

Analyse du GENome des Animaux d'Élevage

Un bilan (2002-2007) et des perspectives (2008-2013)

AGENAE a fédéré pendant 5 ans des équipes de recherche et des partenaires professionnels pour construire et partager un savoir en génomique animale. Aujourd'hui, de nouveaux enjeux sont révélés par les avancées de la biologie intégrative et les outils qu'elle a générés.

Mai 2007

AGENAE



Analyse du GENome des Animaux d'Élevage

L'élevage français, bien positionné sur un plan international, est confronté à une compétition intense. Il doit être très réactif pour faire face aux demandes changeantes des consommateurs et aux exigences réglementaires ; plus globalement, il doit répondre aux attentes de la société en matière de qualité et sécurité des aliments, de respect de l'environnement et du bien-être animal. Des avancées scientifiques majeures – notamment dans les domaines de la génomique, la protéomique, la métabolomique – ont ouvert des perspectives nouvelles pour accroître la maîtrise des grandes fonctions physiologiques, avec des incidences sur la production, la santé et le bien-être des animaux, ainsi que sur la qualité de leurs produits. À la fin des années 90, à un moment où la défection des soutiens européens à la recherche animale pouvait mettre en cause les positions de leaders acquises par les équipes françaises, l'INRA, le CIRAD et les structures professionnelles de l'élevage ont conçu un renforcement de leur partenariat en créant AGENAE ■

Des ambitions partagées et un partenariat renforcé

• Une triple ambition a soutenu le projet :

- maintenir le leadership en génomique, en concentrant l'effort sur 4 espèces : bovin, truite, porc, poule,
- promouvoir l'interdisciplinarité et la biologie intégrative,
- valoriser rapidement les savoir-faire et les nouvelles technologies au bénéfice de l'élevage.

• Le partenariat s'est renforcé pour partager :

- les décisions stratégiques,
- les investissements,
- la propriété industrielle générée par les travaux conduits en commun.

2002, la mise en place d'un dispositif

Le Groupement d'Intérêt Scientifique AGENAE a été créé pour cinq ans en mai 2002. Il réunit deux organismes de recherche publique, l'INRA et le CIRAD, d'une part, et des groupements représentant les principales filières animales d'autre part : APIS GENE pour la filière des bovins et petits ruminants, le CIPA pour la filière piscicole, BIOPORC pour la filière porcine, AGENAVI pour la filière avicole.

Le programme a mobilisé les ressources propres de l'INRA pour le développement de la génomique et il a bénéficié du soutien du Ministère de la Recherche puis de l'Agence Nationale de la Recherche ; un appel d'offres annuel (GENANIMAL) permet de sélectionner les projets sur leur qualité scientifique.

Des aides sont apportées par les structures professionnelles d'AGENAE pour soutenir les projets à vocation finalisée. La filière piscicole a, en plus, mobilisé des moyens européens importants (fonds IFOP) pour soutenir ses actions et participer aux investissements généraux.

Près de 23 millions d'euros, hors salaires publics, ont été apportés : sur les ressources propres de l'INRA (19 %), par le Ministère de la Recherche (20 %), par l'ANR (30 %), et par les partenaires professionnels (31 % en incluant les aides de l'IFOP). Pendant 5 ans, c'est un potentiel équivalent à 100 chercheurs ou ingénieurs des établissements publics qui aura été mobilisé à temps plein ■

Un contexte scientifique et technologique qui a évolué

En cinq ans, les avancées de la génomique ont été spectaculaires :

- le nombre de grands génomes entièrement séquencés, ou sur le point de l'être, s'est accéléré,
- les outils d'analyse du transcriptome (les « puces » à ADN) qui semblaient bien maîtrisés ont évolué et tendent à devenir l'exclusivité de grandes firmes industrielles,
- la baisse attendue des coûts de génotypage ne s'est confirmée qu'au cours de ces derniers mois.

La disponibilité de séquences complètes des génomes a, de fait, modifié complètement le paysage : chez l'homme au moins, des puces à ADN sont proposées pour détecter toutes les formes d'expression de tous les gènes exprimés. Les séquences permettent aussi une identification à très grande échelle des variants génétiques dans les populations (500.000 marqueurs génétiques sont repérables chez l'homme). Associées aux dernières technologies de génotypage, ces données ouvrent la voie à des approches entièrement nouvelles de détection de QTL, de sélection génomique, de gestion de la diversité génétique des populations et des races.

Les séquences, disponibles aujourd'hui chez la poule et le bovin, bientôt chez le porc (mais aussi chez le chien, le cheval, et bien sûr la souris et le rat), vont permettre de transposer aux espèces animales les approches développées pour l'homme.

Le congrès mondial de génétique appliquée à l'élevage de Belo Horizonte (Brésil 2006) a permis de constater que des équipes américaines ou australiennes ont déjà mis en oeuvre ces approches à très haut débit chez les bovins. En Europe, les derniers appels d'offres du 6^e programme-cadre ont ouvert la voie à une reprise des soutiens à la génomique animale (réseau EADGENE, projet intégré SABRE, notamment) ; le 7^e programme affiche également cette volonté. Enfin, une coopération avec le programme allemand FUGATO – conçu sur le modèle d'AGENAE – est en cours de construction.

Changement d'échelle pour la sélection assistée par marqueurs en production laitière

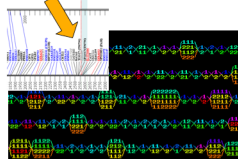
Début 2007 : SAM1
45 marqueurs pour 15 QTL
10 000 animaux typés
-7 à -20 % de taureaux en testage



Programme de cartographie fine :

- programme pilote à 1 536 marqueurs du chromosome 3
- 2007 : passage à 7 600 marqueurs
- choix de 300 marqueurs ciblés

QTL Fertilité
Chr 3



Début 2008 : passage en SAM2
300 marqueurs
2 500 animaux seulement à typer (1/4)
efficacité 4 à 8 fois plus grande

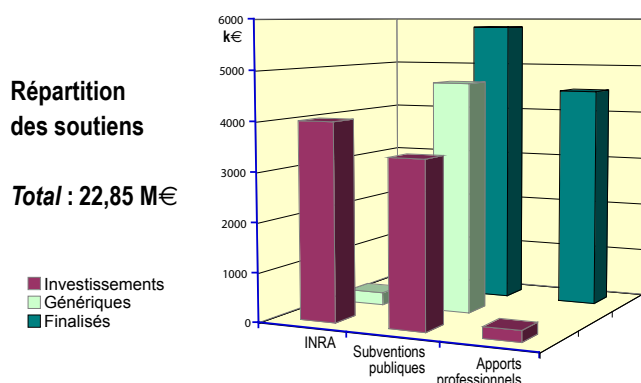
D. Boichard, INRA, Jouy

L'évolution scientifique et technologique, l'ouverture européenne, mais aussi la réorganisation des professions de l'élevage (loi d'orientation agricole), la politique de l'ANR

et – bien sûr – les acquis de 5 ans de travail amènent à repenser les objectifs et les modalités d'action du groupement AGENAE ■

Un programme qui porte ses fruits

Quelques chiffres



Les investissements scientifiques et méthodologiques

Mobilisant 33% des moyens réunis (soit 7,58 M€*) et l'essentiel des ressources de l'INRA consacrées au programme, ces investissements ont permis de participer activement aux consortiums internationaux pour le séquençage complet des génomes animaux (contributions significatives en cartographie) et de produire et distribuer des ressources (« puces » à ADN, logiciels informatiques) pour l'ensemble des projets. Le positionnement international s'est notamment appuyé sur un renforcement des échanges avec des équipes de l'USDA. Les investissements nationaux les plus significatifs sont la création du centre de ressources génomiques animales GADIE** à Jouy-en-Josas, structure à vocation nationale et internationale, et celle de la plateforme bioinformatique SIGENAE***.

Les recherches cognitives ou « génériques » sur le fonctionnement des génomes

Bénéficiant de 22 % des aides au programme (4,96 M€, exclusivement publiques), elles concernent en particulier l'étude des mécanismes génétiques qui sous-tendent la reproduction et la réponse aux infections, des développements méthodologiques

Une approche diversifiée

Le bilan des projets AGENAE / GENANIMAL mis en œuvre depuis 2002 met en évidence une grande diversité thématique. Par rapport à ses ambitions, le programme a permis de maintenir la place des équipes françaises de génomique dans la compétition internationale, et notamment de bien nous placer dans le consortium salmonidés, la truite demeurant la seule de nos espèces de référence dont le génome n'est pas encore complètement séquencé. Pour l'essor de la biologie intégrative, les outils technologiques longtemps attendus sont maintenant réunis, quelques projets fondamentaux comme la recherche de « eQTL » chez le poulet, mais aussi les

ou biotechnologiques, et des recherches fondamentales sur la comparaison des génomes, la physiologie comparée entre espèces ou la recherche de traces de la domestication ou de sélection.

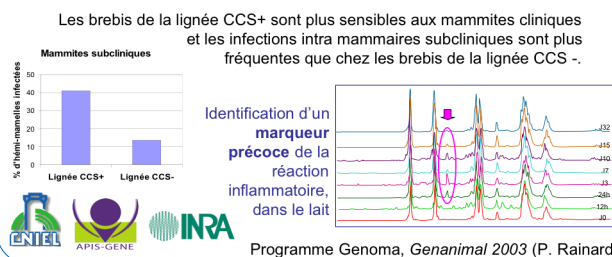
Les actions finalisées pour l'élevage

Sur la période 2002-2008, une trentaine de projets auront bénéficié de 45 % du budget du programme (10,31 M€, dont 58 % d'apports professionnels) ; ils auront mobilisé environ 340 années de chercheurs plein temps. La moitié de ces projets concerne l'espèce bovine, avec une priorité donnée sur la reproduction, la santé et la qualité de la viande ; et un tiers porte sur la truite, avec un accent mis sur la reproduction et sur la nutrition.

Résistance aux mammites chez la brebis

Une approche multidisciplinaire (génétique, immunologie, génomique fonctionnelle...) pour :

- comprendre les mécanismes de résistance aux infections mammaires
- évaluer l'impact d'une sélection sur le nombre de cellules somatiques (CCS+/CCS-)

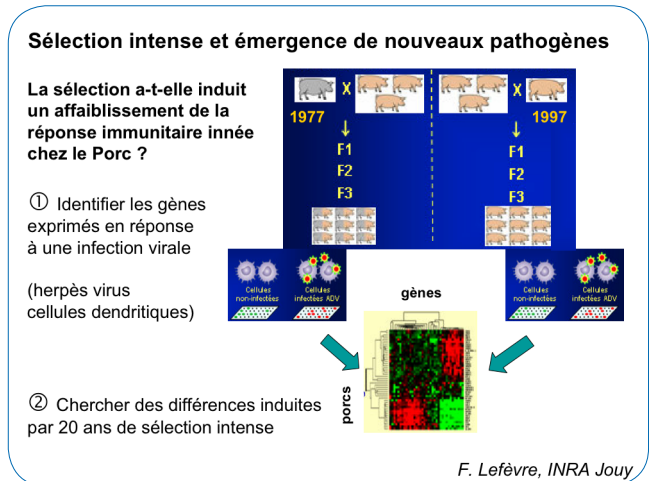


* sans compter les contributions des centres nationaux de génomique ni les apports gracieux de l'USDA (United States Department of Agriculture)
 **Génomique des Animaux Domestiques et d'Intérêt Economique
www-crb.jouy.inra.fr
 ***www.sigena.org

Des retombées concrètes

Parmi les projets finalisés, des thèmes connaissent des résultats tangibles : l'identification de nouveaux marqueurs biologiques de qualité (viande, gamète) et de gènes importants (syndactylie chez les bovins, conformation chez les ovins de race Texel), le repérage de nouveaux QTL de fertilité, le prochain renouvellement des marqueurs génétiques pour la sélection.

Certains projets sont illustrés dans des encadrés : cartographie à haute résolution (Cartofine et SAM1/SAM2), qualité de la viande (QUALVIGENE-MUGENE) et sensibilité aux infections mammaires (GENOMA) chez les ruminants ; sensibilité aux infections en pisciculture (Aquafirst/SHV) et chez le porc (ImmuPorc).



Stress et pathogènes en aquaculture

P. Prunet, INRA, Rennes
Programme européen

Stress chronique en aquaculture
(truite, daurade, bar, huître)

> Sélectionner sur marqueurs de résistance
> Limiter le recours aux antibiotiques

- Identifier les gènes exprimés selon le stress subi
- Repérer dans les familles des gènes de résistance

AQUA FIRST

Résistance à la SHV chez la truite

Lignées de truite homozygotes résistante ou sensible à la SHV
Localisation d'un gène de forte résistance
Repérage des sites de résistance au virus

E. Quillet, INRA, Jouy

Des programmes finalisés sont également en cours en aviculture : ils concernent les déterminismes génétiques de la qualité technologique de la viande (QUALVIVOL), les facteurs de résistance au portage des salmonelles (RESISAL) chez le poulet, la qualité de la viande et les traits du comportement chez le canard (GENECAN) ainsi que la susceptibilité à l'influenza chez le poulet et le canard (GENAVIFLU) ■

De nouveaux défis

En cinq ans, une bonne part des objectifs ont été atteints, avec la mobilisation des ressources humaines et matérielles sur des objectifs précis et choisis en commun. De grands projets ont été lancés en s'appuyant sur un matériel biologique exceptionnel. Cependant, l'essentiel des travaux de génomique fonctionnelle (analyse du transcriptome notamment) reste à faire. La truite a bénéficié d'importants et précoces soutiens financiers, et de

l'avance prise par les équipes françaises pour caractériser les gènes exprimés et construire une première « puce » de qualité. Dans les autres espèces où les séquences complètes sont (ou seront prochainement) disponibles, les technologies ont évolué très rapidement ; elles semblent seulement se stabiliser sur des solutions partagées à l'échelle internationale.

Des objectifs toujours d'actualité

La maîtrise de la qualité des produits (lait, viande) et celle de la reproduction demeureront au cœur des travaux à poursuivre, pour répondre aux attentes des industries de transformation et des consommateurs en matière de diversification des produits et de santé humaine, et pour optimiser l'économie des élevages et les méthodes de sélection.

adaptation des animaux à des changements de régime alimentaire, contrôle des rejets) et sur l'immunité innée et acquise (déterminismes génétiques de la sensibilité aux pathogènes, vaccination).

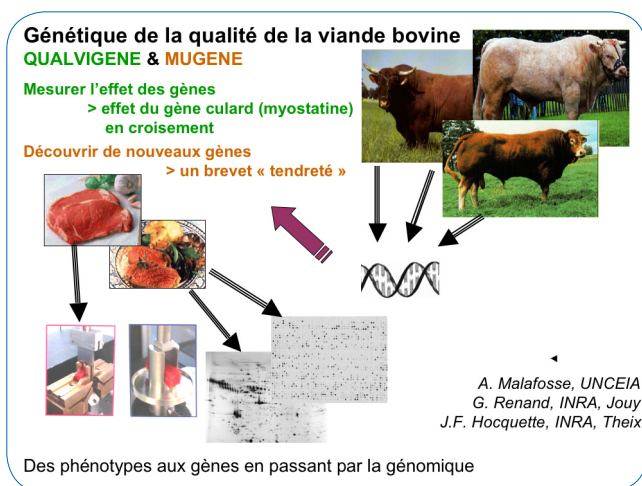
De façon plus prospective et pour anticiper les évolutions probables du contexte (changement climatique, protection de l'environnement, maladies émergentes), l'accent pourrait être mis sur la nutrition des animaux (efficacité alimentaire,

En complément des travaux sur la flore digestive des monogastriques (homme, porc), notamment avec l'approche « métagénomique », un programme spécifique sur la flore digestive des ruminants, sa caractérisation et ses incidences sur l'efficacité alimentaire pourrait être envisagé ■

Poursuivre ensemble

D'abord, **valoriser pleinement les acquis de ces 5 ans sur deux axes** :

- * Exploiter les informations issues du séquençage des génomes, **en mobilisant les investissements intellectuels** réalisés en bioinformatique, en génomique comparative, en technologie des puces à ADN (plateformes locales). La recherche à grande échelle de variants génétiques dans les populations, l'analyse de l'expression des génomes (projets transcriptomiques aujourd'hui lancés), l'identification des mutations responsables des principaux QTL repérés, devraient pouvoir déboucher rapidement.
- * Engager concrètement ces approches génomiques pour les grands protocoles expérimentaux développés qui offrent aujourd'hui **leurs collections d'échantillons et leurs bases de données phénotypiques**, dont certaines sont uniques au monde : projets QUALVIGENE, Genomilk Fat, VLHP (vaches laitières hautes productrices), lignées sélectionnées chez la truie, la poule et le porc.



Ensuite, **poursuivre les investissements sur les outils et les méthodes génomiques et post-génomiques, dans trois directions au moins** :

- * Approfondir les connaissances sur la structure et le fonctionnement des génomes, pour les espèces dont le génome n'est pas encore connu. Sur la structure des génomes, AGENAE doit participer de façon volontariste au consortium international pour le séquençage des salmonidés, et – pour les espèces « orphelines » qui ne seront pas séquencées en priorité – valoriser au mieux les approches comparatives sans renoncer à un investissement en cartographie. Sur le fonctionnement des génomes, il semble indispensable de renforcer les recherches sur les mécanismes de régulation de l'expression des gènes (empreinte parentale, épigénétique, contrôle de la traduction...) impliqués dans l'élaboration des caractères d'intérêt, et sur les technologies permettant de modifier et de contrôler à des fins expérimentales l'expression du génome (interférence ARN, transgène, transfert nucléaire...).
- * Renforcer ou acquérir les savoir-faire technologiques et méthodologiques, dans les domaines de la protéomique et de la métabolomique, en s'appuyant sur les plateformes et les équipes leaders dans ces domaines, et – de façon résolue et massive – dans le domaine des mathématiques et des statistiques sans lesquelles ni les ambitions en biologie intégrative, ni les attentes d'une utilisation en sélection des masses de données génétiques ne sauraient être satisfaites.
- * Poursuivre enfin la démarche déjà bien engagée de création de matériels biologiques adaptés aux questions posées. La création d'une base de données phénotypiques concernant la production laitière (sur le modèle de QUALVIGENE) est en cours de construction. De même, des protocoles spécifiques doivent être envisagés pour faire face aux enjeux de la santé animale ou de la nutrition ■

Le phénotypage à grande échelle, un nouvel objectif

La génomique donne accès à une connaissance globale (chez l'individu, dans la population) des structures génétiques (séquences complètes, SNP, génotypage à très haut débit). Des données massives sont déjà potentiellement disponibles sur tous les individus.

Les approches génomiques et post-génomiques sont un moyen pour comprendre l'élaboration des phénotypes et pour être capable de les prédire. Les gènes étant maintenant « tous » connus, le nouvel enjeu est celui d'une description aussi complète que possible des caractéristiques d'un individu (« phénomène »), des différentes facettes d'une même fonction, à diverses échelles depuis le transcriptome (général

ou spécifique d'une famille de gènes), le protéome (id.) jusqu'au métabolome et aux caractères d'intérêt pour les productions. C'est une démarche nécessaire pour aboutir à une identification des mécanismes génétiques en jeu dans l'élaboration d'un caractère complexe. Cette démarche, déjà mise en œuvre quand il s'agit d'identifier un gène « majeur » responsable d'une variation importante, doit maintenant être systématisée.

S'agissant de perspectives d'application à l'élevage, le défi est double. En effet, la démarche suppose d'abord une exploration fonctionnelle approfondie pour décrypter les mécanismes et aboutir à une vision intégrative. Cette phase est conduite

en milieu expérimental, à l'image de ce qui peut être réalisé à la clinique de la souris de Strasbourg où « toutes » les caractéristiques physiologiques d'une souris modèle sont examinées.

Puis, si l'on envisage de contrôler en ferme de nombreuses performances (donc à bas coût et à haut débit), il faut définir les critères de ces performances (à partir de la première étape), et inventer les technologies qui permettront de les enregistrer.

Enfin, le phénotype n'est pas le produit du seul génome : il est la résultante des effets des gènes et de l'environnement,

en un sens très large. Maîtrisés et mesurables dans le contexte expérimental, les facteurs d'environnement resteront à caractériser dans un contexte de production, ainsi que les technologies pour les mesurer, et ceci en même temps que celles des phénotypes.

C'est un défi à relever en même temps que celui du phénotypage. Cette démarche, dans son ensemble, requiert en outre un très fort investissement en mathématiques, statistiques et informatique ■

Repenser la coordination entre recherche et filières

Pour atteindre ces objectifs, le dispositif et la collaboration entre partenaires doivent évoluer.

Les partenaires professionnels ont largement participé aux programmes collectifs :

- mise à disposition de matériel biologique et de données sur les animaux,
- implication de leurs membres dans la mise en œuvre de projets,
- capacité de mobilisation des soutiens complémentaires auprès de l'Europe et du Ministère de l'Agriculture et de la Pêche.

Selon la convention du GIS, l'implication des partenaires des filières dans les programmes s'est exprimée dans :

- les comités thématiques, par l'élaboration des thèmes des appels à projets, puis par les propositions de soutien à apporter aux projets finalisés sélectionnés,
- le directoire à l'occasion de l'écriture des textes des appels à projets, et de l'animation du programme (séminaires annuels, thèmes de réflexion),
- le comité d'orientation stratégique, par les décisions de co-financement des projets finalisés sélectionnés par le comité scientifique (indépendant d'AGENAE),
- le comité de propriété industrielle et de valorisation, pour veiller à une protection éventuelle des résultats acquis en commun.

AGENAE a aussi pu générer une réflexion des professionnels, en amont des structures du GIS (ex. AGENAVI).

Au fil du temps, la distinction entre projets « génériques » financés entièrement par des subventions publiques et projets « finalisés » co-financés à parité est devenue moins nette : d'une part, l'ANR admet le principe de financements conjoints mais inégaux, d'autre part, les apports réels des partenaires professionnels mériteraient d'être mieux appréciés (apports en nature des animaux, mise à disposition de personnels, moyens extérieurs mobilisés sur les projets...).

Une plus grande souplesse pourrait être proposée, permettant à la fois de mieux évaluer les apports respectifs des filières et

de la recherche publique aux projets, et de ne plus distinguer entre projets « génériques » ou « finalisés » selon les thématiques scientifiques en ouvrant la possibilité aux filières de décider des projets qu'elles souhaitent soutenir.

La conception commune de projets d'envergure, assortie d'une répartition des soutiens entre ANR (si le projet est retenu) et filière selon les tâches, nécessiterait cependant l'élaboration de nouvelles règles et une concertation avec l'ANR.

Information et formation

Des efforts ont été réalisés pour assurer la visibilité d'AGENAE avec le site web, la mise en ligne des projets acceptés et les newsletters régulièrement éditées (www.inra.fr/agenae). Il sera nécessaire de mieux faire connaître ces premiers pas à l'ensemble des acteurs concernés et plus largement : filières, pouvoirs publics, recherche publique et privée.

Plus fondamentalement, le programme développe des recherches ancrées sur des technologies et des approches encore peu familières pour les acteurs de l'élevage. Par exemple, des méthodes nouvelles de gestion de la diversité génétique vont être développées et elles devront être prises en main par des responsables professionnels. Il sera donc impératif de prévoir l'organisation de formations, d'un niveau approprié, pour assurer ce transfert de compétences sur un nombre plus large de personnes, au-delà des membres du directoire et des comités thématiques.

Il importe également de prévoir la transposition des acquis de la recherche obtenus dans les espèces majeures (bovin, poulet, truite, porc) aux productions « secondaires » proches (caprins/ovins, dinde, pintade, canard...poissons d'élevage autres que salmonidés...). Ce sont souvent ces dernières qui font l'originalité de l'élevage français et qui peuvent justifier un programme de recherche conduit au niveau national. Elles peuvent d'ailleurs être des modèles d'étude plus économiques. Enfin, le programme pourrait être élargi à d'autres espèces (cheval, crustacés...) et à leurs partenaires (Haras Nationaux, IFREMER...), dans des conditions à définir ■