

QUEL FUTUR POUR L'AMÉLIORATION GÉNÉTIQUE CHEZ LES ESPÈCES DOMESTIQUES ?

WHAT FUTURE FOR FARM ANIMAL BREEDING?

Par Didier BOICHARD⁽¹⁾

RÉSUMÉ

La sélection génomique qui repose sur une évaluation du potentiel des candidats à partir de marqueurs moléculaires couvrant tout le génome se développera fortement à l'avenir, sans doute dans toutes les espèces mais à des degrés divers en fonction de son intérêt économique. L'intérêt est d'autant plus important que l'intervalle de génération est long, la valeur d'un reproducteur élevée et le phénotypage difficile ou coûteux. Les principaux enjeux dans le futur sont les suivants : réduire les coûts pour favoriser le développement à grande échelle ; élargir le panel de caractères sélectionnés, particulièrement les caractères de santé ; développer des méthodes présentant une bonne robustesse de prédiction au manque d'apparement entre population de référence et candidats à la sélection ; à terme prendre en compte les interactions entre gènes et les interactions génotype x milieu. Des applications naîtront au-delà de la sélection au sens strict, par exemple dans la gestion du plan d'accouplement ou la minimisation de la perte de variabilité. D'un point de vue organisationnel, une plus grande intégration est attendue entre sélection et production des phénotypes. On observera à la fois plus de compétition et de différenciation entre acteurs mais aussi des collaborations nouvelles pour gagner en efficacité.

Mots-clés : sélection génomique, marqueurs génétiques, résistance génétique aux maladies.

SUMMARY

Genomic selection which relies on a genetic evaluation of the breeding value of candidates from genetic markers spanning the whole genome, will strongly develop in the future, likely in all species but to a various extent according to their respective economic conditions. Genomic selection is especially interesting when generation interval is long, individual animal value is high, and phenotyping is difficult or costly. Important challenges for the future are the following: to reduce costs for large scale use; to broaden the range of selected traits, especially for health; to develop methods robust to low relationships between candidates and the reference population; on a longer term, to account for interactions between genes and between genes and environment. New applications will be developed beyond selection for the mating plan or to limit the loss in genetic variability. From the organizational point of view, more integration is expected between selection and phenotype production. More competition and differentiation between players is expected, especially for new traits, as well as more collaboration to increase efficiency for conventional traits.

Key words: genomic selection, genetic markers, genetic resistance to diseases

(1) * INRA, UMR1313 Génétique Animale et Biologie Intégrative, 78350 Jouy en Josas.

LEXIQUE

- Marqueur génétique : polymorphisme de l'ADN induisant la présence de différentes formes dans la population, que l'on sait mettre en évidence par un procédé d'analyse. Un marqueur génétique n'a généralement pas d'effet biologique sur un caractère donné. Mais du fait de la relative rareté des événements de recombinaison, un marqueur peut être lié à une mutation ayant un effet et transmis avec.
- Génotypage : détermination du génotype d'un individu pour un certain nombre de marqueurs génétiques
- SNP (single nucleotide polymorphism) : polymorphisme simple, résultant de la substitution d'une base nucléotidique par une autre
- Puce de génotypage : dispositif miniaturisé permettant le génotypage simultané d'un grand nombre de marqueurs prédéterminés de type SNP, sur un ou plusieurs individus.
- Phénotypage : mesure de l'expression d'un ensemble de caractères chez un ensemble d'individus, dans des conditions de milieu connues
- Sélection génomique : sélection des reproducteurs sur la base d'une estimation de valeur génétique à partir de marqueurs couvrant tout le génome du candidat
- Population de référence : ensemble d'individus (généralement plusieurs milliers) dont on détermine à la fois le génotype et les phénotypes pour divers caractères à sélectionner, et à partir desquels on estime les effets des marqueurs génétiques. Ces effets sont ensuite utilisés pour prédire la valeur des candidats à la sélection.
- Déséquilibre de liaison : association non aléatoire entre allèles de différents marqueurs, à l'échelle d'une population. Le déséquilibre de liaison entre le locus A (d'allèles A et a) et le locus B (d'allèles B et b) est défini par la différence entre la fréquence de l'haplotype AB et le produit des fréquences des allèles A et B : $f(AB) - f(A)f(B)$. Deux locus totalement liés ont des effets statistiques identiques.
- Imputation : estimation statistique du génotype complet d'un individu à de nombreux marqueurs, sur la base du génotypage partiel de cet individu et du génotypage complet d'un groupe d'individus représentatifs de la population, incluant ou non ses parents.
- Séquençage : détermination de la séquence de tout ou partie du génome d'un individu. Par comparaison à une séquence de référence, on peut en déduire le génotype de l'individu à tous les sites polymorphes du génome, ce qui correspond à un génotypage exhaustif.
- QTL (quantitative trait locus) : région du génome ayant un effet sur un caractère. Un QTL est défini par sa localisation, sa taille sur le génome, son effet sur le caractère (ou la part de variance qu'il explique). Il est mis en évidence par des marqueurs génétiques. Pour la plupart d'entre eux, les mutations causales sous-jacentes ne sont pas identifiées.

ÉMERGENCE DE LA SÉLECTION GÉNOMIQUE

La sélection génomique consiste à sélectionner des reproducteurs sur la base de leur valeur génétique prédite à partir de marqueurs génétiques répartis sur le génome. Cette approche inventée il y a plus de 10 ans (Meuwissen *et al.* 2001) a commencé à être mise en œuvre lorsque les outils de génotypage à haut débit ont été disponibles à la fin des années 2000. Une synthèse de la sélection génomique et des outils nécessaires à sa mise en œuvre (puce de génotypage, population de référence) est présentée dans Boichard (2013). Son principe peut être résumé comme suit : on suppose que l'on dispose d'outils de génotypage permettant d'identifier le génotype d'un individu en de nombreux marqueurs couvrant tout le génome ; une population de référence suffisamment grande est constituée, chaque individu de cette population étant génotypé avec cet outil et phénotypé pour les caractères à sélectionner ; de cette population de référence, on estime la relation entre génotype et phénotype, ce qui revient à estimer les effets (apparents) de chaque marqueur sur les phénotypes ; enfin, chaque candidat à la sélection est génotypé et l'on estime sa valeur génomique en lui appliquant les effets des marqueurs estimés dans la population de référence.

La sélection génomique s'est développée particulièrement vite chez les bovins laitiers (elle est officielle en France depuis 2009, Boichard *et al.* 2012), alors qu'elle reste encore expérimentale dans les autres espèces. Plusieurs raisons expliquent cette situation : la disponibilité dès fin 2007 des outils génomiques bovins, le coût de la sélection classique imposant un testage sur

descendance, mais aussi la disponibilité d'un grand nombre de taureaux testés constituant à un coût marginal une population de référence exceptionnelle pour de nombreux caractères. Dans ces conditions, la sélection génomique est une alternative au testage qui n'est plus nécessaire et voit sa pratique disparaître. On peut supposer que la sélection génomique se développera dans toutes les espèces, même si la vitesse et le cadre de mise en œuvre dépendront de ses paramètres de rentabilité économique.

Un paramètre essentiel est le coût global du processus d'évaluation génétique. En évaluation classique, il comprend le coût de phénotypage des candidats et de leurs apparentés directs (descendants, collatéraux) nécessaires pour obtenir la précision souhaitée. En évaluation génomique, il comprend le phénotypage et le génotypage de la population de référence ainsi que le génotypage (et généralement un certain niveau de phénotypage) des candidats. En évaluation classique, le coût de l'évaluation est grossièrement proportionnel au nombre de reproducteurs à sélectionner. En évaluation génomique, le coût comprend une composante variable correspondant au génotypage des candidats mais aussi une composante fixe, celle de la population de référence dont la taille détermine la précision. Pour les populations en sélection de taille réduite, une population de référence de plusieurs milliers d'individus constitue un coût majeur et donc un frein à la mise en place. Au contraire, pour des populations en sélection de très grande taille comme la race bovine Holstein, une population de référence même de plusieurs dizaines de milliers d'individus constitue une solution réaliste et économiquement attractive.

Le facteur limitant de la mise en œuvre est donc le coût de création puis d'entretien de la population de référence. Dans les conditions actuelles de sélection génomique, la précision d'évaluation n'est élevée que lorsque les candidats sont fortement apparentés à la population de référence, ce qui impose de la renouveler constamment au cours des générations. Cette contrainte est bien sûr d'autant plus forte que l'intervalle de génération est court.

Toutefois, même dans les espèces peu favorables à la sélection génomique, on montre fréquemment que celle-ci est optimale si on souhaite sélectionner des caractères non mesurables chez le candidat (car incompatibles avec le statut de reproducteur). Ainsi, Tribout *et al.* (2013) ont montré qu'en sélection porcine qui bénéficie pourtant d'un intervalle de génération court et de performances majoritairement mesurables chez les candidats, la sélection génomique est plus efficace que la sélection classique pour les caractères mesurés sur collatéraux et en conséquence pour l'objectif global.

On peut distinguer trois grandes situations :

- (a) la sélection génomique est au moins aussi efficace et moins chère que la sélection classique, on peut alors supposer qu'elle va se développer rapidement, en substitution de la sélection classique. C'est le cas chez le bovin laitier pour lequel la sélection génomique conduit à un progrès génétique potentiel deux fois plus élevé que la sélection classique, principalement grâce à la diminution de l'intervalle de génération.
- (b) elle est plus coûteuse que la sélection classique sans gain d'efficacité clair, les conditions ne sont pas encore remplies pour son développement. C'est par exemple le cas chez le poulet de chair ou le poisson, des espèces où la sélection classique est efficace et peu coûteuse.
- (c) elle induit un gain d'efficacité mais au prix d'un surcoût, son développement est probable mais nécessite des investissements supplémentaires, généralement rentabilisés en quelques années. C'est le cas par exemple du porc (Tribout *et al.*, 2013) ou de la poule pondeuse.

Un point critique est le coût du génotypage. Il est généralement réalisé par des puces permettant le génotypage de nombreux marqueurs simultanément. Ce coût intègre différentes composantes : coût du prélèvement de tissus, d'extraction de l'ADN, de la puce de génotypage, et du travail de laboratoire correspondant. Pour le réduire, différentes approches sont possibles. Le premier facteur est le temps : on observe une réduction progressive du prix du génotypage du fait du progrès des technologies et de la concurrence entre fabricants et entre laboratoires. Le deuxième facteur est l'augmentation des volumes. Sous les effets combinés du temps et du volume, le coût de la puce bovine a ainsi été divisé par six entre 2008 et 2013. De ce point de vue, les approches reposant sur des produits génériques libres de droit permettent une plus grande diffusion et donc un prix plus bas. On constate des stratégies différentes entre

espèces, selon que la priorité est mise sur l'exclusivité (en volailles par exemple, chaque sélectionneur a fait développer sa propre puce de génotypage et doit en assumer seul le coût) ou sur le prix (en bovins par exemple, avec un produit générique commercialisé librement). Une troisième approche est l'utilisation de puces de basse densité, contenant moins de marqueurs, mais moins chères (Boichard *et al.*, 2012). Cette stratégie demande une organisation et un travail bioinformatique d'imputation, en vue d'estimer statistiquement l'information manquante avec la meilleure précision possible.

À l'avenir, beaucoup d'espoir est placé sur les technologies de génotypage par séquençage. Dans cette approche, on séquence une proportion réduite, quelques pour cent, mais prédéfinie du génome. Par la comparaison des séquences des mêmes régions entre individus, on détermine ainsi le génotype de chaque individu pour plusieurs dizaines de milliers de marqueurs simultanément. La réduction du coût par individu est obtenue par multiplexage, c'est-à-dire par le mélange dans la même opération de séquençage, de plusieurs dizaines d'individus, permettant de diviser le coût du séquençage par ce nombre d'individus traités simultanément. L'inconvénient actuel est l'effort bioinformatique nécessaire pour obtenir un niveau équivalent d'information et de précision à celui des puces de génotypage. Cette approche se développera d'abord dans les espèces qui ne disposent pas de puce de génotypage ou pour lesquelles cette puce reste coûteuse.

Dans certaines situations, il est possible de construire des cercles vertueux induisant l'accumulation d'information. Ainsi, chez les bovins, la puce basse densité dite LD (low density), moins chère intrinsèquement, permet une plus forte diffusion et donc une réduction supplémentaire du coût de revient. Sa forte diffusion à l'échelle des élevages en contrôle de performances permettra un renouvellement facilité de la population de référence. La large diffusion de cette puce permet de la remettre à jour régulièrement et donc d'inclure de nouveaux tests issus des travaux de recherche, augmentant l'intérêt de son utilisation.

SÉLECTION POUR DE NOUVEAUX CARACTÈRES ET ÉVOLUTION DES OBJECTIFS DE SÉLECTION

Alors que la sélection classique est liée à la mesure des caractères sur les candidats ou leurs apparentés proches, la sélection génomique sur un caractère est possible dès lors que l'on dispose d'une population de référence adaptée, en taille et en nature, et, bien sûr qu'il existe une variabilité génétique. Par ailleurs, la sélection génomique engendre généralement un progrès génétique plus élevé, ce qui permet plus facilement d'augmenter le nombre de caractères sélectionnés. Cela ouvre des perspectives importantes dans la définition des objectifs de sélection, au moment même où les objectifs doivent prendre en compte des besoins de plus en plus complexes, notamment sur les caractères de santé (Boichard, 2013).

Plusieurs stratégies sont envisagées selon les filières et l'organisation de la sélection. Lorsque la sélection est réalisée dans un noyau privé, l'obtention d'un nouveau phénotype correspond généralement à la mise en œuvre d'un protocole de mesure spécifique et entraîne des coûts. L'inclusion d'un caractère nouveau dans l'objectif correspond alors à un choix réfléchi en amont, dont la rentabilité doit être avérée, en particulier en termes d'avantage concurrentiel.

Lorsque la sélection est réalisée dans une population commerciale, les opportunités sont souvent plus nombreuses car des données préexistantes peuvent être valorisées (Boichard & Brochard, 2012). Ainsi, chez les bovins, on peut valoriser les données issues de la gestion technique ou de l'activité commerciale. À titre d'exemple, on peut citer les données de troubles des sabots collectées lors du parage (projet Genopedix), les données du carnet sanitaire, ou les caractéristiques de carcasse collectées lors de l'abattage (base Normabev). La situation sera d'autant plus favorable quand la population femelle sera déjà génotypée.

Dans les deux cas, on peut tirer profit des dispositifs croissants de l'élevage de précision. Chez les bovins, les robots de traite constituent des systèmes privilégiés d'observation et de phénotypage des animaux (analyse du lait, débit de traite, poids des animaux...) et peuvent être complétés par des systèmes d'analyse additionnels (imagerie externe de l'état corporel). L'analyse infra rouge du lait permet une analyse fine des composants du lait (acides gras et protéines individuels) mais aussi de l'état de l'animal (mobilisation corporelle, mammite, par exemple). Des dispositifs de mesure de l'ingéré se développent dans différentes espèces. Des perspectives importantes se dessinent dans l'utilisation de dispositifs sur ou dans les animaux (accéléromètres pour l'analyse du comportement, la détection des chaleurs ou des boiteries, bolus ruminiaux pour les troubles digestifs).

À la fois pour des raisons objectives d'importance des caractères dans l'économie de la production, mais aussi par la volonté de différenciation des sélectionneurs entre eux, on peut supposer que le nombre de caractères sélectionnés va augmenter, surtout quand leur mesure peut être réalisée à un coût marginal.

D'un point de vue organisationnel, on peut supposer que dans les espèces où phénotypage et sélection sont des activités séparées (cas des ruminants par exemple), l'intégration va se renforcer car la sélection dépendra de plus en plus du phénotypage et contribuera à le financer.

SÉLECTION GÉNOMIQUE ROBUSTE

Les méthodes de sélection génomique actuelles ne fonctionnent bien que lorsque la population de référence est fortement apparentée aux candidats, idéalement lorsqu'elle comprend la génération des parents des candidats. En effet, deux types d'information sont utilisés en sélection génomique : d'une part le déséquilibre de liaison à grande distance qui permet de mesurer l'apparentement vrai entre individus ; d'autre part le désé-

quilibre à courte distance qui permet de suivre les QTL dans la population. Dans les méthodes actuelles, la part de l'apparentement dans la prédiction est forte, rendant sensible la prédiction à cet apparentement.

Ceci induit des limites importantes : il faut reconstruire une population de référence spécifique à chaque population en sélection, avec les coûts que cela induit. La conséquence la plus fâcheuse est que cela rend la sélection génomique peu applicable dans les petites populations ou dans les populations très segmentées. Idéalement, on souhaiterait pouvoir constituer une méta-population de référence unique permettant une prédiction globale.

À l'avenir, les méthodes devront être moins sensibles à l'apparentement et davantage reposer sur l'utilisation explicite des mutations causales ou de marqueurs très proches en fort déséquilibre de liaison. Ce problème essentiel n'est pas résolu à ce jour, même si des efforts de recherche importants sont consentis à l'échelle nationale et internationale. Les premières approches ont reposé sur l'hypothèse qu'une fraction des QTL sont conservés entre races et donc que le déséquilibre de liaison à courte distance apporte une certaine capacité de prédiction. Pour cela, chez les bovins, une puce à haute densité a été produite, apportant une résolution suffisante pour mettre en évidence les segments chromosomiques conservés entre races. Si les segments chromosomiques sont conservés entre races, on peut supposer que leurs effets sont aussi conservés, ce qui doit permettre une prédiction commune. Les premières estimations montrent qu'un gain de précision est apporté mais qu'il n'est pas suffisant pour fournir une solution opérationnelle pour les populations les plus petites. Les travaux sont en cours pour raffiner l'approche et améliorer la précision de l'évaluation multi- raciale.

Mais la solution repose sans doute sur l'identification des mutations causales. À l'avenir, l'approche sera étendue aux données de séquence de génome complet. La séquence doit être vue comme un génotypage exhaustif, contenant tous les polymorphismes du génome, y compris les polymorphismes responsables de la variabilité des caractères. Même s'ils sont cachés parmi un très grand nombre de variants sans effet sur le caractère, on peut donc envisager de les identifier. Le problème statistique est difficile, car il faut identifier quelques milliers de variants causaux parmi des dizaines de millions de polymorphismes de séquence, ce qui demande des dispositifs de très grande taille. L'approche envisagée repose à nouveau sur l'imputation. Après séquençage de quelques centaines d'individus (Daetwyler *et al.*, 2013), on peut imputer l'information de séquence sur les dizaines de milliers d'individus génotypés à une densité moindre. Le résultat est un énorme dispositif d'individus phénotypés et séquencés réellement ou *in silico*, dont on espère extraire l'information sur les mutations causales. Les premières approches sont très prometteuses.

Une fois les mutations causales identifiées, l'évaluation génétique devient une tâche beaucoup plus simple. On peut espérer aussi que les effets de ces mutations sont au moins partiellement conservés entre fonds génétiques, ce qui permettrait une évaluation universelle et robuste au manque d'apparentement.

PRISE EN COMPTE DU DÉTERMINISME GÉNÉTIQUE COMPLEXE

Les méthodes de sélection génomique actuelles les plus courantes ne tirent parti que de l'effet additif des gènes. En effet, compte tenu du nombre de marqueurs pris en compte, il n'est pas possible statistiquement d'estimer toutes les interactions. Notons toutefois que lorsqu'un effet haplotypique est mesuré, il concerne tout un segment chromosomique et donc tient compte des interactions à courte distance.

Des modèles récents incluent également des effets de dominance (Vitezica *et al.*, 2013). Toutefois, on peut supposer que les interactions entre gènes ne pourront être efficacement prises en compte que lorsque les mutations causales seront identifiées. On porte beaucoup d'espoir sur les grands dispositifs de sélection génomique futurs, avec beaucoup d'individus phénotypés sur performances propres et génotypés pour de nombreuses mutations causales. Ce type de dispositif sera idéal pour rechercher les interactions entre gènes et estimer leurs effets que l'on a négligés jusqu'à présent.

Un autre sujet futur touche les interactions entre génotype et milieu. Ce sujet est important à double titre. D'une part, la sélection génomique peut perdre de l'efficacité si la population de référence est conduite dans un milieu très différent de celui de la production. Ce sujet est bien connu des sélectionneurs de volailles ou de porc, mais était largement négligé chez les ruminants, principalement du fait du testage sur descendance qui limitait beaucoup les risques, l'index étant alors l'effet moyen sur toute une gamme de milieux. Si les futures populations de référence sont conduites dans des milieux spécifiques, les interactions pourraient conduire à de fortes pertes d'efficacité de la sélection. Il est donc essentiel de considérer une gamme large de milieu dans la constitution des populations de référence.

Les porcs et volailles sont des espèces sélectionnées dans des lignées de race pure pour une production en croisement. L'environnement est aussi beaucoup plus maîtrisé en sélection qu'en production. Ceci induit de fortes interactions entre sélection et production et donc une perte d'efficacité de la sélection. Dans le futur, on pourrait envisager de constituer les populations de référence chez les animaux croisés de production pour sélectionner les lignées pures directement sur la base des caractères mesurés en production, réduisant ainsi les interactions génotype x milieu.

Plus généralement, de larges populations génotypées et phénotypées dans une gamme de milieux variée permettent d'étudier ces interactions et, éventuellement, de les prédire, augmentant les possibilités de personnalisation de l'objectif de sélection et d'adaptation du choix des reproducteurs à un milieu donné.

AUTRES APPLICATIONS DU GÉNOTYPAGE

Chez les bovins, on suppose que le génotypage se développera très fortement, avec l'ensemble des génisses du troupeau. Associée à l'utilisation de semence sexée, cette pratique permettra de renouveler le troupeau à partir de la moitié supérieure du cheptel choisie sur l'objectif défini par l'éleveur, et d'appliquer à la seconde moitié une politique de reproduction autre, par exemple le croisement industriel ou la production de femelles pour la vente. Grâce à cette pression de sélection disponible chez les femelles, à la bonne précision des index femelles pour tous les caractères, ainsi que la gamme nettement plus large de reproducteurs mâles disponibles, on peut envisager de façon réaliste des objectifs de sélection définis à l'échelle de l'élevage et s'écartant sensiblement de l'objectif général de la population. Pour la première fois, on dispose ainsi d'une solution opérationnelle à la question récurrente de l'adaptation de la sélection aux souhaits individuels des éleveurs ou aux conditions locales.

Dans les filières avec un fort développement du génotypage (principalement les bovins aujourd'hui, mais sans doute d'autres à l'avenir), de nouvelles applications verront le jour. Si tous les animaux sont génotypés, on peut construire de nouveaux plans d'accouplements intégrant des informations génétiques précises sur plusieurs dizaines de caractères. On pourra éliminer les tares de façon plus volontariste et rapide et cette information est déjà fournie aux clients actuels de la sélection génomique. On pourra mesurer l'apparementement vrai entre individus et orienter les accouplements pour minimiser la consanguinité. On pourra limiter la perte de variabilité liée à la sélection, en surpondérant les allèles rares pour éviter de les perdre par fixation. Pour les QTL les plus importants, on pourra viser leur accumulation progressive au cours des générations.

CONCLUSION

La sélection animale du futur intégrera la sélection génomique. La sélection génomique sera moins coûteuse, donc plus facile à mettre en œuvre dans toutes les populations. Elle reposera davantage sur la connaissance du déterminisme génétique moléculaire des caractères et donc sera plus facilement partagée entre populations. Elle sera étendue à plus de caractères, en particulier de santé, grâce à la mise en place de populations de référence adaptées. Plus généralement, elle rendra possible la sélection dans des conditions considérées comme difficiles ou très coûteuses en sélection classique. La constitution de populations de référence sera au cœur des stratégies de sélection, avec ses implications sur le phénotypage mais aussi les stratégies d'entre-

BIBLIOGRAPHIE

- Boichard, D. & Brochard, M. 2012. New phenotypes for new breeding goals in dairy cattle. *Animal* 6: 544-550.
- Boichard, D., Guillaume, F., Baur, A., Croiseau, P., Rossignol, M.N., Boscher, M.Y., Druet, T., Genestout, L., Colleau, J.J., Journaux, L. *et al.* 2012. Genomic Selection in French Dairy Cattle. *Animal Production Science* 52: 115-120.
- Boichard, D., 2013. La sélection génomique : une opportunité pour l'amélioration de la santé des animaux d'élevage. *Bulletin de l'Académie Vétérinaire de France*, 166, 25-31.
- Daetwyler H.D., Capitan A., Pausch H., Stothard P., Van Binsbergen R., Brøndum R.F., Liao X., Djari A., Rodriguez S., Grohs C., Jung S., Esquerré D., Bouchez O., Gollnick N., Rossignol M.N., Klopp C., Rocha D., Fritz S., Eggen A., Bowman P., Coote D., Chamberlain A., Vantassell C.P., Huggsle I., Goddard M.E., Guldbandsen B., Lund M.S., Veerkamp R., Boichard D., Fries R., Hayes B.J. 2013. The 1000 bull genomes project. *Nature Genetics* (sous presse).
- Meuwissen, T.H.E., Hayes, B.J., Goddard, M.E. 2001. Prediction of total genetic value using genome-wide dense marker maps. *Genetics* 157: 1819-1829.
- Tribout, T., Larzul, C., Phocas, F. 2013. Economic aspects of implementing genomic evaluations in a pig sire line breeding scheme. *Genetics Selection Evolution* 45:40.
- Vitezica, Z.G., Varona, L., Legarra, A. 2013. On the additive and dominant variance and covariance of individuals within the genomic selection scope. *Genetics*. 195, 1223-1230.