

LES DISPOSITIFS DE DETECTION DES GENES CONTROLANT LES CARACTERES QUANTITATIFS (QTL) A L'AIDE DE MARQUEURS MOLECULAIRES ET LEUR UTILISATION EN AVICULTURE.

Tixier-Boichard Michèle¹, Douaire Madeleine², Beaumont Catherine³,
Elsen Jean-Michel⁴

¹ INRA; Génétique Factorielle, 78352 Jouy-en-Josas Cedex,

² INRA-ENSA, Génétique animale, 65, rue de St Brieuc, 35000 Rennes,

³ INRA Station de Recherches Avicoles, 37380 Nouzilly,

⁴ INRA, SAGA, BP27, 31326 Castanet-Tolosan

Résumé

Des marqueurs moléculaires sont maintenant disponibles pour rechercher des QTL chez le poulet. Les dispositifs de détection combinent l'information apportée par les marqueurs génétiques avec la mesure des performances ; ils sont réalisés intra-lignée ou en croisement. Le succès d'un protocole dépend du plan d'accouplement et de la taille des familles, souvent plus grande que dans un schéma avicole classique. Le choix d'un protocole de détection de QTL est discuté en fonction de l'objectif zootechnique (mono- ou pluricaractères), du matériel animal disponible, de l'information génétique préalable et des coûts d'élevage et de typage moléculaire. Plusieurs dispositifs ont déjà été mis en place chez le poulet en France et à l'étranger.

Summary

Designs to detect quantitative trait loci with molecular markers and their use in poultry breeding

Molecular markers are now available to search for QTL in chicken. Designs to detect QTL combine simultaneous information on performance and on marker genes, they can be established either within line or by crossbreeding. To be successful, the size of the design must be planned in terms of mating scheme and family size. The required family size may often be larger than the value usually encountered in classical poultry breeding scheme. The choice of a specific design is discussed according to the traits to be considered, to available animal material, to previous genetic knowledge and to costs of typing and trait measurement. Several projects have been set up already for the chicken in France and abroad.

Introduction

Chez les volailles comme chez les autres espèces d'animaux domestiques, les performances zootechniques mesurées présentent généralement une variation continue qui résulte de l'action simultanée des effets du milieu et des effets génétiques. Le modèle d'analyse le plus employé par les généticiens est le modèle infinitésimal, qui suppose pour chaque caractère à sélectionner l'existence d'un grand nombre de gènes indépendants ayant un effet petit et additif. Ce modèle apparemment simpliste est opérationnel : il a permis aux sélectionneurs de modifier les performances. Pourtant, certains gènes ayant un effet important sur des caractères quantitatifs ont été identifiés, l'exemple le mieux connu en Volailles étant le gène de nanisme lié au sexe.

La notion de QTL (Quantitative Trait Locus = locus de caractère quantitatif) a été introduite pour désigner un gène à transmission mendélienne qui explique une partie de la variance d'un caractère quantitatif. Quand l'effet d'un QTL est trop faible pour que celui-ci soit révélé directement à partir de l'analyse statistique des performances d'élevage, le

seul moyen pour l'identifier est de combiner l'information sur les performances avec une information génétique apportée par des marqueurs. Un marqueur génétique est une séquence d'ADN que l'on sait identifier, généralement par une technique de laboratoire (=typage), sans le plus souvent, d'effet direct sur les caractères mesurés. Pour être utile, un marqueur doit être polymorphe, c'est à dire posséder plusieurs formes (allèles) : il sera possible d'identifier chez un reproducteur hétérozygote pour ce marqueur (ayant reçu deux allèles différents de son père et de sa mère) celui des deux allèles qu'il a transmis à chacun de ses descendants. Chaque marqueur étant localisé dans la carte génétique de l'espèce, il permet de suivre la transmission du segment chromosomique sur lequel il se trouve. Des associations entre caractères quantitatifs et polymorphismes biochimiques ou morphologiques ont été recherchées depuis longtemps chez le Poulet (Mérat, 1990). Cependant, le nombre des marqueurs biochimiques est nettement insuffisant pour permettre une représentation de tout le génome.

Les marqueurs moléculaires sont maintenant disponibles en nombre suffisant, grâce aux programmes de cartographie génétique, et permettent de mettre en pratique le concept ancien de la recherche d'association entre caractères et marqueurs chez de nombreuses espèces d'élevage, dont le poulet (Bidanel et al., 1996; Vignal, 1997). Les marqueurs doivent être nombreux et bien répartis pour qu'il y ait au moins un marqueur génétiquement proche du QTL recherché, où qu'il soit. Chez le poulet, il faut utiliser au moins 150 marqueurs.

L'identification de QTL nécessite de planifier la combinaison de l'information zootechnique et moléculaire dans le cadre de protocoles spécifiques. D'une façon générale, ces protocoles reposent sur l'analyse de descendance de reproducteurs hétérozygotes en des gènes marqueurs (disons M1M2 pour un gène donné) : si un QTL est situé à proximité du locus de ce marqueur, et si le reproducteur est aussi hétérozygote pour ce QTL (disons Q1Q2 et supposons que ce reproducteur a reçu M1 et Q1 de son père, M2 et Q2 de sa mère), une différence de performance moyenne pour le caractère sera observée entre les descendants ayant reçu M1 de ce reproducteur, et donc le plus souvent Q1, et ceux ayant reçu M2, et donc le plus souvent Q2 (FIGURE 1a).

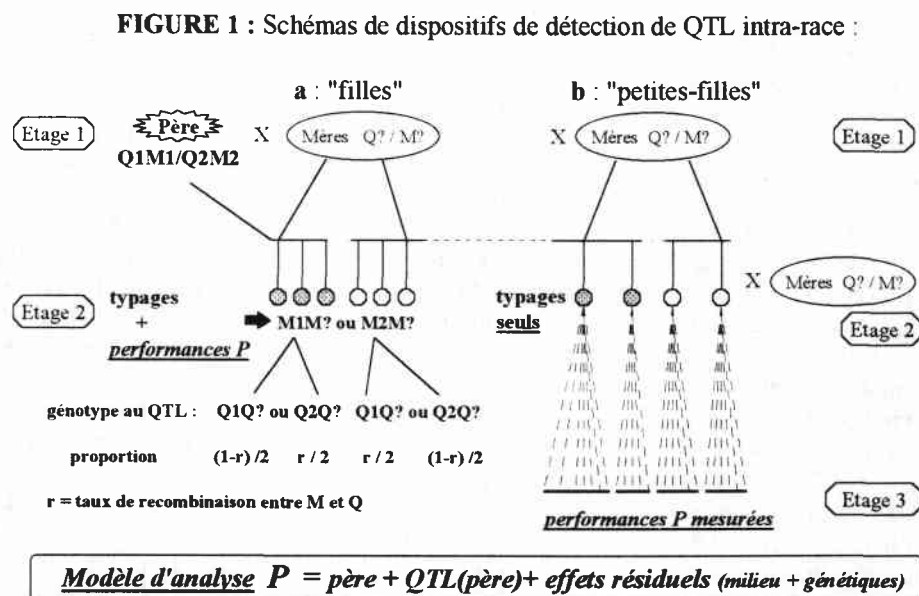
les moyennes de performance selon l'allèle reçu, Q1 ou Q2 = Q1-Q2) que l'on veut pouvoir détecter. Enfin, cette différence Q1-Q2 étant d'autant moins bien estimée qu'il y a plus de recombinaisons entre les locus marqueur et le QTL, il conviendra de disposer d'une bonne couverture du génome par les marqueurs. La localisation du QTL est d'autant plus facile qu'il est encadré par deux marqueurs polymorphes; c'est le principe de la méthode de la localisation par intervalle, (Lander et Botstein, 1989).

Nous allons d'abord décrire les différents types de dispositif et discuter les conditions de leur mise en oeuvre pratique, puis les situer dans le contexte avicole avant de conclure sur les perspectives d'application en sélection avicole.

1. Conception du Dispositif

1.1. Intra-race

On suppose dans ce cas que la proportion d'hétérozygotes Q1/Q2 parmi les reproducteurs utilisés est suffisante pour trouver des familles informatives. Le déséquilibre de liaison est observé intra-famille quand un marqueur est proche du QTL.



Un dispositif de détection doit être conçu pour augmenter autant que possible la chance d'observer des familles informatives, c'est à dire des descendance de reproducteurs doubles hétérozygotes aux QTL et aux marqueurs qui leur sont liés. Il doit aussi maximiser la chance de détecter les QTL dans ces familles informatives : le nombre d'individus à mesurer doit être déterminé en fonction de la taille de l'effet (différence entre

Dans le schéma dénommé 'filles', proposé par Soller et Genizi (1978), les descendants d'un père hétérozygote accouplé à des mères quelconques sont mesurés et typés pour leur génotypes aux locus marqueurs (FIGURE 1a). Ce sont donc les performances individuelles qui sont directement mises en relation avec les allèles marqueurs transmis par les parents. Ce schéma très simple a été le premier proposé

mais il est mal adapté au contexte avicole.

Dans le schéma dénommé 'petites-filles', proposé par Weller et al. (1990), les descendants d'un père hétérozygote sont typés pour les marqueurs mais l'effet du QTL est estimé sur leur descendance, qui n'est pas typée (FIGURE 1b). Ce protocole s'applique directement aux schémas de sélection utilisant le testage sur descendance en routine

comme c'est le cas chez les bovins laitiers. L'effet du QTL est estimé par des moyennes de performances et donc avec plus de précision que dans le schéma "filles". Une adaptation aux espèces avicoles peut être envisagée.

Un protocole intra-race permet donc de détecter des QTL qui peuvent être immédiatement utilisés en sélection, en intégrant l'information sur les marqueurs dans l'évaluation génétique des reproducteurs (Fernando et Grossman, 1989).

1.2. Croisement

A l'opposé des dispositifs intra-race, ces dispositifs reposent sur l'utilisation de croisements entre races ou lignées aux performances si différentes que l'on peut supposer la fixation aux QTL d'allèles différents dans chaque race.

La situation extrême, envisageable chez les plantes ou pour les animaux de laboratoire, est celle de lignées consanguines, dans lesquelles tous les locus (QTL et marqueurs) sont à l'état homozygote. Dans ce cas, les individus F1 issus d'accouplements entre reproducteurs (F0) des deux lignées seront tous identiques et hétérozygotes pour tous les locus pour lesquels les lignées parentales différaient. Les individus F1 sont alors accouplés entre eux (ou avec leurs parents homozygotes) pour produire des descendants F2 (ou "backcross") qui sont mesurés et typés (FIGURE 2).

Dans cette situation extrême, le déséquilibre de liaison est observé au niveau des populations F2 ou Backcross dans leur ensemble et la présence d'un QTL lié à un marqueur est détecté globalement et non plus intra famille. Il suffit de comparer les performances moyennes d'individus de ces populations regroupés selon l'origine grand-parentale (F0) des allèles formant le génotype au marqueur. En règle générale, un dispositif F2 est 2 fois plus efficace qu'un dispositif de croisement en retour car on utilise l'information des méioses des 2 parents F1.

En pratique pour les animaux domestiques, les lignées ou races ne sont pas consanguines.

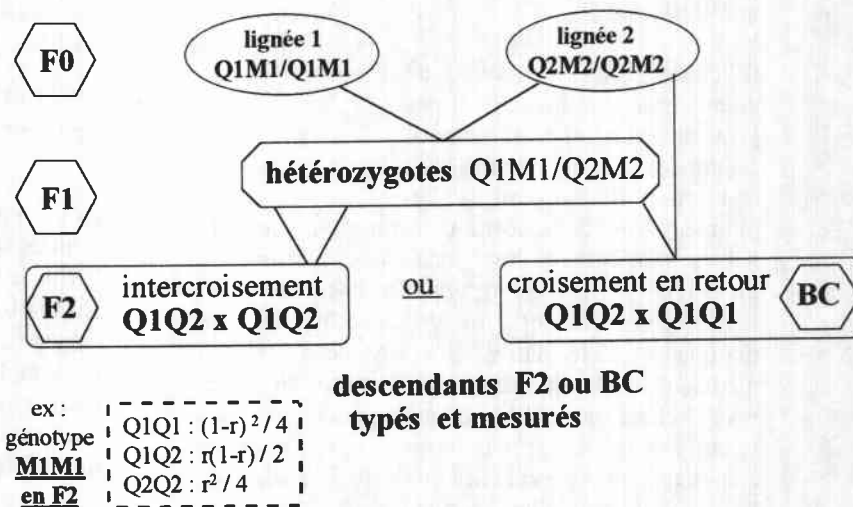
Cependant, le croisement entre lignées très différentes pour un ou des caractères augmente la probabilité d'obtenir des individus F1 hétérozygotes pour des gènes d'importance économique et autorise l'analyse des données obtenues avec les méthodes applicables en toute rigueur aux croisements entre lignées consanguines. Deux situations sont envisagées :

- le croisement entre lignées sélectionnées divergentes où l'étude est ciblée sur l'objectif de sélection, qui correspond souvent à un caractère difficile à manipuler en sélection classique. De plus, l'analyse préalable de l'expérience de sélection fournit une information utile pour la planification du dispositif (paramètres génétiques, variabilité phénotypique, réponse à la sélection). Ce dispositif peut facilement être appliqué aux lignées expérimentales avicoles.

- le croisement entre lignées extrêmes (du type pondeuse x poulet de chair) où les parents F0 diffèrent par un nombre très élevé de caractères et ne sont généralement pas consanguins. Ces lignées n'ayant pas la même origine génétique, le polymorphisme aux marqueurs est donc très élevé et le déséquilibre de liaison marqueur / QTL important chez les animaux F1. Ce type de protocole est utilisé chez le Porc (Bidanel et al, 1996) et le poulet (voir TABLEAU 1).

Ces protocoles basés sur des croisements permettent donc de détecter les QTL responsables de la différence entre les lignées croisées. Ils identifient des régions chromosomiques où il peut être intéressant de rechercher du polymorphisme dans les populations commerciales. Si l'allèle favorable est absent de ces populations, il faut l'y introduire par introgression (voir 3.4).

FIGURE 2 : Schémas de dispositifs de détection de QTL en croisement



1.3. Dispositifs dérivés

Les résultats des dispositifs de croisements précédemment décrits étaient analysés en supposant l'homogénéité des familles F2 ou back cross. Dans le cas de populations hétérogènes, l'approche de détection "intra-race" (analyse familiale) doit aussi être appliquée. Ce ne sont plus

les QTL qui expliquent la différence entre les lignées parentales mais tous les QTL qui contribuent à la variabilité du caractère exprimé chez le produit croisé qui sont alors recherchés. Ces QTL pourront ensuite être directement utilisés pour la sélection des lignées parentales. Cette approche a été proposée pour un schéma de sélection avicole (Van der Beek et al., 1996), où l'étage F1 est issu d'un croisement entre lignées grand-parentales, il produit ensuite une génération F2 qui peut elle-même être testée sur descendance croisée.

Les races "exotiques" ou les lignées expérimentales peuvent posséder des allèles exceptionnels aux QTL contrôlant les caractères qui font l'objet d'une sélection. Ces allèles peuvent être détectés en croisant ces races avec une lignée commerciale.

La détection débouche directement sur l'introgession de l'allèle favorable par un croisement d'absorption vers la lignée commerciale (FIGURE 3). Ce protocole a été utilisé avec succès chez la tomate, où il a permis d'introduire dans une variété d'élite des QTL favorables issus d'une tomate non améliorée (Tanksley et al., 1996). Cette approche doit pouvoir s'appliquer aux espèces avicoles.

1.4. Cas particulier des anomalies ou gènes à effet qualitatif

Il existe chez le poulet de nombreuses mutations qui peuvent avoir une importance économique dans certains cas (coloration de la peau ou du plumage) et dont la position chromosomique et la nature moléculaire sont inconnues. Lorsque le phénotype permet de reconnaître facilement les homozygotes porteurs, on peut rechercher des marqueurs moléculaires liés au gène par la méthode 'd'identité-par-origine', mise au point pour l'étude des maladies génétiques humaines (Houwen et al., 1994). Dans cette méthode complètement différente des méthodes d'analyse de liaison, on recherche les marqueurs issus d'un ancêtre commun (porteur de l'anomalie) qui se retrouvent à l'état homozygote chez les descendants de ce même ancêtre atteints de l'anomalie. Il suffit de typer un petit nombre de porteurs du phénotype anormal avec un grand nombre de marqueurs. L'application de ces études est de fournir un test de typage pour identifier les porteurs hétérozygotes d'une mutation récessive et

de progresser vers l'identification moléculaire de la mutation.

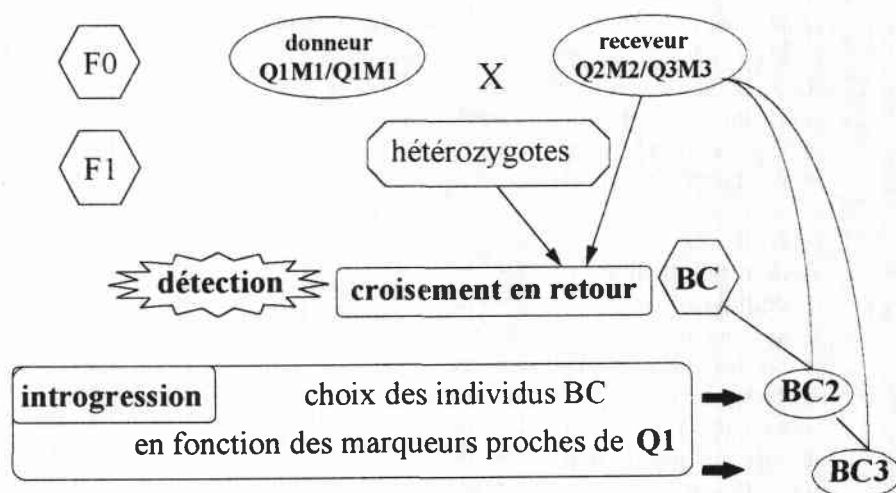
2. Mise en oeuvre des dispositifs

2.1. Plan d'accouplement et taille des familles

Les effectifs nécessaires pour détecter un QTL avec une probabilité donnée dépendent de la part de la variabilité due au QTL et de l'informativité des marqueurs (nombre, polymorphisme, répartition). La "taille" des QTL en ségrégation dans une population étudiée étant une inconnue, le protocole devrait être dimensionné pour la détection de QTL qui soient ensuite valorisables en sélection ou introgression assistées par marqueurs.

Les méthodes permettant d'exploiter au mieux

FIGURE 3 : Détection en croisement suivie d'introgession du QTL



l'informativité des marqueurs se sont peu à peu affinées. Dans les développements les plus récents, l'origine grand parentale d'un segment chromosomique, sur lequel la présence d'un QTL est testée, est estimée en probabilité compte tenu de l'ensemble de l'information fournie par tous les marqueurs encadrant ce segment. L'utilisation de ces méthodes minimise la taille des dispositifs pour une même efficacité de détection.

Dans le cas des protocoles de détection intra-race, les paramètres essentiels sont le nombre de familles et le nombre de descendants étudiés par famille. Pour un nombre total de descendants mesurés fixés, il est nécessaire de réaliser un compromis entre ces deux effectifs : le nombre de familles doit être assez élevé pour augmenter le nombre de parents hétérozygotes aux QTL et la taille des familles doit être assez grande pour améliorer l'estimation des différences entre descendants selon

les allèles marqueurs. Par rapport aux dispositifs habituellement utilisés pour l'estimation des paramètres génétiques, pour un même effectif total de descendants étudiés, il est généralement plus efficace d'avoir des familles en nombre réduit mais de taille plus grande (par exemple 50 familles de 20 frères/soeurs plutôt que 100 de 10), (Soller et Genizi, 1978; Knott et Haley, 1992; Luo, 1993). A titre d'exemple, un protocole 'petites-filles' mis en place chez les Bovins comporte au moins une dizaine de pères ayant chacun 50 à 200 fils qui sont typés et testés sur au moins 50 petites-filles en production (Georges et al., 1995). Dans cette espèce les accouplements ne sont pas planifiés en vue de la détection de QTL et les descendants de 3ème génération sont presque toujours des demi-frères ou demi-soeurs. En revanche, l'application au poulet d'un protocole intra-race offre des possibilités supplémentaires pour planifier les accouplements puisque l'on peut choisir entre la production de pleins-frères ou de demi-frères. Plusieurs variantes ont été comparées par Van der Beek (1995), son dispositif le plus puissant consistait à procréer des fils pleins frères entre eux (étage 2 de la FIGURE 2), qui étaient ensuite accouplés à des mères non apparentées dont un descendant est mesuré. Les descendants mesurés (étage 3 de la FIGURE 2) étaient donc des demi-frères ou -soeurs.

Dans le cas des protocoles de croisement, la planification est facile lorsque les lignées parentales sont homozygotes : comme tous les individus F1 sont identiques et hétérozygotes, il suffit de raisonner sur le nombre total de F2 quelle que soit la structure familiale. Si, de plus, les lignées sont fixées pour des allèles d'effets opposés à tous les locus contrôlant un caractère, il est possible de déterminer simplement la taille des QTL susceptibles d'être détectés dans les familles F2 ou 'backcross' issues d'un croisement entre ces lignées (Lander et Botstein, 1989). A titre d'exemple, avec 2 lignées différant en moyenne par 3 écart-types phénotypiques, il faut 270 descendants F2 pour détecter avec une probabilité de 90% un QTL dont l'effet vaut 1 écart-type phénotypique, en utilisant des marqueurs équidistants de 20cM. L'effectif doit être 4 fois plus grand pour permettre la détection de QTL 2 fois plus petits.

Pour les protocoles de croisement entre races hétérogènes comme pour les protocoles intra-race, la planification est nettement moins facile pour plusieurs raisons :

- comme il n'y a pas fixation des allèles des marqueurs ni des QTL, une proportion variable de parents (F1 dans les croisements) n'est pas hétérozygote pour ces gènes et produit une descendance non informative (homozygotie au QTL) ou peu informative (homozygotie au marqueur proche du QTL); il faut donc augmenter

la taille totale du dispositif par un facteur difficile à déterminer, empiriquement relié au degré de ressemblance entre les races parentales ;

- le plan d'accouplement n'est plus indifférent : il faut aussi optimiser le degré de parenté des femelles F1 qui détermine le nombre de grands-parents F0, qui conditionne à son tour la probabilité d'avoir un QTL en ségrégation ;

- les descendants d'une famille (F2 pour les croisements) sont généralement un mélange de frères et de demi-frères, et la proportion des deux doit être planifiée; il semble préférable d'avoir de grandes familles de frères-soeurs issues d'un petit nombre de mères F1 accouplées à un même père F1.

Etant donné le nombre important de paramètres à considérer et l'incertitude sur les effets du ou des QTL, la planification d'un dispositif s'effectue au cas par cas, en fonction de l'information préalable sur la variabilité génétique intra- ou entre races et des contraintes d'élevage. Un exemple est donné par l'optimisation du plan d'accouplement d'un dispositif de recherche d'un gène majeur de résistance aux salmonelles (Beaumont et al., 1997). La puissance de 24 protocoles, qui diffèrent par le nombre de pères, de mères et le nombre de soeurs accouplées à chaque père, a été comparée par simulation, suivant douze modèles génétiques : les paramètres de ces modèles font intervenir la fréquence de l'allèle favorable, l'existence d'un allèle dominant et la proximité des marqueurs. Le dispositif retenu comporte 25 pères accouplés chacun à 2 soeurs.

2.2. Critères de choix d'un dispositif et stratégie de typage

Le choix d'un dispositif dépend d'abord de l'objectif zootechnique, selon que l'on recherche des QTL pour un caractère bien particulier (projet ciblé) ou bien que l'on veut mettre en évidence tous les QTL présents sur un nombre maximum de caractères (projet généraliste). Le deuxième élément est le coût total et sa répartition entre typages et contrôle de performances. A titre indicatif, le prix moyen d'un résultat de typage pour un marqueur microsatellite est de 15 F par animal. Projets ciblés comme projets généralistes peuvent faire l'objet de dispositifs en race pure et en croisement. Le choix dépend de l'éventail des populations pouvant en être le support.

Lorsque le dispositif utilise les animaux contrôlés par ailleurs dans le cadre d'un schéma de sélection, la mesure des performances est déjà organisée. Même si des caractères nouveaux plus ou moins coûteux à mesurer peuvent être rajoutés, les typages représentent le coût le plus important. Dans ce cas, le dispositif à 2 étages (petites-filles) est préférable au dispositif à 1 étage (filles) car il est plus puissant pour un même nombre de typages.

Dans le cas d'un protocole de croisement ciblé sur un caractère, le coût des typages est important par rapport au coût de la mesure du caractère. On peut diminuer la charge représentée par les typages grâce à la mise en oeuvre du typage sélectif, où seuls sont typés les échantillons correspondant aux extrêmes de la distribution (par exemple, les 10% inférieurs et 10% supérieurs), cependant les performances de tous les individus sont incluses dans l'analyse statistique afin de ne pas biaiser l'estimation de l'effet du QTL (Lander et Botstein 1989, Darvasi et Soller, 1992). Le raisonnement reste valable si on étudie un groupe de caractères corrélés entre eux (Muranty, Goffinet et Santi, non publié). Dans le cas particulier du croisement entre lignées consanguines issues d'une base commune, on peut espérer que les régions chromosomiques ne présentant pas de variabilité aux marqueurs ne contiennent pas non plus de QTL. Dans ce cas, la recherche du polymorphisme aux marqueurs chez les parents F1 est fondamentale puisque le typage des individus F2 pourrait se limiter aux régions du génome polymorphes entre les lignées.

Etant donné les contraintes pratiques, le nombre d'individus typés dans les protocoles mis en oeuvre actuellement en France ou à l'étranger sur les différentes espèces domestiques varie en général de 500 à 1000. Il s'agit donc de gros projets représentant fréquemment plus de 100000 typages.

3. Spécificités avicoles en vue de la détection de QTL

3.1. Caractéristiques de l'espèce

Les espèces avicoles se caractérisent par un intervalle de génération court et un effectif génétique élevé, dû à l'utilisation d'un grand nombre de reproducteurs par lignée. Le cycle de production est encore plus rapide pour la production de viande que pour la production d'oeufs. Ces éléments appellent deux remarques :

- l'information apportée par des marqueurs doit être obtenue rapidement pour être utilisable ;
- un reproducteur individuel n'a jamais une valeur très supérieure à celle des autres, car chaque reproducteur contribue à peu près également à la génération suivante, la 'valeur ajoutée' apportée par l'information marqueur à un candidat à la sélection ne sera pas exploitée autant que dans un schéma bovin par exemple, le coût de cette information sera donc déterminant.

L'intérêt de l'information apportée par les marqueurs demeure entier pour les caractères limités au sexe car elle peut contribuer à la pré-sélection des coqs sur les caractères de ponte.

La variabilité génétique des caractères sélectionnés est aussi un paramètre à considérer. L'information apportée par les marqueurs sera plus utile pour les caractères où la performance mesurée est un

médiocre prédicteur de la valeur génétique, comme c'est le cas pour les caractères de reproduction, d'hérédité faible.

Enfin, les schémas avicoles utilisent systématiquement le croisement et l'amélioration génétique porte sur la productivité du produit terminal et la capacité reproductive de la parentale croisée. Il est donc nécessaire que les effets des QTL soient directement détectés ou ultérieurement validés dans la sous population où ils seront valorisés.

3.2. Mise en oeuvre de la détection de QTL

Les caractères pour lesquels il serait particulièrement intéressant d'identifier des QTL sont ceux pour lesquels la sélection classique est difficile ou coûteuse, c'est-à-dire les caractères qui exigent l'abattage, qui sont mesurés tard ou dans un seul sexe. Tel est notamment le cas de la résistance aux maladies, la reproduction, la composition corporelle, l'efficacité alimentaire en ponte et la qualité de l'oeuf.

Les caractères qui sont mesurés au cours du processus normal de sélection seront plus facilement étudiés dans le cadre d'un protocole de type intra-race, appliqué aux lignées commerciales et calqué sur le schéma en cours. Pour les caractères qui ne sont pas mesurés en routine, un protocole sur mesure devra être monté, soit dans les lignées commerciales, soit à partir de lignées expérimentales ou de races originales chez lesquelles ces caractères sont mieux connus. En effet, chez le poulet, on dispose de nombreuses lignées expérimentales sélectionnées de façon divergente à partir d'une même population initiale. Leur intérêt est de maximiser la variabilité d'un caractère sur lequel peu de données sont disponibles. On se réfère à la situation décrite en FIGURE 2, en supposant que ces lignées diffèrent par la fréquence de certains allèles à effets opposés, qui étaient en ségrégation dans la population initiale. Toutefois, il faudra tenir compte dans le protocole du fait que ces lignées ne sont pas parfaitement consanguines. La présence inévitable d'individus non informatifs devra être compensée par une augmentation des effectifs totaux.

Le coût d'un programme de détection pouvant être élevé, le choix sera conditionné par l'importance économique du caractère, mais il faut souligner l'importance de l'étude de caractères biologiquement importants, qui pourrait fournir de nouveaux outils au sélectionneur et notamment confirmer le rôle d'un gène candidat ou proposer de nouveaux candidats.

3.3. Exemples de dispositifs de détection de QTL dans les espèces avicoles

Le TABLEAU 1 présente les projets de détection de QTL en France et la plupart de ceux qui sont en cours à l'étranger. Ils sont en majorité réalisés en croisement et ciblés sur un objectif zootechnique particulier. Les effectifs ne sont pas toujours connus avec précision, leur variabilité recouvre différentes contraintes expérimentales selon le caractère étudié. Les premiers résultats, obtenus avec des marqueurs couvrant imparfaitement le génome, suggèrent l'identification de QTL pour la résistance à la maladie de Marek en race Leghorn

(Cheng, Vallejo, Bumstead, non publié) et l'implication d'une région du chromosome 1 sur le poids corporel jeune (Soller, Groenen, non publié). L'existence de QTL sur les caractères de ponte a récemment été suggérée dans un protocole de croisement, mais leur localisation n'a pas été possible (Lamont et al., 1996).

3.4. Perspectives d'application en aviculture

Les QTL détectés dans les dispositifs précédemment exposés peuvent être utilisés soit par sélection intra-race assistée par marqueurs (SAM) soit par croisement suivi d'introgression.

TABLEAU 1 : Dispositifs de détection de QTL en cours chez le poulet ou la dinde

pays	type de dispositif	objectif zootechnique	contact (référence)	effectifs
France	intra-race	résistance à la salmonellose	C. Beaumont ⁽¹⁾ SRA - INRA	360
	intra-race	engraissement dinde	M. Douaire ⁽¹⁾ INRA-ENSAR	32 + 84
	croisement entre lignées divergentes	efficacité alimentaire de la poule pondeuse	M. Tixier-Boichard LGF - INRA	500 F2
	croisement entre lignées divergentes	résistance au sarcome de Rous	P. Thoraval SPAP - INRA	130 F2
	croisement entre lignées divergentes	engraissement poulet	B. Leclercq, SRA M. Douaire ENSAR	1000 F2
	croisement entre races extrêmes	résistance à la coccidiose	M-H Pinard - van der Laan, LGF, ⁽²⁾	800 F2
Grande-Bretagne	croisement entre races extrêmes	'généraliste': poulet de chair / poule pondeuse	P. Hocking ⁽²⁾ Roslin Institute	4 x 500 F2
	croisement entre races extrêmes	couvaison	P. Sharp Roslin Institute	?
	croisement entre lignées divergentes	engraissement poulet	H. Griffin Roslin Institute	?
	croisement entre lignées divergentes	résistance à la maladie de Marek, à la salmonellose	N. Bumstead ⁽²⁾ IAH, Compton	80 BC
Pays-Bas	intra-race	lignées commerciales de poulet de chair	M. Groenen ⁽²⁾ Wageningen	500 F2, 20 000 F3
Finlande	croisement entre races extrêmes	qualité de l'oeuf	M. Tuiskula-Haavisto Jokionen, ⁽²⁾	320 F2
Israel	croisement entre lignées divergentes	engraissement	A. Cahaner, D. Heller ⁽³⁾	150 F2 400 + 400
	ou entre races	réponse immunitaire production de dinde croissance poulet	J. Hillel; Rehovot M. Soller, Jerusalem ⁽⁴⁾	? 144F2, 190F3
Australie	croisement entre races extrêmes	'généraliste': poulet de chair / poule pondeuse	B. Sheldon, ⁽⁴⁾ CSIRO	220 F2
USA	croisement entre lignées divergentes	résistance à la maladie de Marek	H. Cheng, R. Vallejo ⁽²⁾ ADOL, East Lansing	400 F2

voir les communications des mêmes auteurs : ⁽¹⁾ 2èmes Journées de la Recherche Avicole, Tours 1997 ;

⁽²⁾ XXVème Congrès de l'ISAG, Tours 1996 ; ⁽³⁾ 9ème Conférence européenne d'aviculture, Glasgow, 1994 ;

⁽⁴⁾ XXIVème congrès de l'ISAG, Prague 1994 ;

- la SAM peut s'appliquer assez facilement s'il existe un déséquilibre de liaison intra-race, qui permette d'associer sans ambiguïté la présence de l'allèle favorable Q1 à l'allèle marqueur M1. Dans une lignée fermée, d'effectif génétique élevé, comme le sont les lignées commerciales de poulet, le déséquilibre n'existera probablement qu'intra-famille ; il faut alors typer et analyser systématiquement toutes les familles pour établir à quel allèle marqueur est associé l'allèle favorable Q1. Cette procédure est coûteuse et impose une taille de famille suffisante, souvent plus importante que celle rencontrée en sélection habituelle. La seule situation simple correspond au cas où le marqueur est dans le QTL lui-même et où le polymorphisme étudié est la mutation causale.

- l'introgression suppose d'utiliser des marqueurs très proches du QTL pour le suivre, et éventuellement des marqueurs couvrant tout le génome pour éliminer le reste du génome donneur (Hospital et al., 1992). Pour accélérer le retour au génome receveur, il faut identifier les individus porteurs du QTL qui ont perdu la plus grande proportion du génome donneur à la faveur des recombinaisons aléatoires. Très souvent, ces individus sont rares et le succès du protocole dépend de la productivité numérique de l'espèce. La situation du poulet est assez bonne sur ce plan et quelques individus peuvent suffire en effet à introduire un QTL dans une population en sélection (Hillel et al. 1993, Yancovich et al. 1996). Cependant, le QTL reste associé pendant quelques générations à un segment chromosomique de type 'donneur', plus ou moins grand.

- lorsque plusieurs QTL indépendants sont détectés dans différentes lignées, leur connaissance pourra contribuer à la planification des accouplements ou au choix des lignées à croiser, afin de réunir des QTL à effets complémentaires ou cumulatifs ; on parle alors de construction de génotypes assistée par marqueurs.

Conclusion

La relative facilité d'élevage des espèces avicoles permet de mettre en oeuvre plusieurs types de protocoles de détection de QTL. Cette facilité ne doit faire oublier ni les hypothèses sous-jacentes ni les contraintes concernant l'effectif total et la structure familiale du dispositif. Si on veut pouvoir détecter des QTL d'effet moyen, pour lesquels la différence entre allèles représente un demi-écart-type phénotypique, il est inévitable de devoir typer plus de 500 individus. Un dispositif trop petit est moins cher mais encore trop cher s'il n'aboutit à

rien ! On ne peut se limiter à un dispositif de taille plus limitée (moins de 500 individus) que si l'existence d'un gène à gros effet a été suggérée préalablement, soit par le suivi de la réponse à la sélection ou une analyse de ségrégation ou une identification dans une autre espèce.

Références

- Beaumont et al. 2èmes Journées de la Recherche Avicole, Tours, 8-10 Avril 1997
 Bidanel J-P., Bonneau M., Chardon P., Elsen J-M., Gellin J., Le Roy P., Milan D., Ollivier L., 1996. *Prod Anim.* 9, 299-310
 Darvasi A. et Soller M. 1992. *Theor. Appl. Genet.* 85, 353-359
 Fernando R.L., Grossman M., 1989. *genet. Sel. Evol.* 21, 467-477
 Georges M., Nielsen D., Mackinnon M., Mishra A., Okimoto R., Pasquino A.T., Sargeant L.S., Sorensen A., Steele M.R., Zhao X., Womack J.E., Hoeschele I., 1995. *Genetics*, 907-920
 Haley C.S., Knott S.A., Elsen J-M., 1994. *Genetics*, 136, 1195-1207
 Hillel J., Verrinder Gibbins A.M., Etches R.J., Shaver D. McQ., 1993. *Poult. Sci.* 72, 1197-1211
 Hospital F., Chevalet C., Mulsant P., 1992. *Genetics*, 132, 1199-1210
 Houwen R.H.J., Baharloo S., Blankenship K., Raeymaekers P., Juyn J., Sandkuijl L.A., Fremer N.B., 1994. *Nature Genet.* 8, 380-386
 Knott S.A., Haley C.S., 1992. *Genetics* 132, 1211-1222
 Lamont S.J., Lakshmanan N., Plotsky Y., Kaiser M.G.H., Kuhn M., Arthur J.A., Beck N.J., O'Sullivan N.P., 1996. *Anim. Genet.* 27, 1-8
 Lander E.S. et Botstein D. 1989. *Genetics*, 121, 185-199
 Luo Z.W., 1993. *Genet. Sel. Evol.* 25, 249-261
 Mérat P., 1990. in: *Poultry Breeding and Genetics* (Crawford ed.) Elsevier, Amsterdam, 429-467
 Soller M., Genizi A., 1978. *Biometrics*, 34, 47-55
 Soller M., Brody T., Genizi A., 1976. *Theor. Appl. Genet.*, 47, 35-39
 Tanksley S.D., Grandillo S., Fulton T.M., Zmair D., Eshed Y., Petiard V., Lopez J. et Beck-Bunn T. (1996). *Theor. Appl. Genet.* 92, 213-224
 Van der Beek S., Van Arendonk J.A.M., Groen A.F., 1995. *Theor. Appl. Genet.*, 91, 1115-1124
 Vignal A., 1997. 2èmes Journées de la Recherche Avicole, Tours, 8-10 Avril 1997
 Weller J.I., Kashi Y., Soller M., 1990. *J. Dairy Sci.* 73, 2525-2537
 Yancovich, Levin I., Cahaner A., Hillel J., 1996. *Anim. Genet.*, 27, 149-156