

# GENIFER : cartographie fine et effets de QTL de fertilité en race bovine Holstein

## GENIFER : fine mapping and effects of QTL affecting fertility in Holstein cattle

LEFEBVRE R. (1), FRITZ S. (2), LEDOUX D. (3,4), GATIEN J. (5), GENESTOUT L. (6), ROSSIGNOL M.N. (6), GRIMARD B. (3,4), BOICHARD D. (1), HUMBLLOT P. (5,7), PONSART C. (5)

(1) INRA UMR1313 Génétique Animale et Biologie Intégrative, 78350 Jouy-en-Josas Cedex; (2) UNCEIA, service génétique, 149 rue de Bercy 75595 Paris Cedex 12; (3) Ecole Nationale Vétérinaire d'Alfort, 7 av du général de Gaulle 94704 Maisons-Alfort Cedex; (4) INRA UMR1198 Biologie du Développement et Reproduction, 78350 Jouy-en-Josas Cedex ; (5) UNCEIA, Département Recherche et Développement, 13 rue Jouet 94704 Maisons-Alfort ; (6) LABOGENA, 78350 Jouy-en-Josas Cedex; (7) Department of Clinical Sciences, SLU, 750-07 Uppsala, Sweden

### INTRODUCTION

Les travaux de cartographie de QTL (projets Cartofine 2 et 3) ont mis en évidence plusieurs QTL de fertilité. Cependant, le critère utilisé, le taux de réussite à l'insémination, seul disponible à grande échelle, ne permet pas un phénotypage différentiel des différents événements sources d'échec de gestation. Les objectifs du projet GENIFER étaient de confirmer l'existence de ces QTL sur une population femelle indépendante, de les cartographier finement, et surtout de préciser leurs effets grâce à un phénotypage précis des événements suivant la 1ère IA. L'objectif initial était l'étude d'un QTL situé sur le chromosome 3 mais l'étude a ensuite été étendue à 16 QTL connus et importants en race Holstein.

### 1. MATERIEL ET METHODES

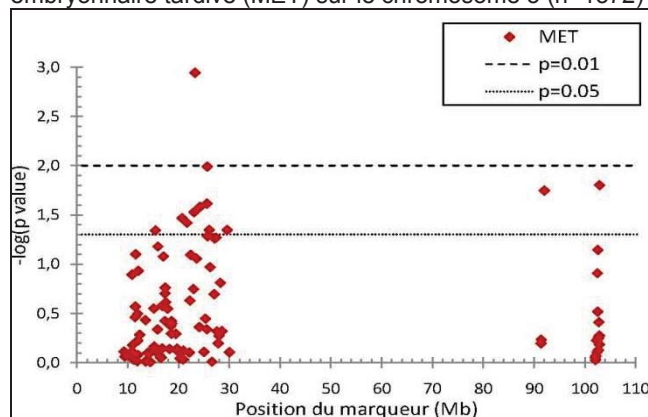
Le dispositif de phénotypage (Ledoux *et al.*, 2011) a impliqué 4559 vaches Holstein dans 1028 élevages. Une combinaison d'analyses de progestérone le jour de l'IA et 21 jours après, de constats de gestation à 40 et 90 jours et de dates de mise-bas a permis de caractériser les événements liés à un échec de fertilité en 1ère IA : IA au mauvais moment (IAMM), non fécondation ou mortalité embryonnaire précoce (NF-MEP), mortalité embryonnaire tardive (MET), mortalité embryonnaire totale (ME), mortalité fœtale (MF), avortement et échec global. L'analyse des 7 caractères a porté sur 2669 femelles et 306 SNP choisis dans 16 régions de 13 chromosomes (1-6, 9, 10, 14, 15, 18, 26, 27). Ces régions ont été choisies sur la base des résultats de cartographie de QTL du projet Cartofine, financé par l'ANR et APIS-GENE (Druet *et al.*, 2008). Une puce SNP dédiée au projet a été créée par Labogena.

Les données corrigées pour le numéro de lactation ont été traitées par analyse d'association, marqueur par marqueur, avec un modèle mixte prenant en compte l'information familiale sur l'ensemble du pedigree. La variabilité inter-familles est d'abord prise en compte en estimant les composantes de la variance uniquement sur un modèle polygénique :  $y = \mu + Zu + \epsilon$  où  $y$  représente les performances,  $\mu$  une constante,  $u$  le vecteur des effets polygéniques,  $Z$  la matrice d'incidence correspondante et  $\epsilon$  le vecteur des effets résiduels. Ces estimations sont ensuite utilisées dans le modèle complet pour détecter les marqueurs associés au phénotype :  $y = \mu + x\alpha + Zu + \epsilon$  où  $\alpha$  représente l'effet du SNP et  $x$  la matrice d'incidence. Ces analyses ont été réalisées grâce au package GenABEL de R (méthode Fasta).

### 2. RESULTATS

Le QTL principalement ciblé, situé sur le chromosome 3, est confirmé et sa localisation est affinée à 24 cM. Son effet semble maximum sur la mortalité embryonnaire tardive (figure 1), tandis qu'un effet sur les mortalités précoces et les avortements n'est pas exclu. Entre 2 et 8 QTL sont confirmés ( $p < 0,01$ ) pour chacun des caractères : 6 sur le taux de mise-bas, 3 sur la mortalité précoce ou non fécondation, 3 sur la mortalité embryonnaire tardive, 8 sur la mortalité embryonnaire totale, 2 sur la mortalité fœtale et 3 sur les avortements (tableau 1).

Figure 1 : Détection de marqueurs associés à la mortalité embryonnaire tardive (MET) sur le chromosome 3 (n=1572)



### CONCLUSION

Les régions déjà détectées et étudiées ici semblent effectivement contenir des QTL de fertilité, avec un effet marqué sur la mortalité embryonnaire. Une analyse par haplotype de marqueurs va permettre de confirmer l'existence de ces QTL, d'affiner leurs positions et leurs effets sur chaque caractère.

GENIFER a été financé conjointement par l'Agence Nationale de la Recherche et par Apis-Gen.

Ledoux, D. *et al.*, 2011. Renc. Rech. Rum., à paraître  
Druet T. *et al.*, 2008. Genetics, 178, 2227-2235

Tableau 1 : Description des caractères et nombre de SNP détectés sur les 13 chromosomes étudiés

Caractère	Effectif	Ecart-type	Héritabilité	Nombre de SNP significatifs	
				$p = 0,05$	$p = 0,01$
Echec	2548	0,498	0,020	17	6
IA au mauvais Moment ( IAMM)	2641	0,209	0,003	21	5
Non fécondation ou Mort. Embry.. précoce (NF-MEP)	2520	0,484	0,023	20	3
Mortalité embryonnaire totale (MET)	1572	0,415	0,031	26	3
Mortalité embryonnaire (ME)	2520	0,145	0,023	24	8
Mortalité fœtale (MF)	1222	0,143	0,007	16	2
Avortement	1196	0,499	0,001	11	3