l'épigénétique sur les performances des animaux

La génomique : une révolution dans la sélection des animaux



Années 2000 : début des travaux autour de la sélection assistée par marqueurs

La lecture du génome a rendu possible la sélection des animaux dès leur plus jeune âge

Quelles évolutions attendre dans les dix prochaines années ?

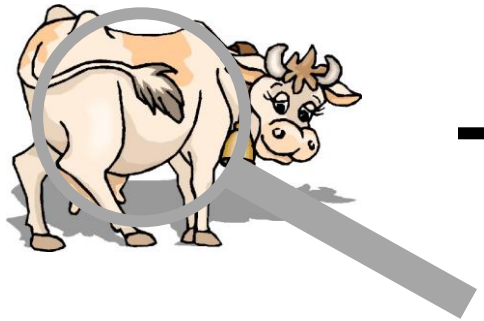
Retour sur la révolution génomique

Les marques épigénétiques :
des interrupteurs du génome

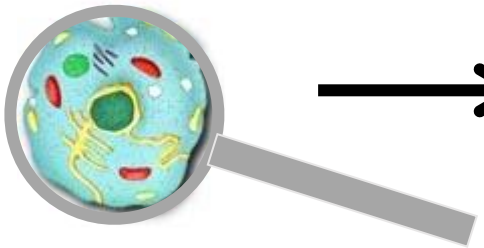
Quels perspectives d'utilisation
de l'épigénétique chez les bovins ?

De l'animal au génome

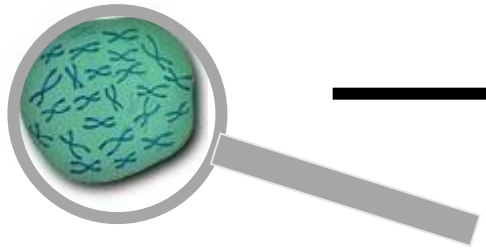
Animal



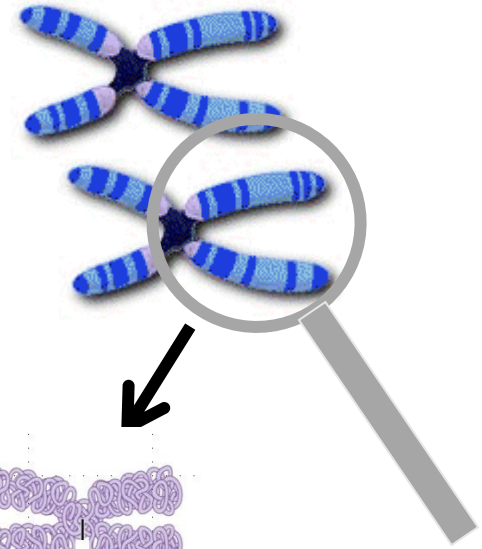
Cellule de l'animal



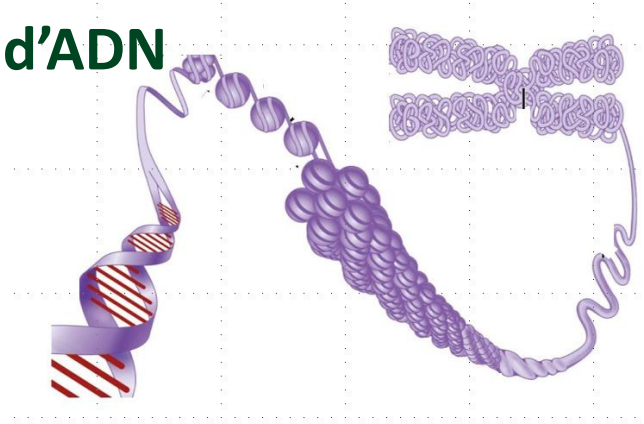
Noyau de la cellule

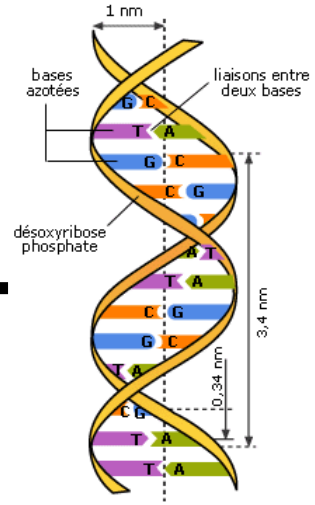


Chromosome du noyau



Double hélice d'ADN





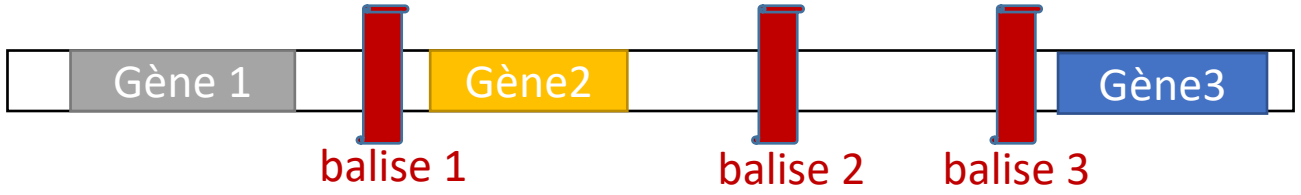
L'information génétique : l'enchainement non aléatoire des paires de bases

1 lettre = 1 base

Source INRA Prod. Anim., John Wiley and Sons

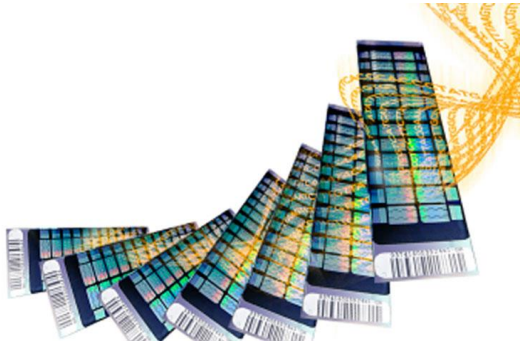
Les marqueurs génétiques : outil de la génomique

- **On ne connait pas l'ensemble du génome d'un individu (3 milliards de pb)**



- **On utilise des marqueurs génétiques : « balises » du génome**
  - Régions facilement détectables
  - Dont on connait la position
  - Présentant différentes versions

- **Depuis 2019, une puce unique EuroGMD©**
  - 45 000 « balises » réparties sur le génome
  - Maitrise des coûts grâce à l'offre groupée auprès d'Illumina



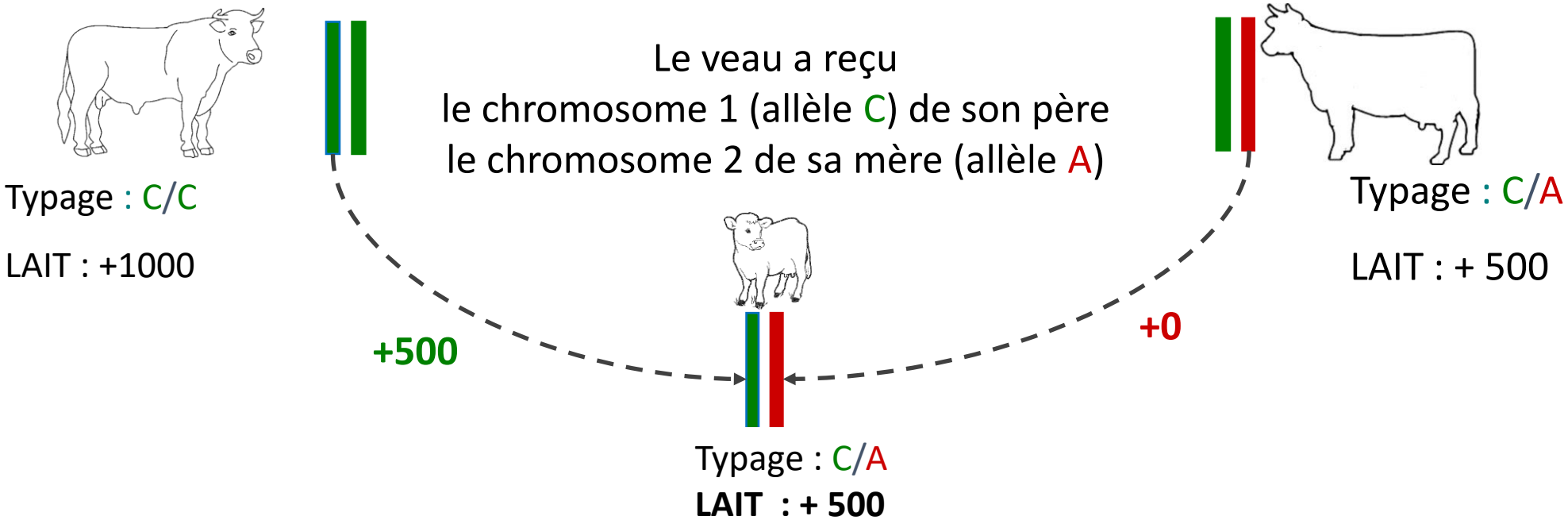
illumina®

EURO Genomics
for reliable cattle breeding

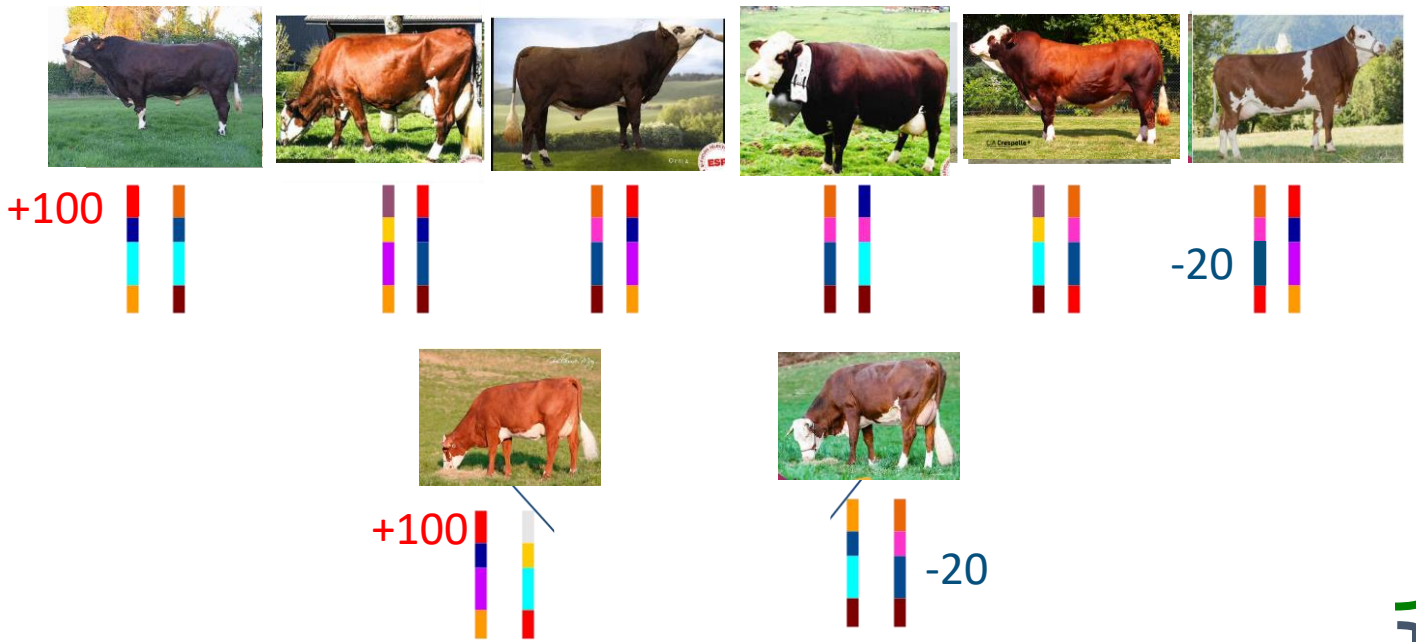
VALOGENE
société de diffusion des index génomiques

Les marqueurs génétiques pour suivre la transmission des régions du génome

- **QTL = Région qui a un effet plus ou moins fort sur le caractère étudié**
- **On utilise les marqueurs génétiques pour savoir quels segments d'ADN ont été transmis d'une génération à l'autre**



Les marqueurs génétiques pour suivre la transmission des régions du génome

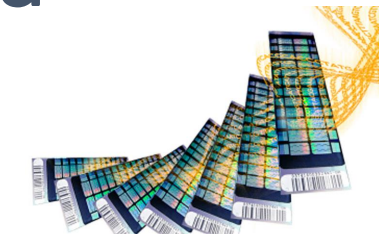


On estime les effets des régions QTL sur la population de référence (= animaux typés avec performances)

On applique les effets aux candidats

Les marqueurs permettent de prédire le potentiel génétique des animaux dès leur plus jeune âge

Les marqueurs génétiques pour suivre la transmission des régions du génome



- **Une puce à façon : marqueurs spécifiques France**
  - Des marqueurs "recherche" en plus des marqueurs de la sélection génomique
  - Une puce en évolution constante : 4ème version de l'EuroGMD© en 2023

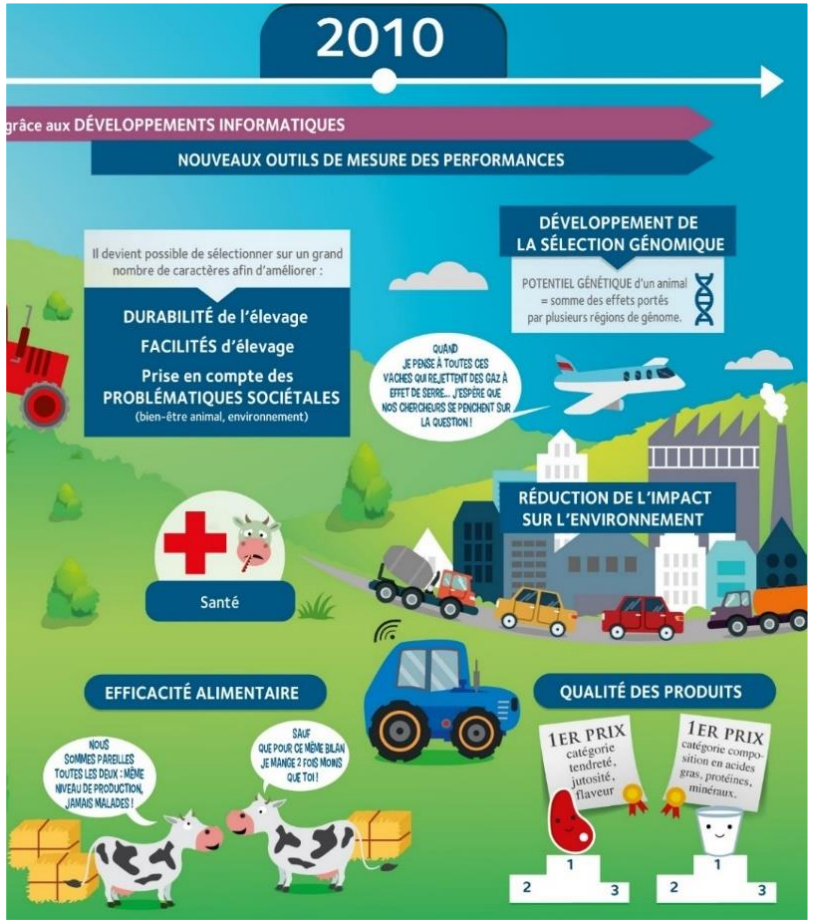
- **Des marqueurs pour le contrôle de parenté**
  - Vérification de parenté, Assignation si nécessaire

- **Des informations disponibles directement sur la puce en plus des index**
  - Anomalies / Mortalité embryonnaire
  - Gènes d'intérêt : Coloration / Gène sans corne / Production / Fromageabilité
  - Mise à jour des tests génétiques en fonction des avancées de la recherche

Les marqueurs permettent de connaitre le statut aux gènes d'intérêt

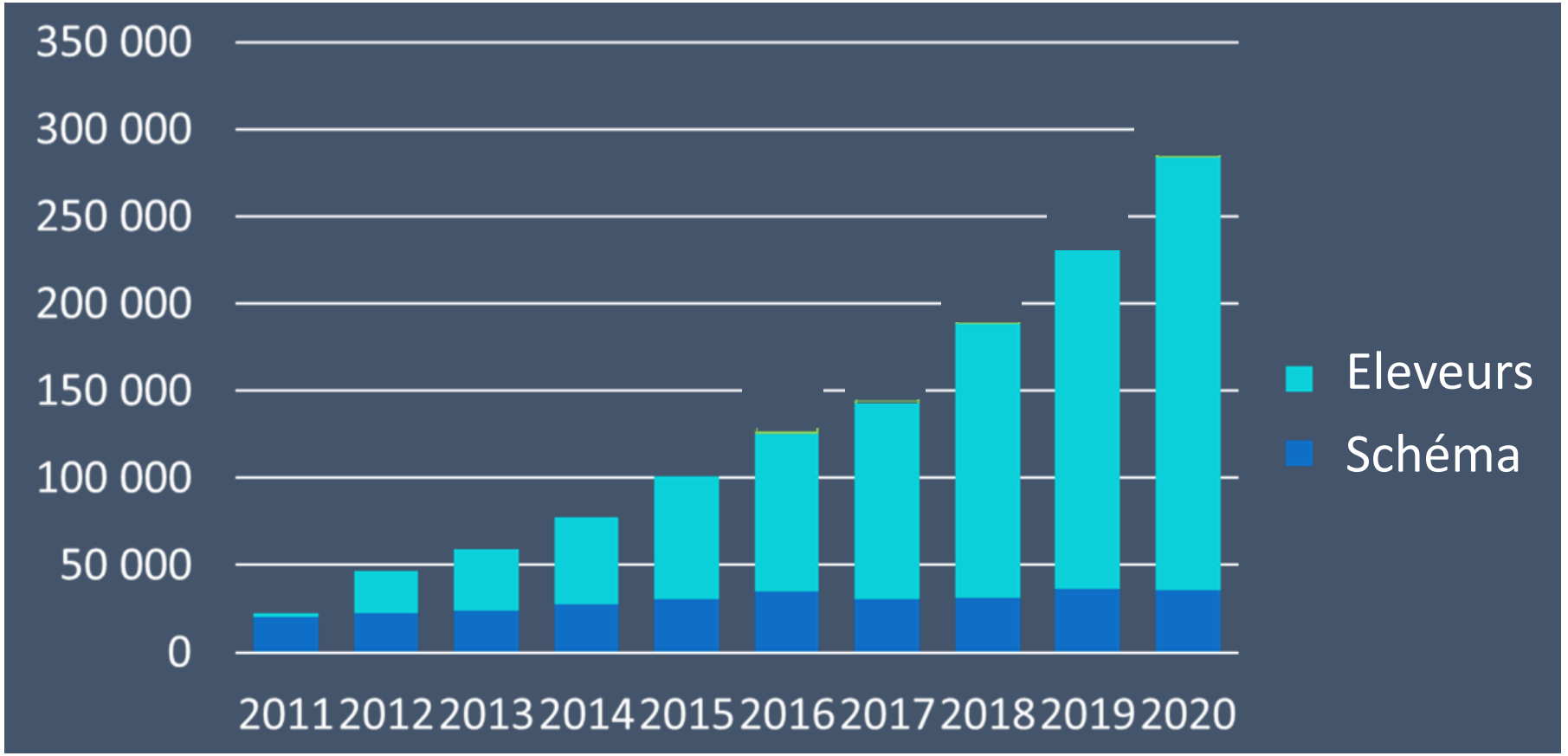
L’impact de la sélection génomique sur les schémas de sélection

- **Trois évaluations officielles par an**
  - 30 à 40 caractères indexés pour l’ensemble des races laitières
  - Des indicateurs rendus chaque semaine
- **Précisions satisfaisantes pour les candidats**
  - Quel que soit l’âge et le sexe de l’animal !
  - Même pour des caractères à héritabilités faibles
  - Suppression du testage sur descendance
- **Meilleur équilibre entre les différents caractères**
  - Moins de poids sur la production laitière
  - Plus de poids sur les caractères fonctionnels
- **Possibilité de sélectionner sur de nouveaux caractères**
  - En particulier caractères difficiles à mesurer
  - Ex : Fromageabilité du lait



D’après Vinet A.

La démocratisation du génotypage



D'un outil schéma à un outil accessible à tous les éleveurs

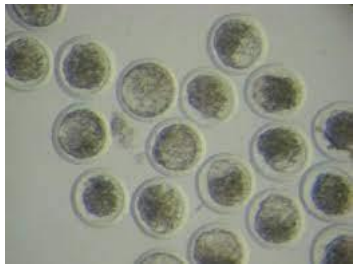
10 fois plus d'animaux typés par an qu'en 2011

Une augmentation liée au génotypage des femelles

L’impact de la sélection génomique sur la gestion du troupeau

- **Accroître le progrès génétique annuel**
  - Meilleure gestion du renouvellement
  - Plus de précision dans les plans d’accouplements

- **De nouvelles stratégies :**
  - Génotypage de l'embryon
    - Réimplanter les meilleurs embryons
  - Génotypage des génisses + semence sexée
    - Produire des génisses à haute valeur ajoutée
    - Développer le croisement viande



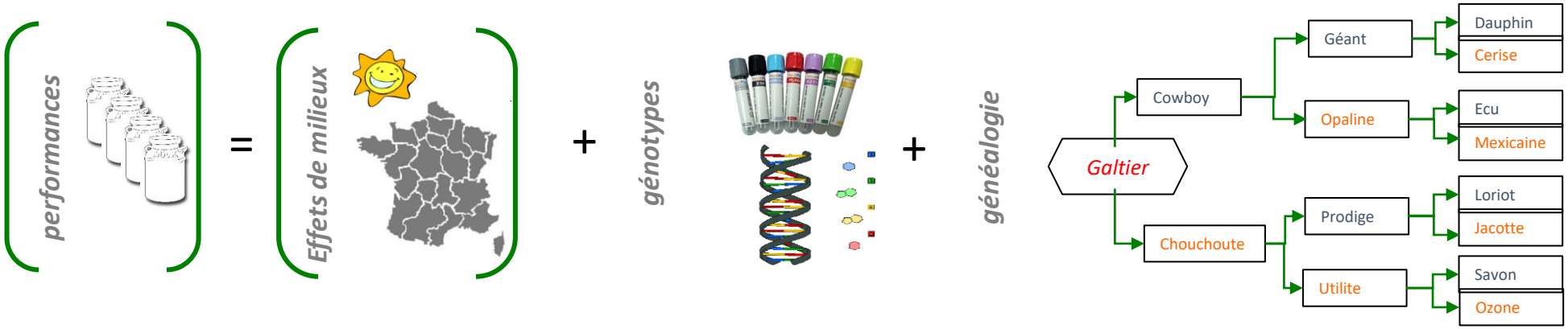
En 2022 : passage au Single-Step

Prise en compte des performances de l'ensemble des animaux avec performances + leur généalogie + des génotypes des animaux typés (avec ou sans performances)

Tous les effets [génétique + marqueur + environnement] sont estimés en même temps

Les animaux non typés avec performances sont pris en compte

On tient compte des animaux génotypés qui ont été réformés

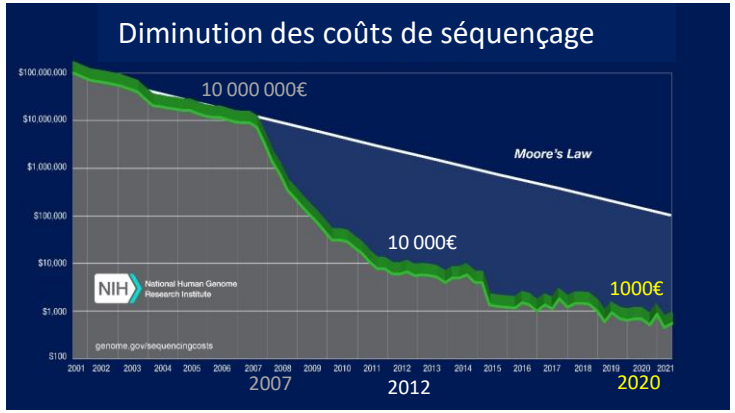


Les animaux typés apportent de l'information génomique aux animaux non typés

Les animaux avec performances apportent de l'information aux animaux typés

Une meilleure précision des index !

Demain : Lire l'ensemble du génome ?

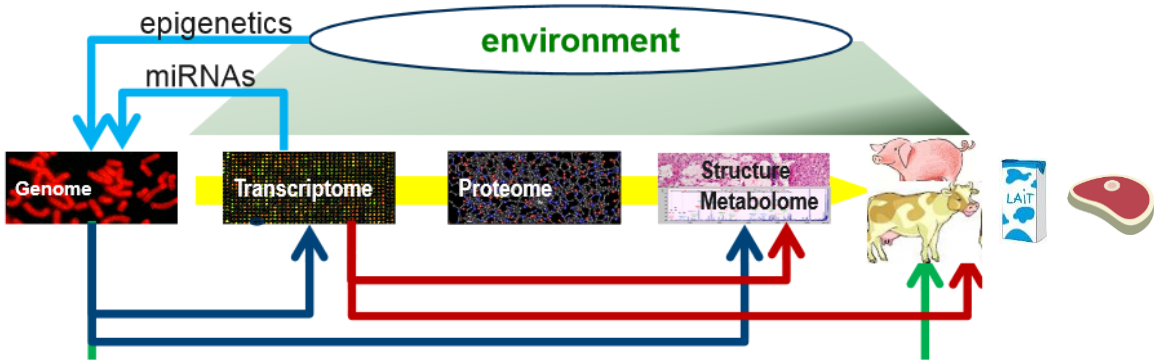


- **Les données de génotypage**
  - **45 000** marqueurs « balises » faciles à détecter
  - N'ayant pas d'effet direct sur le caractère
- **Les données de séquence complète**
  - Lecture de l'ensemble du génome d'un individu
  - **30 millions** de variations
- **Une technologie qui devient accessible en recherche**
  - 2022 : 5216 animaux séquencés consortium 1000 génomes bovins
  - Dont 941 animaux par UMT e-BIS : 22 Abondance, 22 Tarentaise
  - Identifier les mutations affectant les caractères et les gènes d'intérêt
- **L'évolution des technologies permettra-t-elle une utilisation en routine ?**
  - Un meilleur suivi des QTL -> une meilleure précision d'évaluation
  - Un meilleur suivi des mutations -> meilleure fiabilité des tests génétiques

Demain : Aller plus loin que la génomique ?

Le génome n'explique pas tout

Performance = Génétique + Environnement



Aujourd'hui : un système en boîte noire

Demain : Comprendre les différentes étapes

$Performance = Environnement + Génétique$

Prédiction de performance : on cherche à prédire les performances des animaux à partir des caractéristiques de l'environnement et du potentiel génétique

De la ferme ?
De l'animal ?

Environnement

Potentiel génétique

Ce que l'on a estimé (génomique)

Ce que l'on cherche à prédire

Performances

Comment l'environnement agit sur l'expression du potentiel génétique ?

Comment l'environnement influence l'expression du potentiel génétique ?

- **Etudier les effets de l'environnement à partir des bases de données**
  - Effets déjà inclus dans les évaluations -> utilisation potentielle en conseil
  - Lien avec système d'élevage, alimentation, bâtiment…

- **Utilisation d'informations en plus du génotypage des animaux**
  - Information sur l'animal *via* du suivi individuel:
    - Ingestion, Activité…
  - Etudier les étapes intermédiaires entre les gènes et la performance
    - **Etude de l'épigénome : marques permettant de réguler les gènes**
  - Etudier les relations entre l'animal, l'environnement dans sa globalité
    - **Etude du microbiote : micro-organismes présents chez un animal**

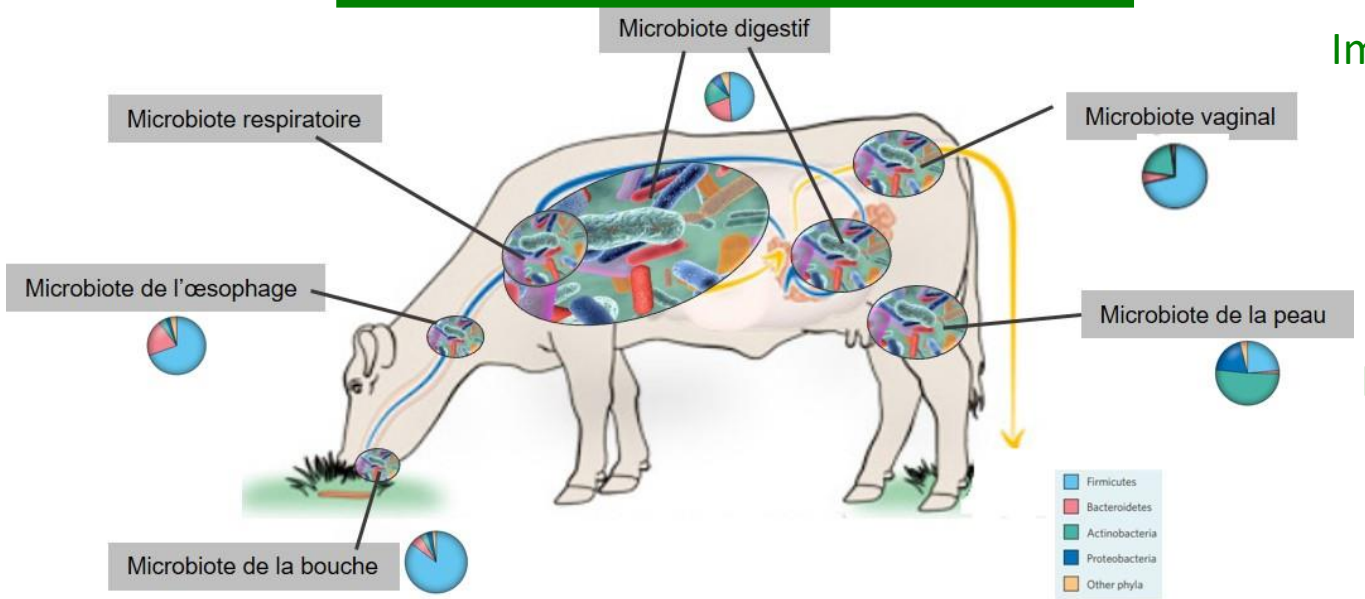
Microbiote : les micro-organismes vivants chez un animal

L'équilibre entre les micro-organismes peut avoir un impact **favorable ou non** sur les performances
Cet équilibre est influencé par divers facteurs : alimentation, logement, génétique…

Impact sur la digestion des fourrages ?
Impact sur les émissions de GES ?

Impact sur la fertilité ?

Impact sur la santé ?



Impact sur les mammites ?

Impact sur la qualité du lait ?
Alpage -> fromage

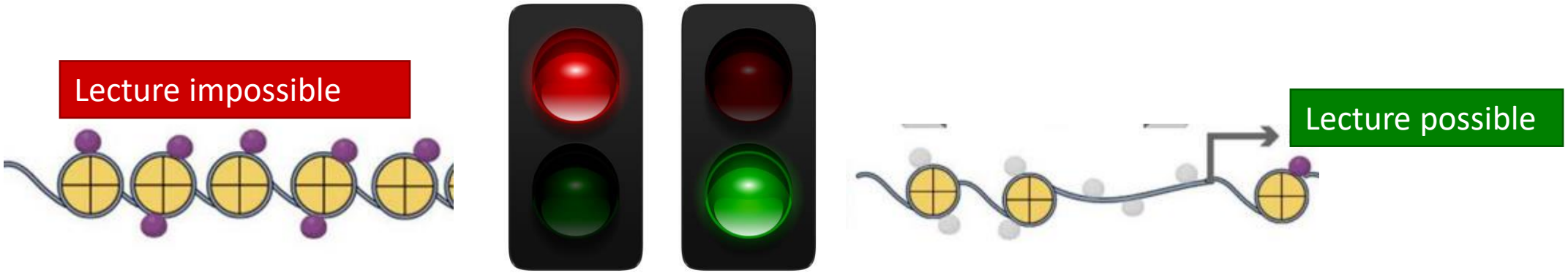
Des différences observées en station expé qui restent à valider à grande échelle

INRAE Productions Animales, *33*(4), 249–260. https://doi.org/10.20870/productions-animales.2020.33.4.4597

Les marques épigénétiques :

Les interrupteurs du génome

- **L'ensemble des cellules contiennent la totalité de l'information génétique**
- **Différents mécanismes permettent d'activer ou non la lecture pour un gène donné**
  Ils permettent notamment la différenciation des cellules



- **L'ensemble de ces « interrupteurs » correspond à l'épigénome**

INRAE Prod. Anim., 2020, 33 (2), 109-124

Les marques épigénétiques : interrupteurs du génome

- **Chez les reptiles**
  - Effet de la température

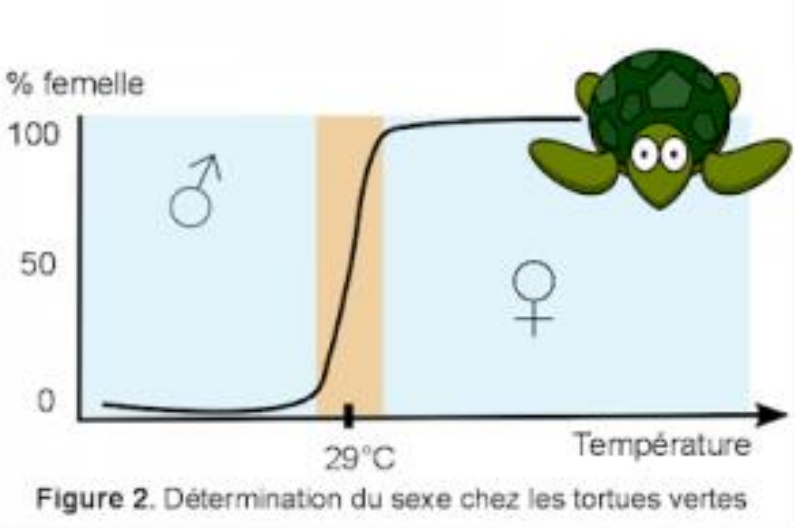
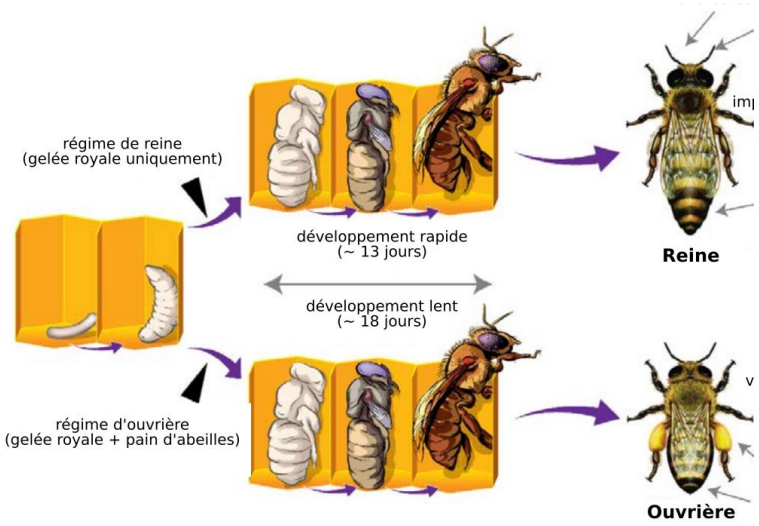
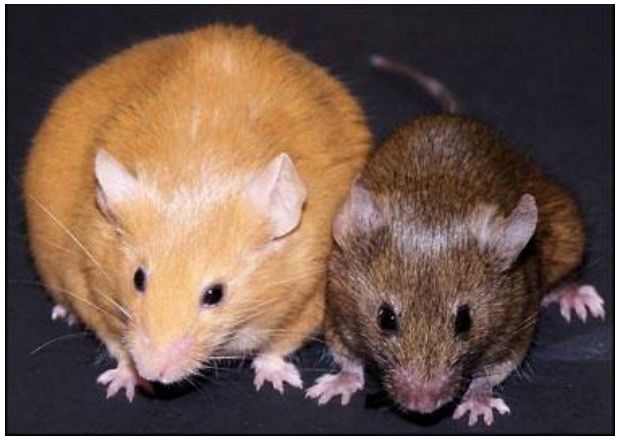


Figure 2. Détermination du sexe chez les tortues vertes

- **Chez les abeilles**
  - Effet de l'alimentation



- **Chez les souris**
  - Effet de l'alimentation

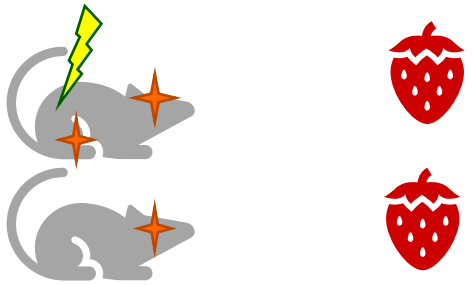


- **L'environnement permet d'activer ou non les interrupteurs et donc réguler l'expression des gènes**

Les marques épigénétiques : interrupteurs du génome

Génération 1

Génération 2



- **Génocide Tutsi 1994 au Rwanda**
  - Stress post-traumatique chez les survivants
    - De nombreux cas d'autisme et troubles psychologiques chez leurs descendants
    - 95 marques différentes observées
  - Des marques entrainant la dérégulation de gènes liés aux troubles psychologiques

- **Conditionnement de souris en station expé**
- G1 : une odeur fruitée couplée à un choc électrique
  - Apparition de marques dans le système nerveux
  - Apparition de marques dans les spermatozoïdes
- G2 : l'odeur fruité effraie les animaux
  - Observation de marques dans le système nerveux
  - Marques situées sur le récepteur de l'odeur

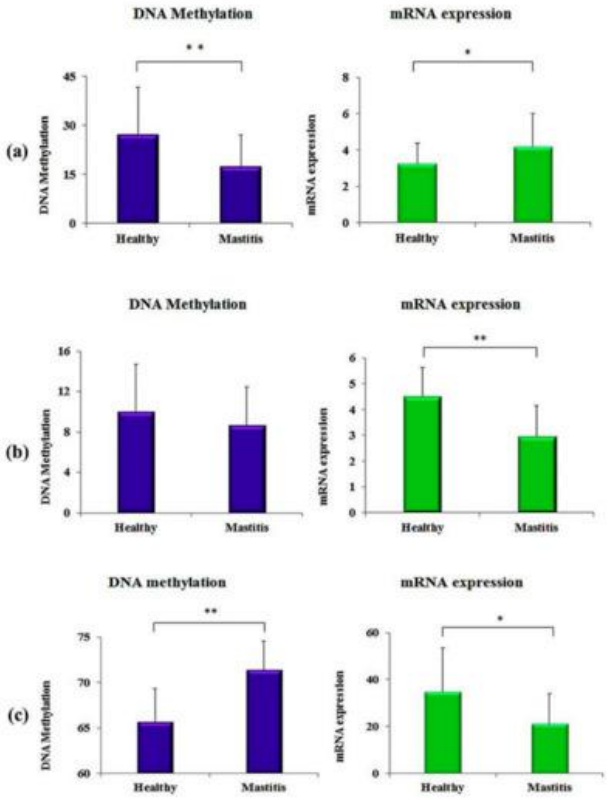
- **Des épisodes de stress peuvent dérégler l'expression de certains gènes**
- **Les marques peuvent être transmises à la descendance**

L’épigénétique chez les bovins ?

- **Des différences entre des animaux sains ou des animaux présentant une mammite** *(Usman et al., 2021)*
  - En race Holstein

- **Des différences entre des animaux ayant subi une vague de chaleur ou non** *(Del Corvo et al. 2021)*
  - En race Nellore et Angus

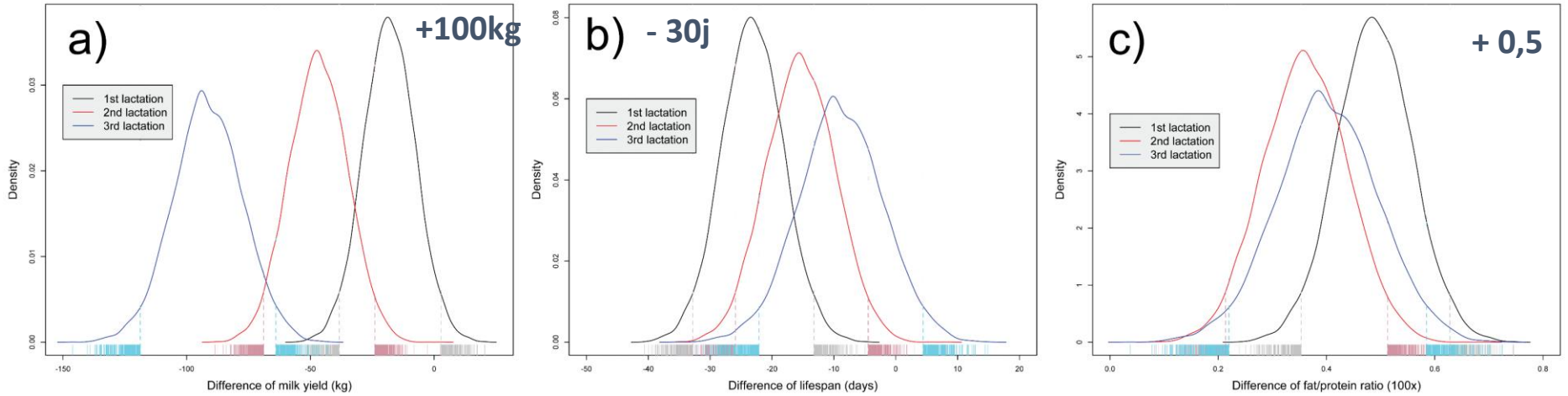
- **Des gènes plus ou moins activés en fonction de l'environnement**



L'épigénétique chez les bovins ?

- **Des performances différentes en fonction de l'environnement de l'embryon**
  - Lé déficit énergétique lié à la lactation de la mère impacte la carrière de la génisse à naître

Meilleure production **Durée de vie plus courte** **Ratio TB/TP plus élevé**



Gonzales-Recio et al., 2012

  - Le stress thermique durant la gestation impacte la carrière de la future génisse *Laporta et al., 2020*

Les événements pendant la gestation peut impacter les performances du descendant :
=> programmation des marques au stade embryon

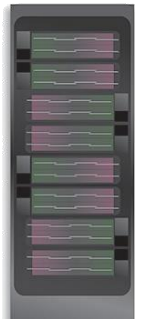
L'épigénétique chez les bovins ?

- **Des taureaux extrêmes en fertilité** *(Costes et al, 2022)*
  - 120 taureaux Montbéliards
  - 46 régions exprimées différemment entre les deux groupes
  - *(Travaux en cours en race Abondance et Tarentaise)*
- **Des vaches avec efficacité alimentaire différentes** *(Lopez-Catalina et al.,2022)*
  - 22 vaches Holstein
  - 25 régions exprimées différemment entre les deux groupes
  - Des différences entre lactations

- **Des différences d'activation des gènes plus en fonction des animaux**
- **Des marques dynamiques en fonction du stade des animaux**
- **Objectif : prédire les caractéristiques des animaux grâce aux marques épigénétiques**

L’épigénétique : une utilisation en médecine ?

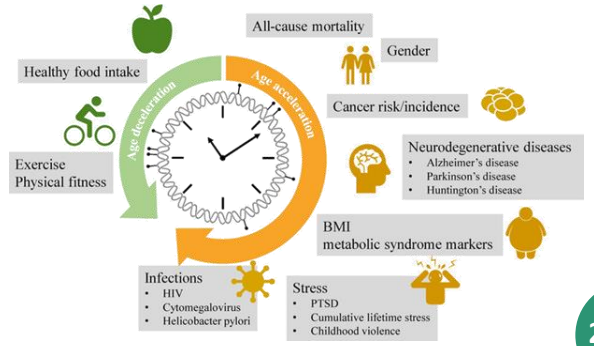
- **Il existe une puce d’épigénotypage pour la médecine humaine**
  - 1 millions de sites
  - Connaitre l’état activé ou non des « interrupteurs »



- **Identifier les gènes dont l’activation est déréglée**
  - Des gènes présents chez l'ensemble des individus
  - Des dérèglements en lien avec cancer, obésité, troubles psychologiques

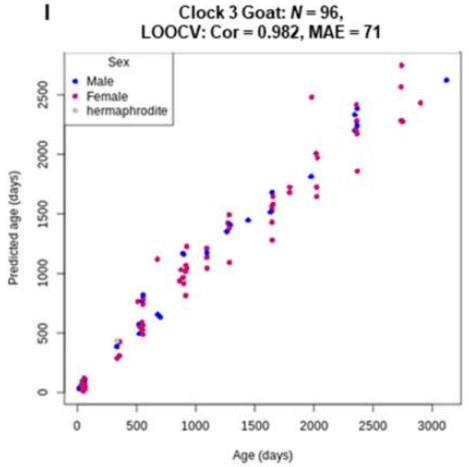
- **Recommandations pour prévenir l’apparition de ces maladies**
  - Notion d’horloge biologique

- **A l’avenir des médicaments pour régler les désordres épigénétiques ?**
  - Recherche en cours sur les plantes et les souris



L’épigénétique pour prédire l’horloge biologique ?

- **Une puce pour les espèces d’élevage**
  - 36 000 sites « interrupteurs » axé sur le vieillissement
  - Des marques choisis avec biblio humaine et souris
  - 4 espèces : bovins, caprins, ovins, cervidés



- Il est possible de prédire l’âge des animaux à partir des marques épigénétiques

- **Une preuve que l’épigénétique peut être utilisé chez les espèces d’élevage**

Demain un outil d'épigénotypage en bovins ?

- **Aujourd'hui les marques sont accessibles par une méthode coûteuse**
  - Lecture complète de l'ensemble du génome
  - Information complète mais un coût élevé (similaire au séquençage complet)

- **Des approches existent pour limiter les coûts**
  - Lecture spécifique des sites d'intérêt
  - Approche puce ou capture

- **Un outil attendu pour la recherche en 2023**
  - Des recherches en cours pour développer une approche haut débit
  - Dans le cadre des projet H2020 RUMIGEN, ANR-APISGENE POLYPHEME
  - Intégrer l'épigénome dans les outils de prédiction de performances
  - Mesurer le lien entre épigénétique et génétique

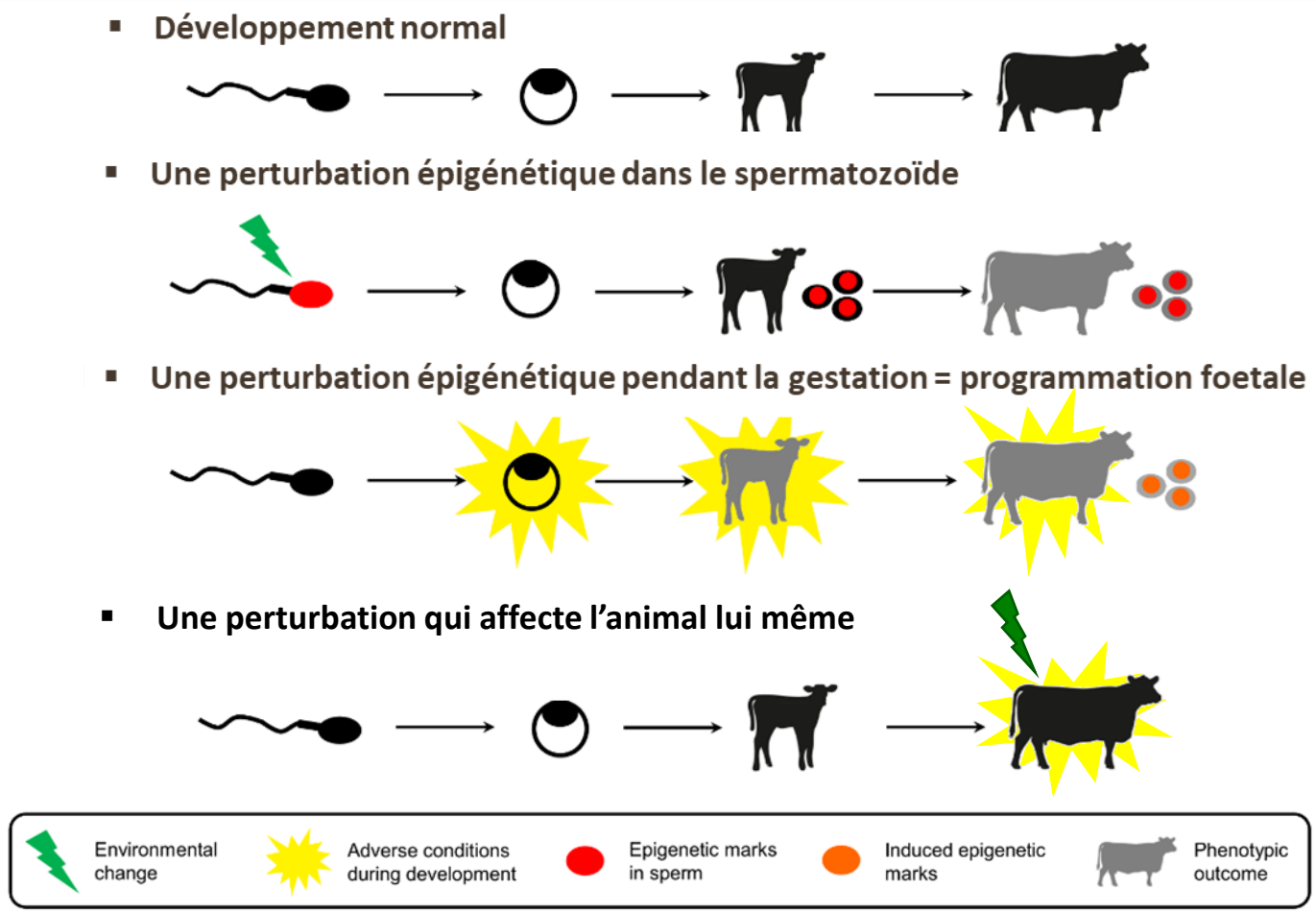
Rumigen

APIS-GENE
Investir Innover Valoriser

anr agence nationale de la recherche

Le projet RUMIGEN a été financé par le Programme Horizon 2020 de l'Union européenne pour la Recherche & l'Innovation dans le cadre de la convention de subvention n°101000226.

Quel impact de l'épigénétique chez les bovins ?



Quel type de perturbations ?

- Balance énergétique
- Composition de la ration
- Climat
- Polluants
- Santé
- Bien-être

A quelle période de la vie de l'animal ?

Quel impact sur les performances ?

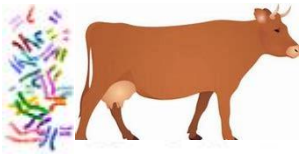
- Production ?
- Reproduction ?
- Santé ?

Les applications possibles en élevage

De l'évaluation génomique…

Performances
(lait, morpho, repro)

=



Génotypes

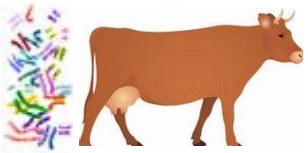
+

Environnement

…à la prédiction des performances

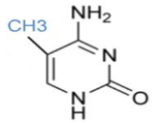
Performances
(lait, morpho, repro)

=



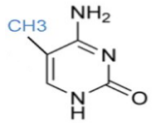
Génotypes

+



Epigénome
transmis

+



Epigénome
acquis

+

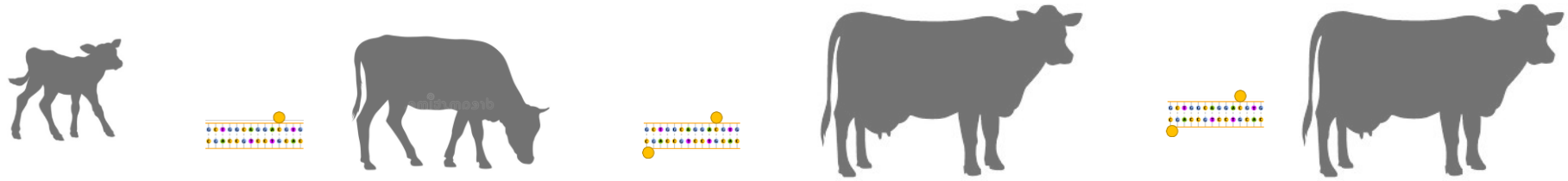
Environnement

Index génomique 2.0

Index de management

Les applications possibles en élevage

- **Un épigénotypage à chaque étape de la vie de l'animal ?**
  - Un outil tout en un [génotypage] & [épigénotypage] facilement déployable sur le terrain



Naissance *Génisse* *1ère lactation* *2ème lactation*

- **Utilisation des index de management pour piloter le troupeau**

Références et indicateurs pour faciliter les diagnostics

Détection des perturbations épigénétiques

Correction *via* la modification de l'environnement

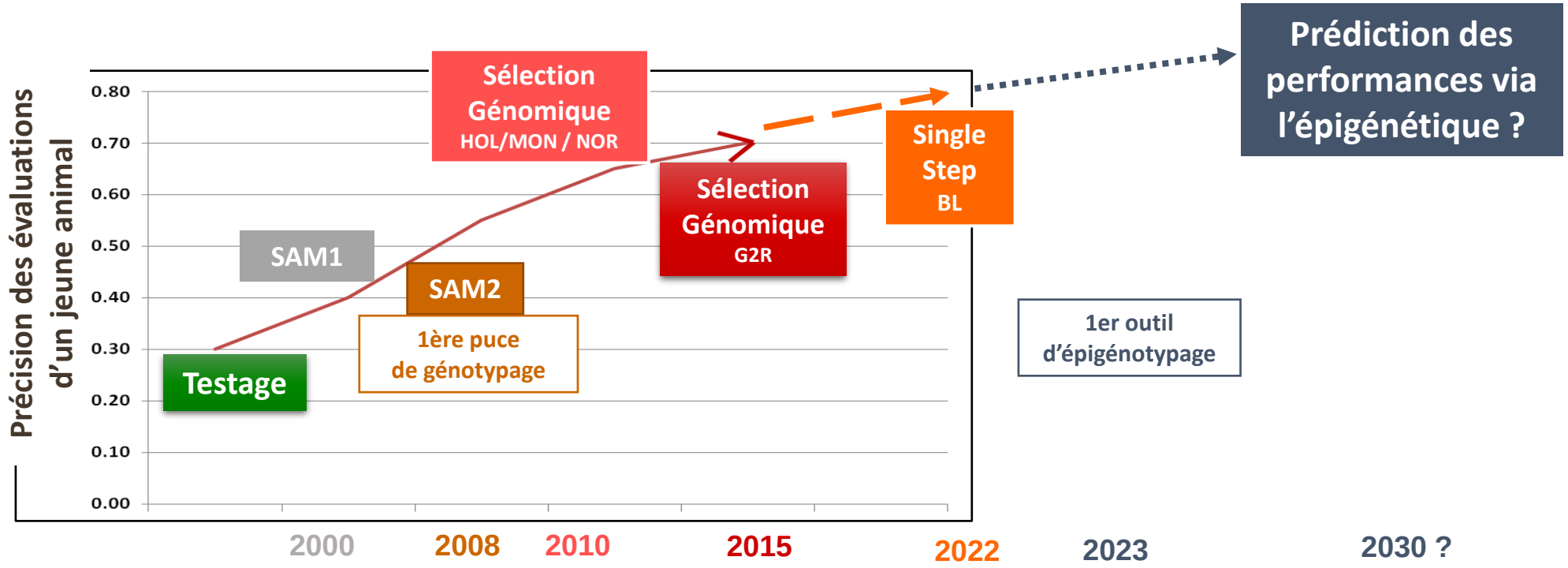
© Goodluz/Stock.Adobe.com

Recommandation de pilotage du troupeau

Gestion des réformes et accouplements

Garantir l'expression du potentiel génétique

L'épigénétique: une nouvelle révolution en élevage ?



- **Des projets R&D 2021-2026 : combiner génomique et épigénétique : étude pilote en Holstein**
  - Un premier outil d'épigénotypage disponible en 2023
- **Ne pas attendre 2027 pour démarrer dans les autres races : constitution des populations**
  - Une nouvelle version de puce plus adaptée à la diversité des races

Merci de votre attention !

Des questions ?