

DÉVELOPPEMENT D'OUTILS ET DE MÉTHODES DE SÉLECTION GÉNOMIQUE CHEZ LE BAR ET LA DAURADE

Thèse de Ronan **GRIOT**¹

Analysée par Claire **ROGEL-GAILLARD**²

Directeur de thèse : Marc **VANDEPUTTE** (INRAE, UMR Génétique Animale et Biologie Intégrative, GABI)

Co-encadrants : François **ALLAL** (Ifremer, UMR Biodiversité Marine, Exploitation et Conservation, MARBEC) et Sophie **BRARD-FUDUELA** (Syndicat des Sélectionneurs Avicoles et Aquacoles Français, SYSAAF)

Cette thèse de doctorat a bénéficié d'un contrat Cifre, avec un partenariat entre INRAE, l'Ifremer et le SYSAAF. Elle s'inscrit dans le champ disciplinaire de la génétique animale.

La thèse de Mr Ronan Griot porte sur le développement d'outils de sélection génomique chez le bar et la daurade, deux espèces majeures de l'aquaculture méditerranéenne, avec un focus sur les caractères de résistance à trois maladies d'origine infectieuse, économiquement problématiques : la nodavirose et la vibriose chez le bar européen, la pasteurellose ou photobactériose chez la daurade. Cette thèse couvre des besoins en termes de nouvelles connaissances (architecture génétique des caractères de résistance aux trois maladies) et de méthodologie, à la fois pour l'assignation de parenté (passage des microsatellites aux polymorphismes nucléotidiques ou SNP) et la sélection génomique (taille des familles de référence, densité des marqueurs à utiliser). Les résultats obtenus ont permis des avancées significatives pour la mise en place de nouvelles approches pour la sélection des espèces bar et daurade, en réponse aux attentes de la filière aquacole partie prenante de la thèse. Le manuscrit de thèse, outre les trois articles publiés dans des revues internationales, inclut des résultats complémentaires très intéressants. La discussion générale, bien argumentée et approfondie, souligne les limites des résultats et les perspectives à suivre. Elle témoigne d'une excellente maîtrise des bases théoriques et disciplinaires mobilisées, comme des enjeux portés par le sujet. Le manuscrit de thèse est très bien écrit. Son contenu et sa qualité reflètent de la maturité scientifique et de la hauteur de vue chez Mr Griot.

Le document de thèse est organisé en cinq chapitres qui incluent une introduction, trois chapitres consacrés aux résultats ayant fait l'objet de trois publications dans des revues internationales à comité de lecture, et une discussion générale.

L'introduction générale, claire et synthétique, résume brièvement mais efficacement l'essor de l'aquaculture dans le monde avec des chiffres qui permettent de préciser la part croissante

¹ Thèse de doctorat de l'Université Paris-Saclay, Ecole doctorale Agriculture, Alimentation, Biologie, Environnement et Santé (ABIES), spécialité de doctorat : génétique animale, UMR1313 INRAE-AgroParisTech Génétique Animale et Biologie Intégrative (GABI), présentée et soutenue à l'Université Paris-Saclay, le 30 mars 2021.

² Membre correspondant de l'Académie d'agriculture de France, Section 3, « Production animale »

de l'aquaculture par rapport à la pêche depuis 1950, cette part dépassant les 50% de la production mondiale depuis environ 2015. Est ensuite abordé le rôle de l'amélioration génique pour des caractères de production mais aussi pour des caractères liés à des enjeux de durabilité comme la préservation des ressources alimentaires et l'impact environnemental, rappelant que la rationalisation de la sélection en aquaculture n'a démarré qu'à partir des années 1970, au départ sur le saumon. Le manuscrit présente ensuite l'importance économique des espèces bar et daurade : 91% de la production aquacole méditerranéenne en 2016, avec des quantités de production en augmentation constante depuis les années 1990. Ces éléments de contexte sont suivis de deux sections qui permettent d'entrer dans le cœur du projet de thèse : 1) la sensibilité du bar et de la daurade à des maladies infectieuses [(la nodavirose (virus de la nécrose virale) et la vibriose (bactéries du genre *Vibrio*) chez le bar, la pasteurellose ou photobactériose (bactérie de la famille des Vibrionacées) chez la daurade)] ; 2) les méthodes d'amélioration génétique et l'apport de la génomique pour notamment améliorer la résistance aux maladies. La présentation des outils et méthodes explique de manière très abordable la distinction entre la sélection massale, la sélection sur apparentés avec la nécessité de disposer d'outils performants d'assignation de parentés, et la sélection génomique qui s'appuie sur du génotypage de polymorphismes nucléotidiques (SNP ou *Single Nucleotide Polymorphism*) à l'échelle du génome entier et la constitution de familles de référence. La section sur les méthodes met en avant l'apport de la génomique pour renouveler la sélection mais également pour avancer dans la compréhension de l'architecture génétique des caractères avec l'identification de régions QTL (*Quantitative Trait Locus*) par étude d'association.

Le chapitre 2 présente les travaux consacrés au développement d'une méthode. Il permet d'assigner des individus à leurs parents sans information *a priori* autres que celles des génotypes des individus à assigner et de leurs parents potentiels. L'utilisateur de la méthode peut paramétrer le taux de faux positifs qu'il est prêt à accepter. La méthode peut être appliquée avec des données de génotypage SNP et aussi microsatellites. Ce travail, publié dans la revue *Molecular Ecology Resources*, a abouti à un programme disponible en accès libre (APIS pour Auto-adaptive parentage inference Software). Le chapitre inclut des résultats complémentaires de ceux publiés, en particulier sur l'effet de données parentales manquantes quant à la justesse de l'assignation de parenté. Ces premiers résultats ont ainsi abouti à un outil opérationnel pour la profession.

Le chapitre 3 est consacré à l'étude du déterminisme génétique de la résistance aux maladies chez le bar et la daurade. Les populations analysées sont expérimentales et commerciales. Le phénotype considéré est la survie après infection. Des résultats ont été obtenus pour la résistance aux trois maladies, avec des calculs d'héritabilité qui mettent en évidence un rôle de la génétique de l'hôte. Seule la détection de QTL de résistance à la nodavirose chez le bar a été publiée (revue *Aquaculture*), accompagnée de la construction d'une carte génétique grâce à la conception et l'utilisation d'une puce de génotypage de 57000 SNP. Sans entrer dans tous les détails des résultats, qui révèlent un déterminisme polygénique pour la résistance à la vibriose chez le bar et un déterminisme plutôt oligogénique de la résistance à la nodavirose chez cette même espèce, il est important de constater que les outils de génotypage ont été élaborés dans le cadre du travail de thèse, avec la sélection des marqueurs à partir d'une base de 2,8 millions de SNP disponibles. Ce chapitre ne fait qu'effleurer l'architecture génétique fine des caractères de résistance aux maladies chez le bar et la daurade, mais donne des bases importantes pour les suites à engager, avec un QTL à effet fort qui pourrait avoir une application en sélection pour la résistance à la nodavirose chez le bar.

Le chapitre 4 porte sur l'optimisation de la sélection génomique pour la résistance aux maladies chez le bar (nodavirus) et la daurade (pasteurellose). L'objectif était, d'une part, de tester la quantité de marqueurs pour géotyper les individus (5 densités de marqueurs entre 1000 et 57000) et, d'autre part, de faire varier la taille des populations de référence qualifiées d'entraînement ici (50 à 800 individus). L'effet du QTL fort pour la résistance à la nodavirus a été ajouté dans les modèles de prédiction génomique (modèle GBLUP utilisant l'information génomique) et génétique (modèle PBLUP utilisant uniquement l'information sur le pedigree). Alors que la taille de la population aurait pu dépasser 800 individus pour être encore davantage optimisée, une densité de 6000 marqueurs permet une bonne précision de l'estimation de la prédiction (environ 90% de celle obtenue avec la puce complète de 57000 marqueurs). Comme mentionné dans le manuscrit : « L'ajout de l'effet QTL pour la résistance à la nodavirus a augmenté la précision du modèle PBLUP jusqu'à des valeurs supérieures à celles obtenues avec le modèle GBLUP sans l'effet du QTL. » Ce résultat renforce ainsi l'intérêt des études d'association pour repérer les régions génomiques à effet fort sur la variance des caractères à sélectionner et en tenir compte dans la stratégie génétique. Les résultats ont été publiés dans la revue *Frontiers in Genetics*.

La discussion d'ensemble reprend de manière très éclairante les résultats, en les approfondissant encore avec des analyses complémentaires. La partie la plus originale est probablement celle consacrée à l'estimation du gain apporté par la prise en compte de l'effet du QTL de la résistance à la nodavirus chez le bar dans le modèle de prédiction : environ une génération, quelles que soit la densité de marqueurs pour la sélection génomique. S'ensuit une discussion sur les limites de l'exploitation de cette information QTL au profit d'un marqueur en très fort déséquilibre de liaison qui à terme fixerait le caractère dans les populations en sélection, sans pour autant générer une consanguinité non souhaitée. La discussion sur le gain apporté par l'utilisation de QTL en sélection et la nécessité de préserver la diversité génétique et limiter la consanguinité avec des stratégies adaptées de croisements. Cette partie de la discussion témoigne d'une prise en compte de la biodiversité intra-population pour la durabilité de la sélection, ce qui est particulièrement apprécié dans un contexte de transition agroécologique. La discussion évoque assez succinctement les effets possibles d'une sélection pour la résistance à un pathogène sur la résistance à d'autres pathogènes. Les compromis fonctionnels avec des caractères de production, souvent estimés via des corrélations génétiques, sont mentionnés mais peu développés. L'ouverture finale vers d'autres natures de marqueurs à considérer comme les marques épigénétiques est pertinente.

La thèse de Mr Griot est très solide et bien documentée, et apporte des résultats opérationnels pour optimiser la sélection génomique chez le bar et la daurade, en appui aux travaux du SYSAAF et des sélectionneurs. La clarté du propos, la qualité des résultats et la richesse de la discussion d'ensemble justifient que cette thèse soit mise en valeur sur le site de l'Académie d'agriculture de France.