

Le directeur général

Maisons-Alfort, le 24 décembre 2010

AVIS

de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail

**relatif à l'utilisation de prédictions de génotypes dans le cadre de
l'augmentation de la résistance génétique à la tremblante classique de la
population ovine de production.**

1. RAPPEL DE LA SAISINE

L'Agence nationale de la sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail a été saisie le 20 août 2010 par la Direction Générale de l'Alimentation d'une demande d'avis sur l'utilisation de prédictions de génotypes pour augmenter la résistance génétique à la tremblante classique de la population ovine de production.

2. CONTEXTE

La prédiction d'un génotype consiste en son identification par déduction à partir des génotypes parentaux.

Dans le cadre du programme d'amélioration génétique pour la résistance à la tremblante classique, un système de prédiction des génotypes est déjà utilisé dans les bases de sélection ovine (ces prédictions ont notamment été utilisées pour définir les pourcentages d'animaux résistants dans les noyaux de sélection cités dans l'avis de l'Anses du 13 juillet 2010 sur la politique de sélection génétique).

Il est envisagé d'utiliser les prédictions ainsi réalisées dans ces bases de sélection, pour qu'un bétail de génotype prédit, acheté chez un sélectionneur et introduit dans un cheptel de production, n'ait pas besoin d'être génotypé par analyse biologique. L'utilisation de ce système serait donc ainsi limitée aux seuls animaux issus des noyaux de sélection introduits dans les troupeaux en vue d'augmenter la fréquence des allèles ARR (résistants à la tremblante) dans la population des élevages de production.

Une note, de l'INRA, France UPRA Sélection (Races de France) et de l'institut de l'élevage, présente une extraction de la base de données moléculaire (INMOLE) et les risques d'erreur du système de prédiction et des génotypages par analyse.

Il est demandé à l'Anses de se prononcer sur cette procédure, notamment en termes de fiabilité, et sur les conséquences potentielles de son utilisation dans le cadre de l'augmentation de la résistance génétique de la population ovine de production à la tremblante classique.

3. METHODE D'EXPERTISE

L'expertise collective a été réalisée par le Comité d'experts spécialisés (CES) «ESST» réuni les 19 octobre et 16 novembre 2010.

Pour son expertise, le Comité s'est appuyé sur une analyse des données réalisée par l'INRA, France UPRA sélection (Races de France) et l'institut de l'élevage¹ et a sollicité un rapporteur bio-statisticien extérieur au Comité.

4. ARGUMENTAIRE

L'argumentaire de l'Agence nationale de la sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail est fondé sur l'avis du Comité d'experts spécialisé «ESST» dont les éléments sont présentés ci-dessous :

Historique de la mise en place des modèles de prédiction de génotypes

Les outils de prédiction ont été mis en place dans le cadre du programme national d'amélioration génétique pour la résistance à la tremblante classique initié depuis 2002 (PNAGRT). Ils visaient à limiter les coûts induits par les analyses de génotypage, puisque dès lors que le génotype d'un animal pouvait être prédit, il était considéré comme connu et l'animal n'était donc pas soumis à analyse. Ces outils de prédiction sont déjà utilisés dans les bases de données des noyaux de sélection pour connaître leur structure génétique et augmenter la fréquence de l'allèle ARR.

Comparaison entre génotypage par analyse et par prédiction

Afin de répondre à la question posée, il est important en premier lieu de comparer pour ces deux approches leur risque d'erreur respectif. Il est entendu que seules les prédictions certaines (selon les lois mendéliennes) sont utilisées dans le modèle prédictif. Par exemple le croisement ARR/ARR avec ARR/ARQ donnera ARR/ARX, X étant considéré comme incertain.

Sources d'erreurs potentielles identifiées pour les analyses de génotypage et les prédictions

1) Génotypage par analyse :

- erreur pré-analytique (dont principalement une mauvaise identification du prélèvement),
- erreur analytique,
- erreur post-analytique : erreur de transcription / transmission des résultats.

2) Génotype par prédiction :

- erreur d'identification de la filiation (père et/ou mère),
- erreur de l'identification individuelle,
- erreur sur les génotypes des parents (liées aux erreurs de génotypage par analyse des parents),
- erreur dans le traitement des données,
- par ailleurs, il existe également un écart possible aux lois mendéliennes dû aux phénomènes de recombinaison. Les codons d'intérêts pour la résistance à la tremblante classique (136, 141, 171) étant très proches, le pourcentage de recombinaison est certainement très faible comparé aux autres sources d'erreur

¹ Document « fiabilité des génotypes prédits par rapport aux génotypes par analyse» de l'INRA, France UPRA sélection (Races de France) et de l'institut de l'élevage fourni avec la saisine ainsi que son complément d'information des mêmes auteurs. Documents « éléments techniques concernant la validité des prédictions des génotypes Prp » ; « Procédure à suivre pour la réalisation de prédictions. »



listées précédemment (pour mémoire dans des conditions classiques, sans région particulièrement propice à la recombinaison, on estime chez l'humain que le risque de recombinaison est de 1% quand les deux locus sont séparés par un million de paires de bases).

Les seules informations disponibles sur la précision du génotypage par analyse proviennent de données partielles fournies conjointement par l'INRA, France UPRA sélection (Races de France) et l'Institut de l'élevage. Sur un total de 644 699 animaux disposant d'une information de génotypage par analyse (données 2002-2009), 9 835 (soit environ 1,5 %) ont fait l'objet d'une seconde analyse. Le pourcentage d'incohérences entre les deux résultats était de 3,9% (388/9 835). Ce chiffre surestime probablement le taux réel d'incohérences car ce second génotypage a été, la plupart du temps, réalisé en cas de suspicion d'erreur (à posteriori, il s'avère que ce type d'erreur est principalement du à une mauvaise affectation d'un tube de sang à un animal donné, lors des prélèvements en élevage).

La fiabilité des génotypes prédis a également été évaluée dans un travail réalisé dans le cadre dans le cadre du PNAGRT¹.

Les résultats des prédictions ont été confrontés aux génotypes obtenus par analyse. Le pourcentage annuel moyen d'incohérence entre 2002 et 2009 était d'environ 1% (1 449/14 5535). Les résultats indiquent par ailleurs une réduction significative du pourcentage d'incohérences depuis 2002 (en moyenne 1,27 % entre 2002 et 2006 et 0,57 entre 2007 et 2009).

Il faut noter que ce taux d'incohérence est fortement dépendant de la diversité génétique de la population de départ. En effet, pour un cheptel génétiquement homogène, les erreurs de filiation entraîneront des prédictions erronées dans une moindre proportion que dans le cas d'un cheptel génétiquement très hétérogène. Il faut donc interpréter ces résultats avec une grande prudence en l'absence d'information complète sur la population de départ et sur les pratiques de reproduction dans les troupeaux concernées (élevages sélectionneurs / élevages hors bases de sélection).

Cependant, l'élément qui a certainement le plus d'impact est représenté par les erreurs d'identification de la filiation. Selon les pratiques observées en exploitations, les pourcentages d'erreur peuvent atteindre, de 5 à 10 % dans certains troupeaux (F.Corbière, O.Andréoletti, communication personnelle) ce qui relativise la fiabilité des résultats énoncés ci-dessus.

En première analyse, le génotypage par prédition qui est basé sur les génotypes par analyse établis sur la génération précédente conduit donc à un risque d'erreur au moins égal à la somme des risques d'erreurs sur les génotypes des deux parents (soit deux fois le risque d'erreur par génotypage par analyse), auquel il faut ajouter le risque, non systématique, lié aux erreurs de filiation et le risque de recombinaison, sans doute minime².

En revanche, en l'absence de problèmes (pré-, post-, analytiques) particuliers, le taux d'erreur du génotypage par analyse d'un animal donné est certainement marginal (au plus quelques pourcents).

Par ailleurs, la prédition de génotypes sur plusieurs générations successives conduit à un taux d'erreur cumulatif, doublant à chaque génération. A l'inverse le taux d'erreur lié au génotypage par analyse est indépendant de celui des générations antérieures et demeure constant (inférieur à 3,9%). Le génotypage par analyse permet, en outre, de corriger/vérifier un résultat antérieur ou une filiation, en cas d'incohérence avec le résultat attendu.

² En pratique cette erreur de base peut être minimisée dans certaines situations comme illustré dans l'exemple suivant :

Soit GV le génotype vrai, GA le génotype fourni par analyse et GP celui prédit : soit un mâle avec GV=ARR/ARR et GA=ARR/ARR et une femelle avec GV=ARR/ARR et GA=ARR/ARQ. L'agneau issu de l'accouplement sera GV=ARR/ARR et GP=ARR/ARX, ce qui n'est pas faux).

Effectifs concernés

Le système envisagé s'adresse aux seuls bétiers issus d'élevages des noyaux de sélection et vendus à des élevages de production, or il n'existe pas de dispositif permettant de recenser précisément le nombre de ces bétiers. L'estimation à travers les bases OVALL et SIEOL³, du nombre de bétiers vendus est globalement inférieure à la réalité car les mouvements (en particulier les sorties) ne sont pas tous notifiés. Les estimations réalisées en 2009 pour les races allaitantes à partir d'OVALL sont de 8 040 bétiers.

Il apparaît que le système envisagé concerneit, en réalité, un effectif d'environ 15 000 bétiers par an en prenant en compte également les élevages laitiers

Dans l'hypothèse où tous les bétiers vendus auraient un génotype prédit, une estimation basée sur le pourcentage moyen d'incohérences entre 2002 et 2009 conduit à un nombre de bétiers avec un génotype prédit erroné d'environ 150 par an ($15\ 000 * 1\ %$). Compte-tenu de cet effectif globalement faible, l'ampleur de la dérive engendrée dans les élevages utilisateurs de ses bétiers serait relativement limitée en regard de la population ovine totale.

Conséquences des erreurs de prédition

Même si le taux d'erreur de prédition est au minimum deux fois plus important que celui du génotypage par analyse, l'impact de ces erreurs sur la diffusion de l'allèle ARR dans les troupeaux de production à l'échelle du cheptel serait donc limité, à condition que les prédictions soient restreintes aux bétiers introduits et ne soient pas réalisées sur plusieurs générations successives. Cependant, il faut noter que pour les troupeaux de production qui recevraient un bétier de génotype erroné, les conséquences pourraient être beaucoup plus importantes. En effet, une partie non négligeable des agnelles de renouvellement de ces troupeaux pourrait être considérée à tort comme porteuse de l'allèle de résistance. L'augmentation de résistance à la tremblante classique ne sera pas effective dans ces troupeaux.

5. CONCLUSION

Au vu de l'analyse effectuée, il apparaît que le taux d'erreur lié à l'utilisation de la prédition de génotypes est supérieur à celui du génotypage par analyse. Dans la mesure où ne seraient concernés que des bétiers issus d'élevages des noyaux de sélection vendus à des élevages de production, on peut considérer que les conséquences à l'échelle du cheptel ovin des erreurs de prédition de génotypes des bétiers seront globalement limitées. L'Anses déconseille en revanche l'utilisation du système de prédition sur plusieurs générations en raison d'un risque d'erreur cumulatif.

Par ailleurs, la diminution du taux d'erreur, aussi bien pour le génotypage par analyse que pour la prédition repose sur :

- l'identification individuelle stricte et pérenne avec notification des mouvements,
- la sécurisation des informations de filiations,
- la limitation du système de prédition aux seuls élevages sélectionneurs. En effet, la connaissance des filiations dans les élevages hors bases de sélection est globalement beaucoup moins bonne et ne permettrait pas d'assurer un niveau de fiabilité suffisant.

L'Anses souligne, par ailleurs, qu'une surveillance de la fiabilité du système de prédition à court et long termes, par exemple par la mise en place de contrôles par sondage, serait nécessaire. Enfin, compte tenu d'un taux d'erreur plus élevé de l'utilisation du système de prédition, et donc

³ OVALL : système d'information pour les ovins allaitants, SIEOL : système d'information en élevage ovin lait.

la nécessité de suivre de façon plus précise les filiations et l'identification individuelle, l'utilisation de la prédiction pourrait engendrer un surcoût économique par rapport à la simple utilisation des tests de génotypage par analyse.

Le directeur général

Marc MORTUREUX

MOTS-CLÉS

Mots clés : prédictions, génotypes, résistance génétique, tremblante, EST, petits ruminants.

