

Edito

Chers partenaires,

L'an dernier, c'est Emmanuel BERNARD, Président de la section bovin d'INTERBEV et représentant d'INTERBEV dans l'actionnariat d'APIS-GENE qui, au travers de l'édito, vous annonçait l'engagement d'APIS-GENE dans le programme Méthane 2030, labellisé dans le cadre du plan France Relance.



Sommaire

- En vedette**
- Programmes à la Une**
 - La longévité en caprins et ovins laitiers, il y a de quoi devenir fou !
 - Un troupeau de cellules souches pour la recherche en génomique
 - Les ARNs non-codant du spermatozoïde : un apport paternel déterminant pour l'embryon ?
- Du côté des doctorants**
 - PRATEG, bonne ou mauvaise receveuse, quels sont les petits trucs en plus ?
- Valorisation**
 - Le single step, plus une « marche » majeure qu'une « simple » évolution
- Calendriers**
- Le bon coin des actionnaires**

Méthane 2030 est un programme ambitieux, dont les résultats sont très attendus de nos citoyens et de nos filières puisque l'objectif de diminuer l'empreinte carbone de l'élevage bovin de 30 % à l'horizon 2030 complète le challenge scientifique d'enjeux économiques et environnementaux au double bénéfice des éleveurs. L'intérêt est à la hauteur des ambitions et nous avons encore pu le mesurer aux dernières éditions du SPACE et du Sommet de l'élevage au sein desquels nous avons présenté les avancées du programme. Et comme ensemble on va plus loin, nous sommes ouverts à discuter avec toutes les structures qui seraient intéressées pour faire avancer cette thématique future !

Pour autant, comme je le rappelle régulièrement ce programme d'envergure ne doit pas remettre en cause nos activités au sein d'APIS-GENE. Quelle meilleure preuve que le « En vedette » de ce numéro dans lequel nous avons le plaisir de vous annoncer l'ouverture prochaine de notre Appel A Projets ?

Chez APIS-GENE, nous partageons la phrase de Janine Boissard « *Avoir l'esprit de famille, c'est aimer se retrouver parmi les siens, non pour s'y enfermer, mais pour y prendre des forces afin de mieux s'ouvrir aux autres* » et c'est dans cet esprit que nous poursuivons le travail.

Bonne lecture.

David Perrin, Président



En vedette : J-20 avant l'ouverture de l'Appel A Projets 2025 !

1 Rappel axes EGER 4.0

- 1: un animal durable pour accompagner la transition agroécologique
- 2: santé et bien-être animal
- 3: efficacité reproductrice
- 4: qualité des produits
- transversal: méthodologie et dev. technologique

2 Phase 1

- programmes de recherche: amorçage, R&D, finalisation
- programmes de développement technologique
- thèses environnementales ou liées à un programme en cours de dépôt

→ deadline : 14 février 2025 - 13h

3 Phase 2

- programmes retenus en phase 1
- demi-bourses de thèse

→ deadline : 9 mai 2025 - 13h

APIS-GENE ouvrira dès le 4 novembre 2024 son 8^{ème} Appel A Projets aux programmes de recherche (amorçage, R&D et finalisation), aux programmes de développement technologique et aux financements de bourses de thèses.

Avec cet AAP EGER 4.0 2025, APIS-GENE entend soutenir la recherche en génomique animale des ruminants tout au long du processus de l'innovation, au travers de projets à valence finalisée.

Suite à mise en place en 2024, la plateforme de dépôt de projets en ligne, disponible sur le site internet d'APIS-GENE, a été révisée pour en optimiser le fonctionnement dès l'AAP 2025. Pour tout dépôt, rendez-vous sur le site internet d'APIS-GENE : <https://apis-gene.com/deposer-un-projet/>.

Pour les projets de recherche et les thèses environnementales, la première phase sera clôturée le 14 février 2025.

Vous avez des projets à valence génomique répondant aux enjeux auxquels les filières de ruminants doivent répondre ? Consultez le site internet d'APIS-GENE [ici](https://apis-gene.com) pour plus d'informations.

L'équipe d'APIS-GENE se tient à votre disposition pour échanger sur vos projets à l'adresse administration@apisgene.fr.

PROGRAMMES À LA UNE

La Science avance pour nos Filières !

La longévité en caprins et ovins laitiers, il y a de quoi devenir fou !

LOCO – Finalisation – 2023/2025
161 k€ dont 88 k€ financés par APIS-GENE



© Allée Bertrand-Studiodo2pmaires

Longtemps centré sur des caractères de production et de morphologie, l'index de synthèse combiné, ou ICC, pour index combiné caprin a été révisé en 2023 pour intégrer les premiers caractères fonctionnels : la fertilité à l'IA et les cellules somatiques. L'objectif d'une telle révision ? Orienter les schémas de sélection Saanen et Alpines vers des caractères fonctionnels pour répondre aux défis de la triple performance agroécologique, tout en poursuivant l'amélioration du progrès génétique sur les caractères de production et de morphologie. Face au constat d'une baisse progressive de la longévité dans les élevages caprins, et à la lumière de l'intérêt économique de ce caractère, une réflexion sur la mise en place d'une évaluation génétique de la longévité fonctionnelle a été initiée dès 2016. En effet, une meilleure évaluation fonctionnelle permet de réduire le nombre de réformes subies et donc offre plus de souplesse sur la gestion de renouvellement du troupeau. Le programme MALO (APIS-GENE – 2021/2022) a notamment montré qu'une diminution

de 5% de renouvellement, au-delà de la diminution de l'impact environnemental de l'élevage, engendre une plus-value de l'ordre de +13€ par chèvre et par an.

Plusieurs programmes se sont ainsi succédés pour aboutir au développement d'une évaluation génétique de la longévité, encore en amélioration. Dans un même temps, une évaluation génétique pilote de la maturité a été développée. La maturité représente l'aptitude des chèvres à produire de grandes quantités de lait en 3ème lactation plutôt qu'en 1ère et, et favorise ainsi les carrières plutôt longues. Elle s'avère être un bon prédicteur de la longévité.

Dans la continuité de ces programmes, le programme LOCO vise à doter les filières caprine et ovine de deux nouveaux outils génomiques : un index longévité et un index maturité. L'ICC actuel, mais également l'index de synthèse ovine laitière (ISO) pour lequel un travail analogue est mené, pourront ainsi être modifiés pour intégrer ces caractères, à partir du même logiciel d'indexation Single-Step des bovins, appelé HSSGBLUP.

Dans un souci d'harmonisation des programmes informatiques d'évaluation génomique, l'un des objectifs de LOCO est de développer les index de longévité et de maturité à partir du même logiciel utilisé en routine pour les bovins. Des tests ont été réalisés avec ce logiciel et donnent des corrélations et valeurs d'index identiques à celles obtenues avec le logiciel utilisé dans les programmes antérieurs, indiquant qu'il ne semble alors pas y avoir de difficultés à utiliser ce logiciel pour les petits ruminants. L'indexation maturité génomique en caprins avec ce logiciel HSSGBLUP à partir du jeu de données officiel multi races ayant fonctionné, des corrélations entre l'index maturité et l'index longévité ont été calculées, montrant des résultats intéressants (>0,50) à la fois pour la race Alpine et la race Saanen. Dans un même temps, la mise au point d'un modèle d'indexation génomique multi-caractères de la longévité a été initiée, à la fois en ovins laitiers et en caprins. Mathieu Arnal (Idele), coordinateur du programme, ajoute : « Pour les caprins, l'index maturité est très attendu, et sera intégré à l'ICC. Ces deux index sont aussi dans l'attente de l'index génomique longévité ».

Avec en ligne de mire un transfert des index génomiques « maturité » caprin et « longévité » des ovins GénEval pour réaliser des évaluations en routine courant 2025, le programme LOCO permettra d'orienter la sélection vers des animaux plus résilients et ainsi contribuera pour les filières caprines et ovinnes à la transition vers des systèmes d'élevages plus agroécologiques.

Partenaires du programme :

Un troupeau de cellules souches pour la recherche en génomique

InvITroupeau – Amorçage – 2024/2025
257 k€ dont 156 k€ financés par APIS-GENE

L'utilisation des animaux à des fins de recherche, notamment agroécologique, a été et reste parfois indispensable. La recherche en génétique animale permet d'identifier des régions du génome responsables de phénotypes d'intérêt ou encore d'anomalies génétiques à partir d'informations recueillies en routine sur les animaux. Elle recourt de fait peu à l'expérimentation animale, qu'elle mobilise parfois pour comprendre les mécanismes moléculaires impliqués. Pour autant, ces études de « validation fonctionnelle » sont évitées des questionnements éthiques, économiques, mais surtout éthiques. Ces derniers, appliqués à la recherche dans sa globalité, ont conduit les réglementations européennes et française à éditer le principe des 3R : Remplacer, Réduire, Raffiner. Capitalisant sur les innovations technologiques et les avancées scientifiques, plusieurs pistes ont été imaginées pour se substituer à l'utilisation de prometteuses émerges. Parmi les pistes prometteuses émerge l'utilisation de cellules souches pluripotentes. Les cellules souches sont des cellules qui ne possèdent pas encore de fonction spécialisée, et sont capables de s'auto-renouveler, de se multiplier théoriquement à l'infini en laboratoire, et de se différencier en divers types de cellules spécialisées. Elles offrent ainsi la possibilité d'étudier de nombreux phénotypes intermédiaires sur différents tissus ou lignages cellulaires, et d'évaluer expérimentalement la contribution de gènes ou variants génétiques à la variabilité observée.

étape du programme consiste en la production d'embryons bovins de races laitières et allaitantes. Aurélien Capitan (INRAE), co-coordonnateur du programme avec Hervé Acloué (INRAE), explique : « Dans ce programme, nous capitalisons sur la plateforme de Fécondation In Vitro d'ELIANCE, et nous nous approvisionnons en ovaires de vaches de réforme auprès d'abattoirs commerciaux. Ainsi nous respectons jusqu'au bout le principe des 3R ». Les ovocytes récoltés sur ces ovaires, une fois maturés et inséminés, permettent la production d'embryons qui sont ensuite mis en culture quelques jours afin de déterminer le stade de développement embryonnaire optimal pour le prélèvement des cellules souches.

A ce stade du programme, les scientifiques s'attachent à faire de cellules souches stabilisées, avant de passer à l'étape de leur caractérisation génétique et phénotypique. Aurélien Capitan complète : « Les embryons sont issus de parents dont le génome est connu. L'objectif est d'obtenir un inventaire le plus exhaustif possible des variants génétiques portés par chaque lignée sur l'ensemble de leur génome, et d'étudier leur impact sur l'expression des gènes alentours dans différentes conditions ». Ces analyses inédites permettront d'apporter une preuve de concept et de démontrer l'intérêt des cellules souches comme modèle d'étude en génomique fonctionnelle chez les espèces d'élevage. Elles seront ensuite testées dans le cadre d'un premier exemple d'application concrète de ces résultats en sélection, sur les caractères évalués en routine dans une dizaine de races laitières et allaitantes.

InvITroupeau ouvre la voie à de nombreux projets de grande envergure, qui offriront des perspectives diverses d'application : prise en compte dans la sélection génomique, validation de variants candidats pour des anomalies génétiques ou gènes majeurs, identification de prédicteurs de la capacité d'implantation et de développement d'embryons produits in vitro et « vivo » grâce à un protocole dédié... Il est attendu que ces résultats amélioreront de manière pérenne la précision des évaluations génomiques et, à plus long terme, il pourrait être imaginable de limiter au strict minimum les expérimentations sur animal vivant par l'étude des lignées de cellules souches, après différenciation vers des types cellulaires particuliers.



© CDCS sur Invitroupeau

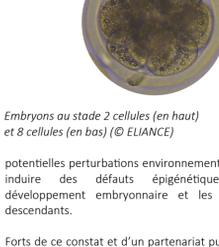
Cette piste a conduit des chercheurs français à imaginer un « troupeau cellulaire », qui représenterait la diversité génétique de l'espèce bovine, ce qui permettrait de développer diverses applications en génétique animale. Ce sujet front de science fait l'objet du programme d'amorçage InvITroupeau.

Les cellules souches sont naturellement présentes dans l'embryon. La 1ère

Partenaires du programme :

Les ARNs non-codant du spermatozoïde : un apport paternel déterminant pour l'embryon ?

PATERLEGACY – R&D – 2024/2026
410 k€ dont 179 k€ financés par APIS-GENE



Embryons au stade 2 cellules (en haut) et 8 cellules (en bas) (© ELIANCE)

L'optimisation des schémas de sélection passe par l'efficacité reproductrice des animaux et donc, nécessairement, par l'amélioration de la fertilité mâle et femelle. Avec la sélection génomique, les taureaux ont une valeur génétique connue dès leur plus jeune âge, avant même d'avoir de descendance. Ce système d'évaluation, bien que de nature précise, ne prend pas en compte les potentielles perturbations environnementales, qui pourraient induire des défauts épigénétiques impactant le développement embryonnaire et les performances des descendants.

Fort de ce constat et d'un partenariat public-privé privilégié, les équipes d'INRAE BREED et d'ELIANCE travaillent, depuis 2014 et la création du LabCom SeQuaMoi (ANR/APIS-GENE), sur l'identification de biomarqueurs épigénétiques. Ce partenariat s'est consolidé en 2023 avec la création du Laboratoire Partenarial Associé EPSILON, qui vise à développer et valoriser des travaux de recherche en épigénétique des ruminants, pour optimiser les performances de l'animal et de sa descendance. Parmi les différents sujets investigués sur le volet mâle et l'épigénétique de la semence, les scientifiques se sont intéressés aux petits ARNs non codants, aussi appelés snCRNAs, petites molécules biologiques qui ne seront pas transcrits en protéines mais qui participent aux processus cellulaires les plus fondamentaux. Les programmes menés ces dernières années ont notamment montré que, parmi ces snCRNAs, de nombreux biomarqueurs candidats peuvent être associés à la fertilité des taureaux. Véritable vecteur d'information pouvant contribuer au développement de l'embryon, le contenu en snCRNAs du sperme peut être modifié par l'environnement dans lequel s'est déroulée la formation des spermatozoïdes, ce qui inclut à la fois la physiologie du taureau et les conditions environnementales extérieures. Ce contenu en snCRNAs des spermatozoïdes est apporté au futur embryon lors de la fécondation, et est ainsi susceptible de modifier les

performances de la descendance par rapport aux performances optimales espérées par le choix du père.

Pourtant, l'héritage paternel non génomique de la semence est très peu connu. En lien étroit avec le programme ANR PATERLEG, le programme APIS-GENE PATERLEGACY vise à améliorer la compréhension des mécanismes moléculaires mettant en jeu les snCRNAs paternels et régulant le développement de l'embryon bovin. A terme, l'objectif sera de sélectionner parmi les snCRNAs potentiels biomarqueurs de fertilité mâle ceux qui ont un réel impact sur le développement embryonnaire.

La 1ère étape du programme consiste à déterminer l'origine des snCRNAs de l'embryon, afin d'identifier ceux apportés par le spermatozoïde. Pour cela, plusieurs lots d'ovocytes et d'embryons à différents stades de développement ont été produits sur la première année du programme. 285 ovocytes, issus de 35 femelles différentes prélevées en abattoir ont été congelés par lot. En outre, quelques 175 embryons de stade 2 cellules, 525 au stade 4 cellules et 125 au stade 8 cellules ont été produits, soit par fécondation, soit par activation parthénogénétique, c'est-à-dire sans apport paternel. Véronique Duranthon (INRAE), coordinatrice du programme, explique : « Cela permet d'identifier précisément l'apport paternel pour un stade de développement embryonnaire donné. Au vu des effectifs obtenus, c'est un travail considérable fourni par l'équipe d'ELIANCE ». Les analyses moléculaires de ces embryons permettront de définir des petits groupes de snCRNAs apportés à l'embryon par le spermatozoïde dont le rôle sera précisément étudié par microinjection dans l'embryon. Véronique Duranthon précise : « Travailler avec des groupes de snCRNAs nous permettra d'en tester un plus grand nombre. Pour les groupes qui auront un effet plus important, nous pourrions ensuite tester les snCRNAs individuellement ». Le taux de développement des embryons sera alors analysé, ainsi que l'impact des snCRNAs sur l'expression des gènes de l'embryon.

En parallèle, les scientifiques testeront une stratégie simple et robuste d'incorporation passive de snCRNAs dans l'embryon. Cette technique dite par « balnéation », appliquée pendant la phase de fécondation et/ou de culture de l'embryon, pourrait permettre d'incorporer en routine les snCRNAs d'intérêt dans l'embryon lors de sa production in vitro.

PATERLEG et PATERLEGACY contribueront au développement d'applications en élevage de précision par la prédiction des phénotypes transmis par la voie mâle et leur optimisation.

Partenaires du programme :

PRATEG, bonne ou mauvaise receveuse, quels sont les petits trucs en plus ?



Esmeralda Narain



P. SALVETTI (ELIANCE), L. GALLIO et P. CHAVATTE-PALMER (INRAE)

Malgré les quelques 40 000 transferts d'embryons réalisés en France chaque année (AETE), les taux de gestation peinent à s'améliorer, ce qui freine le développement de cette technologie. En effet, même si la qualité des embryons produits pour être utilisés en transferts est factuellement optimale selon les critères de classification définis par l'IETS (International Embryo Technology Society), les taux de réussite au transfert dépassent rarement les 65%. La technologie du transfert embryonnaire repose aussi sur l'évaluation de la femelle receveuse, qui va assurer la gestation de ces précieux embryons. Dans le cadre du programme RECEPT (APIS-GENE – 2017/2021), plusieurs protéines dosées dans le sang, ont été identifiées comme biomarqueurs candidats en lien avec la réceptivité endométriale et la réussite au transfert embryonnaire sur un dispositif animal de 27 génisses Holstein contrastées pour leurs capacités à donner naissance suite à un transfert embryonnaire. Les protéines identifiées sont connues pour leur rôle dans la réponse immunitaire, ce qui a emmené les scientifiques à émettre l'hypothèse d'une réaction immunitologique suite au transfert des femelles, qui pourrait conduire au rejet de l'embryon indépendamment de sa qualité.

Ces données prometteuses mais préliminaires doivent être consolidées sur des effectifs plus importants avant d'envisager le développement terrain d'une méthode de phénotypage objective de la qualité des femelles receveuses d'embryons.

Capitalisant sur le dispositif de fermes commerciales mis en place dans le programme CineFort (APIS-GENE – 2021/2025), la thèse PRATEG vise à valider les premiers résultats du programme RECEPT sur de nouvelles cohortes de receveuses, et ainsi avancer vers le développement d'un test prédictif terrain.

Ainsi, Esmeralda Narain (ELIANCE) a d'ores et déjà travaillé sur plus de 260 échantillons de sang de deux cohortes différentes. La 1^{ère}, pour laquelle

elle a pu récupérer 60 échantillons de génisses Holstein, devait permettre de conforter les résultats de DEPT. Des 21 protéines identifiées dans RECEPT, quelques-unes ont été retrouvées mais les analyses nécessitent d'être peaufinées. La doctorante précise : « Nous avons réalisé une première analyse des protéines, mais celle-ci n'était pas assez sensible. Une autre méthode sera testée, les échantillons ont été envoyés sur une plateforme d'analyse cet été, les résultats devraient arriver sous peu. Nous avons également envoyé les échantillons sur une plateforme d'analyse pour évaluer l'expression des gènes ».

Accompagnée de techniciens d'élevage et de salariés ELIANCE et INRAE, elle s'est également déplacée dans des élevages commerciaux dans le cadre de 33 chantiers, pour prélever des échantillons sur quelques 205 femelles receveuses. Les échantillons de la 2^{ème} cohorte issus de ces élevages commerciaux seront ensuite analysés selon les mêmes techniques afin de valider la robustesse « terrain » des biomarqueurs mis en avant, toujours en France Holstein. Par la suite, pour répondre aux hypothèses formulées dans RECEPT quant à une potentielle réponse inflammatoire inadaptée des femelles qualifiées de « mauvaises receveuses », la doctorante essaiera de mieux comprendre les voies immunitaires impliquées dans la préparation d'un environnement maternel favorable à la gestation au travers d'une approche comparative entre les espèces bovine et humaine. « L'objectif sera de déterminer des signatures endométriales (de l'utérus) des bonnes receveuses, pour choisir celles dont l'endomètre sera le plus favorable à l'implantation de l'embryon », conclut Esmeralda Narain. Enfin, la thèse aura également pour objectif de développer des méthodes de dosages biomarqueurs des biomarqueurs d'intérêt qui soient performantes et plus adaptées à une utilisation en conditions « terrain ».

Le single step, plus une « marche » majeure qu'une « simple » évolution

Début 2022 et après 10 années de sélection génomique « classique », les premiers index Single-Step ont été diffusés dans les races laitières.

En combinant en une seule étape génotypes, phénotypes et généalogies, la méthodologie Single-Step permet de rendre un unique index. Reposant sur ces informations combinées, elle réduit les biais de pré-sélection génomique en prenant mieux en compte l'information génomique et se donne une meilleure cohérence entre les index rendus ce qui permet de mieux comparer les animaux génotypés et non génotypés.

Cette méthodologie, qui tend à s'uniformiser à l'international, résulte principalement des travaux de l'UMET eBIS avec le soutien des professionnels. D'abord, le développement d'un logiciel de calcul des index par les équipes de recherche INRAE, évalué et complété pour s'adapter à toutes les races bovines dans le programme ASAP financé par APIS-GENE, avant d'être transféré pour mise en production chez GenEval qui assure le calcul de l'indexation officielle en France. Enfin, le programme UNIGENE (CASDAR RT) pilote par Idele et GenEval qui a permis de faire un test à grande échelle.

Il aura fallu attendre mais les premiers index en allaitants devraient être diffusés tout début 2025. Cerise sur le gâteau, ils seront accompagnés d'une activation de la sélection génomique pour des races qui n'y avaient pas encore accès : la Parthenaise, la Rouge des Prés et l'Aubrac dont les efforts de génotypage de la population de référence seront récompensés.

Les Single Step étant particulièrement performants pour réaliser des évaluations sur de nouveaux caractères, surtout qu'ils n'ont pas des phénotypes collectés de manière systématique, nous poursuivons avec enthousiasme les travaux pour apporter toujours plus de solutions aux éleveurs !

CALENDRIERS

Réunions à venir

- Comité Stratégique**
03 décembre 2024
- Sommet Mondial du Lait de la Fédération Internationale du Lait**
15 au 18 oct. 2024 (Paris)
- Matinales de la Recherche d'INTERBEV**
18 mars 2025 (Paris - Espace Van Gogh)
- Webinaire de l'eBIS**
21 nov. 2024 (10h30 – 12h)
- Rencontres Point d'Étape**
13 et 14 nov. 2024 (Maison du Lait - Paris)
- Portes ouvertes de la station caprine du Cap**
15 oct. 2024 (Pradelle - Ardèche)
- Journée Technique Ovine 2024**
16 et 17 oct. 2024 (Pyrenées-Atlantiques)
- Webinaire Inr'ovine - Des économies grâce à la génétique**
8 nov. 2024
- Grand Angle Viande 2024**
13 nov. 2024 (Paris et sur les antennes Idele en région)
- Grand Angle Lait 2025**
3 avr. 2025

→ Voir plus d'événements Idele [ici](https://www.idele.fr)

avec les soutiens financiers de :