

Etat des lieux et gestion pratique des gènes d'ovulation détectés dans les races ovines françaises

BODIN L. (1), RAOUL J. (2), DEMARS J. (3), DROUILHET L.(1), MULSANT P. (3), SARRY J. (3), TABET C.(3), TOSSER-KLOPP G. (3), FABRE S. (4), BOSCHER M.Y. (5), TIPHINE L.(6), BERTRAND C.(7), BOUQUET P.M (8), MATON C. (8), TEYSSIER J. (9), JOUANNAUX C. (10), HALLAUER J.(11), CATHALAN D.(12), GUEUX J. (12), POCACHARD M.(12),

(1) INRA, UR631 Station d'amélioration génétique des animaux, F-31326 Castanet-Tolosan, France

(2) Institut de l'Elevage, BP 42118, 31321 Castanet Tolosan cedex, France

(3) INRA INRA/ENVIT, UMR444, Laboratoire de Génétique Cellulaire, F-31326 Castanet Tolosan, France

(4) INRA-CNRS, UMR6175 Physiologie de la Reproduction et des Comportements, F-37380 Nouzilly, France

(5) LABOGENA, Domaine de Vilbert, F-78352 Jouy-en-Josas, France

(6) Institut de l'Elevage, Maison Nationale des Eleveurs, 149 rue de Bercy, 75595 Paris Cedex 12, France

(7) INRA, Centre de Traitement de l'Information Génétique, Domaine de Vilbert, F-78352 Jouy-en-Josas, France

(8) Montpellier SupAgro, Domaine du Merle, F-13300 Salon-de-Provence

(9) INRA/CIRAD/Agro-M, UMR868 Élevage des ruminants en régions chaudes, F-34060 Montpellier, France

(10) OS Races Ovines du Sud-Est - MRE PACA - Route de la Durance - 04100 Manosque

(11) Ovitest, Les Balquières, 12850 Onet le Chateau

(12) Rom Sélection, Marmilhat, Route de Tiers, 63370 Lempdes, France

RESUME

Depuis la découverte du gène Booroola en Australie et en Nouvelle Zélande, plusieurs autres gènes à effet majeur sur l'ovulation ont été trouvés. Actuellement en France trois mutations différentes sont en ségrégation dans plusieurs populations. Cet article rappelle les caractéristiques de ces mutations ; il donne aussi des indications sur les populations dans lesquelles la ségrégation de gènes majeurs a été mise en évidence ou est largement suspectée. Après avoir décrit les principes généraux pour la gestion de ces gènes, l'article rapporte les règles de gestion en discussion ou adoptées par les organismes professionnels des races où ils sont en ségrégation ainsi que les décisions prises à l'échelon national pour leur gestion.

Inventory and management of major genes for ovulation detected in French sheep breeds

BODIN L. (1), RAOUL J., DEMARS J., DROUILHET L., MULSANT P., SARRY J., TABET C., TOSSER-KLOPP G., FABRE S., BOSCHER M.Y., TIPHINE L., BERTRAND C., BOUQUET P.M., MATON C., TEYSSIER J., JOUANNAUX C., HALLAUER J., CATHALAN D., GUEUX J., POCACHAR M.

(1) INRA, UR631 Station d'amélioration génétique des animaux, F-31320 Castanet-Tolosan, France

SUMMARY

Since the discovery of the Booroola gene in Australia and New Zealand, several other genes with major effects on ovulation have been found. At the present time, three different mutations are segregating in some breeds. This article recalls the features of the known mutations. It also provides information on the sheep population in which major genes for ovulation were evidenced or strongly suspected. After describing the main rules for the management of these genes, the article reports the management rules being discussed or already adopted by the breeder organisations and the decisions made within the framework of the national recording system.

INTRODUCTION

L'objectif de cette communication est de faire le point sur les travaux menés depuis les années 90 en France sur les gènes d'ovulation ovin et les retombées en terme de gestion de ces gènes au sein des populations en sélection.

C'est en 1980 lors d'un congrès de généticiens que Piper et Bindon ont présenté la transmission très particulière de la prolificité qu'ils observaient dans un troupeau de Mérinos. La conclusion de leurs analyses fut que la prolificité exceptionnelle de certaines brebis pouvait, en partie, provenir de l'action d'un seul gène qui contrôle le taux d'ovulation. C'était la première fois que l'existence d'un gène à effet majeur sur la prolificité était suggérée et beaucoup de scientifiques étaient sceptiques et doutaient qu'un seul gène puisse à lui seul moduler l'expression d'un caractère aussi complexe. Bien que les preuves apportées par la génétique quantitative et la statistique soient apparues rapidement, il a fallu une vingtaine d'années pour que l'on découvre la mutation causale (Mulsant, *et al.*, 2001, Souza, *et al.*, 2001, Wilson, *et al.*, 2001), et à l'heure actuelle les mécanismes physiologiques impliqués ne sont pas totalement connus.

Depuis lors, beaucoup d'études ont porté sur l'introgession de ce gène dans d'autres populations ovines ainsi que sur la recherche d'autres gènes majeurs contrôlant la prolificité de l'espèce ovine. Les principales motivations de ces recherches sont :

- l'intérêt de pouvoir améliorer rapidement la prolificité par voie génétique. En effet la prolificité est un des objectifs de sélection prioritaires des ovins à viande même dans certains milieux difficiles ; l'hérédité de la prolificité est très faible et les progrès génétiques sont lents et difficiles à obtenir dans le cas d'une hérédité totalement polygénique.

- la gestion indispensable de ces gènes. Tous les gènes connus ont des effets si forts que leur présence dans une population où la prolificité a une certaine importance économique, nécessite d'ajuster les règles de gestion classiques des reproducteurs qui reposent sur l'hypothèse d'un déterminisme génétique polygénique et supposent par exemple une certaine homogénéité des distributions des tailles de portées intra famille.

- l'intérêt fondamental pour comprendre la biologie du caractère.

Par ailleurs, la taille de portée est un caractère très facile à

mesurer et à enregistrer et les valeurs extrêmes sont particulièrement spectaculaires. De ce fait certains événements de transmission peuvent faire suspecter des phénomènes d'hérédité non totalement polygénique qu'il est relativement facile de détecter et qu'il convient d'analyser par la suite.

1. LES GENES MAJEURS CONNUS AFFECTANT L'OVULATION DES OVINS

Un certain nombre de gènes à effet majeur sur le taux d'ovulation a déjà été découvert et régulièrement l'implication de nouveaux gènes ou des polymorphismes causaux inédits de gènes connus sont mis en évidence dans de nouvelles populations ovines. Par ailleurs, de façon curieuse et relativement inattendue les mêmes mutations sont retrouvées dans des populations différentes, quelquefois très éloignées géographiquement mais aussi génétiquement. Le tableau 1 résume les différents gènes majeurs d'ovulation décrits à ce jour et les classe en 3 groupes selon les informations connues.

1) Gènes localisés dont les mutations causales sont identifiées. A l'heure actuelle on connaît trois gènes (*BMPR1b*, *BMP15*, *GDF9*) qui curieusement font partie de la même voie métabolique qui contrôle l'ovulation.

2) Gènes localisés finement avec des marqueurs mais dont la mutation causale n'est pas encore identifiée. C'est le cas du gène Lacaune autosomal qui est localisé très précisément sur le chromosome 11 et pour lequel il existe un SNP en déséquilibre de liaison complet avec la mutation causale qui reste inconnue. Ce SNP ainsi que d'autres marqueurs proches permettent d'identifier les individus porteurs.

3) Gènes non localisés. Cela concerne des gènes mis en évidence par des résultats d'analyses de protocoles spécifiquement mis en place (Cambridge2, Woodlands, Metherell, Wishart, Davisdale), ainsi que des gènes putatifs dont l'effet est suggéré par des observations de taux d'ovulation ou de taille de portée extrêmes et par une transmission particulière entre animaux apparentés. Il y a au moins 7 populations pour lesquelles il existe de très fortes suspicions d'existence d'un polymorphisme d'un gène contrôlant le taux d'ovulation (Lacaune3, Grivette, Noire du Velay, Olkusa, Belle Ile, Chios, Loa). Pour les races françaises et la race Olkusa, on a vérifié qu'aucune des mutations déjà connues n'étaient impliquées.

Ainsi, en incluant les travaux en cours, on peut assurer à ce jour qu'il existe au moins 7 gènes différents dont les polymorphismes ont un effet majeur sur le taux d'ovulation. Parmi ceux-ci certains possèdent plusieurs mutations causales qui peuvent induire des phénotypes différents.

Tableau 1 Caractéristiques des gènes majeurs d'ovulations et populations dans lesquelles ils ont été trouvés initialement

Populations initiales	Etat des connaissances	Chro.	Gène polymorphisme protéique	Auteur principal
Mérinos Booroola	Mutation causale identifiée	6	<i>BMPR1B</i> ^{Q249R}	Piper and Bindon, 1982 Davis, <i>et al.</i> , 1992
Inverdale		X	<i>BMP15</i> ^{V299D}	Davis, <i>et al.</i> , 1991
Hanna		X	<i>BMP15</i> ^{Q291term}	Davis, <i>et al.</i> , 2001a
Belclare		X	<i>BMP15</i> ^{S367I}	Hanrahan, 1991
Galway		X	<i>BMP15</i> ^{T239term}	Hanrahan and Owen, 1985
Lacaune		X	<i>BMP15</i> ^{C321Y}	Bodin, <i>et al.</i> , 2007
Rasa Aragonesa		X	<i>BMP15</i> ^{Δ6aa154}	Martinez-Royo, <i>et al.</i> , 2008
Galway		5	<i>GDF9</i> ^{S395F}	Hanrahan, <i>et al.</i> , 2004
Thoka		5	<i>GDF9</i> ^{S427R}	Nicol, <i>et al.</i> , 2009
Santa Ines		5	<i>GDF9</i> ^{F345C}	Silva, <i>et al.</i> , 2011
Lacaune	1 SNP totalement lié	11		Drouilhet, <i>et al.</i> , 2009
Cambridge	Evidence (stérile)	X	Recherches génomiques en cours	Martyniuk and Radomska, 1991 Davis <i>et al.</i> (com. pers.)
Grivette	Evidence statistique	?		
Olkusa	supposé	?		
Lacaune	supposé	?		
Davisdale	supposé	?		
Noire du Velay	supposé	?		
Woodlands	Evidence statistique	X	Inconnu	Davis, <i>et al.</i> , 2001b
Metherell	Evidence statistique	X		Davis <i>et al.</i> , 2002b
Wishart	Evidence statistique	?		Davis, 2005
Belle Ile	Evidence statistique	?		Malher and Le Chere, 1998
Chios	supposé	?		Jónmundsson <i>et al.</i> , 2003 Davis <i>et al.</i> (com. pers.)
Loa	supposé	?		
Booroola	supposé	?		

2. CARACTERISTIQUES DES GENES PRESENTS DANS LES POPULATIONS FRANCAISES

En France, les recherches sur les gènes majeurs d'ovulation ont débuté en 1981-1982 (très peu de temps après la découverte du gène Booroola en Australie) suite à un don à l'INRA par le CSIRO, de 5 mâles Booroola. Depuis lors, les

études n'ont pas cessé, d'abord dans les populations dans lesquelles ce gène Booroola a été introgressé puis dans d'autres populations dans lesquelles un gène a été suspecté. Elles ont utilisé : des méthodes de génétique quantitative pour mettre en évidence la ségrégation de gènes à effet majeur dans les populations ; des techniques de génétique moléculaire pour localiser les gènes responsables et identifier

les mutations causales ; de la physiologie fine pour comprendre les mécanismes impliqués et aider à l'identification des mutations causales ; des résultats zootechniques pour mesurer les effets des mutations à l'état hétérozygote et homozygote dans les populations. Des études sur la gestion de population avec un gène majeur en ségrégation ont aussi été menées. Actuellement 3 gènes identifiés ou finement localisés sont en ségrégation dans des populations françaises.

- **BMP1b (Bone Morphogenetic Protein Receptor 1B)** : Ce gène communément appelé Booroola, est le premier gène majeur découvert (Mulsant, *et al.*, 2001, Wilson, *et al.*, 2001). Le polymorphisme causal correspond au changement d'un seul nucléotide (SNP) dans le gène d'un récepteur des "Bone morphogenetic proteins". Des échantillons de nombreuses races ont été génotypés et cette mutation a été trouvée en ségrégation dans les populations de Booroola australiennes et néo-zélandaises ainsi que dans les races Javanaise (Indonésie) et Han (Chine) ; elle est par contre quasiment fixée dans les populations Garole (Inde ; 273 000 brebis) et Hu (Chine ; 1 000 000 brebis). Il faut noter que toutes ces races partagent la même mutation et qu'aucun autre polymorphisme causal n'a été trouvé dans ce gène.

En Mérinos d'Arles (tableau 2) l'effet du gène est additif, chaque copie successive du gène augmentant le taux d'ovulation d'environ 1,5 ovule mais à cause de la mortalité embryonnaire les augmentations sont d'environ 1 et 0,5 agneau respectivement pour la première et la seconde copie du gène. Dans cette race, les femelles homozygotes sont trop prolifiques pour être zootechniquement intéressantes alors que les hétérozygotes présentent une supériorité de 0,6 agneaux vivants à 70 jours par rapport aux brebis non porteuses. Cela se traduit par un supplément d'environ 40 % de poids d'agneaux commercialisés par brebis malgré des poids individuels légèrement inférieurs. Comme pour tous les autres gènes majeurs d'ovulation connus, les mises-bas de triples et plus induites par le surcroît de prolificité ont des conséquences évidentes sur le poids à la naissance, la croissance et la viabilité des agneaux qui nécessitent des soins particuliers mais aucun effet du génotype n'a été trouvé sur les caractéristiques de la carcasse (Teyssier *et al.* 1998).

Tableau 2 Performances de reproduction d'animaux Mérinos d'Arles non porteurs (++) ou porteurs hétérozygotes (B+) du gène Booroola (na = non enregistré).

	++		B+		
	LM1	R	LM1	LM2	R
Nb brebis	269	21	417	86	71
Fert.	88,1	71,4	91,1	95,3	81,7
Prolif.	1,21	1,22	2,10	2,23	1,95
%					
%TP 1	79,8	78,5	22,4	22,0	28,4
%TP 2	19,8	21,5	48,1	40,2	50
%TP ≥3	0,4		29,5	37,8	21,6
Pds naiss					
Simple	4,4	na	4,1	4,3	na
Double	3,7	na	3,3	3,6	na
Triple		na	2,8	3,0	na
% allait. artif	8,2	0,8	34,1		2,2
% adopt.	na		Na	6,2	3,9
Mortal.					
à 2 j	3,1	1,9	11,8	7,3	11,3
à 70 j	5,6	4,4	18,4	19,3	19,0
Prolif. à 70 j	1,14	1,16	1,72	1,81	1,58

LM1 : données collectées au domaine du Merle (SupAgro-INRA) après l'introggression, entre 1993 et 1995

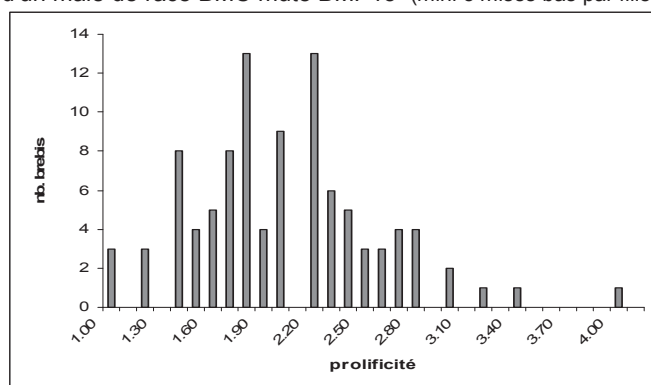
LM2 : données collectées au Merle entre 2005 et 2006

R : données collectées dans une ferme privée entre 2000 et 2007

- **BMP15 (Bone Morphogenetic Protein 15)** : L'implication de ce gène sur la modulation de l'ovulation, a été démontrée après la découverte du gène Booroola (Davis *et al.* 1991) et

la première mutation causale a été identifiée à peu près en même temps que celle du gène Booroola (Galloway, *et al.*, 2000) soit après une dizaine d'années d'effort. Ce gène est porté par le chromosome X et à ce jour six mutations différentes ont été identifiées. Elles induisent toutes des phénotypes identiques ; en effet les femelles hétérozygotes présentent une augmentation du nombre d'ovulations de l'ordre de 1 à 1,5 ovules selon les races (tableau 4), alors que les femelles homozygotes sont stériles à cause de l'arrêt du développement ovarien au stade foetal. Comme pour tous les autres gènes affectant l'ovulation, aucun effet n'a été trouvé sur les mâles. Par sa localisation sur le chromosome sexuel et la stérilité des femelles homozygotes, ce gène présente une hérédité particulière. Un mâle muté transmet la mutation à toutes ses filles qui pour leur très grande majorité seront donc prolifiques (figure 1), alors qu'il ne la transmet à aucun de ses fils.

Figure 1 : Distribution de la prolificité d'une centaine de filles d'un mâle de race BMC muté BMP15 (mini 5 mises bas par fille)



Comme les index sont calculés sur la base d'un modèle polygénique qui ne prend pas en compte l'effet de gènes majeurs, il peut exister de fortes anomalies dans les index avec de très grandes différences entre les valeurs des pères et celles de leurs fils (tableau 3). Par ailleurs, en l'absence de gène majeur sur le chromosome Y, l'index sur descendance d'un mâle devrait être identique qu'il soit calculé au travers des performances de ses filles ou de ses petites filles.

Mais ici comme les pères ne transmettent pas la mutation à leurs fils et donc à leurs petites filles, les index sont très différents. ; 0,35 calculé à partir des filles et -0,24 à partir des petites filles pour le bélier en exemple.

Tableau 3 Index prolificité naturelle d'un Mâle Lacaune hémizygote BMP15 et de 15 de ses fils (écart type de l'index = 0,15).

Père	Fils N°	Index sur descendance (CD)
	1	0,15 (44)
	2	0,13 (38)
	3	0,00 (50)
	4	-0,05 (50)
	5	-0,05 (43)
	6	-0,09 (62)
0,35 (93)	7	-0,09 (74)
	8	-0,10 (60)
	9	-0,11 (37)
	10	-0,11 (43)
	11	-0,13 (60)
	12	-0,19 (50)
	13	-0,21 (56)
	14	-0,24 (47)
-0,24 (69)	15	-0,26 (55)

- **Lacaune** : Si la mutation causale n'est pas encore identifiée, la localisation fine de ce gène permet de le classer parmi les

gènes connus. La présence de ce gène majeur a d'abord été suspectée pour plusieurs raisons dont : un progrès génétique très rapide, un surnombre de tailles de portées extrêmes et une estimation de l'héritabilité hors norme. Son existence a été démontrée par une analyse de ségrégation dans une population expérimentale créée spécifiquement (Bodin, *et al.*, 2002) puis, après un "genome scan", il a été localisé dès 2000 sur le chromosome 11 ovine. Il se trouve dans une petite région génomique très complexe occupée par deux gènes qui n'appartiennent à aucun réseau connu des gènes impliqués dans la reproduction. Un ensemble de 7 marqueurs microsatellites définissant un haplotype porteur a d'abord permis de génotyper les mâles des sélectionneurs Ovi-Test avec une bonne précision (~1%). Ils ont été remplacés par un SNP (DLX3) qui dans cette population est en déséquilibre de liaison quasi total avec la mutation. Un nouvel SNP a été découvert récemment dans l'un des deux gènes de la région ; il est à ce jour en déséquilibre de liaison total avec la mutation causale et a été retrouvé dans la population Noire du Velay où il signe la présence de la mutation d'hyper-ovulation (voir infra).

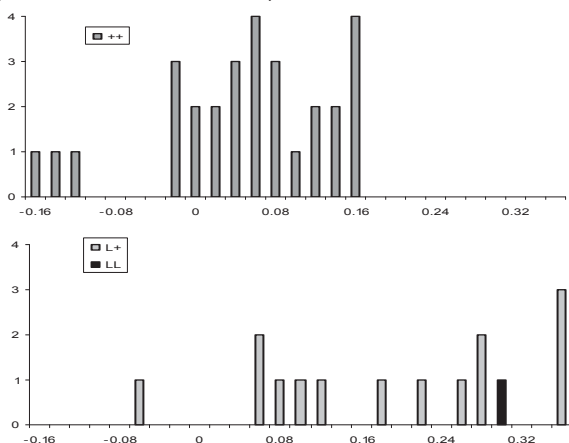
Les effets phénotypiques induits par le gène Lacaune sont très voisins de ceux du gène Booroola : à savoir, un effet additif sur le taux d'ovulation de l'ordre de 1,5 ovule par copie supplémentaire du gène (tableau 4) et une supériorité de la taille de portée de l'ordre de 1 agneau pour les brebis hétérozygotes par rapport aux brebis non porteuses.

Tableau 4 : Taux d'ovulation (TO) des brebis Lacaune selon leurs génotypes aux deux loci majeurs : *Lacaune* (L) et *BMP15* (X*)

Génotype	++/++	L+/++	LL/++	++/X*+	L+/X*+
nb. Brebis	341	122	21	12	9
nb. TO	1571	685	166	83	50
TO moyen	1,43	3,05	4,64	3,60	4,08
Etendue	1 - 3	1 - 8	2 - 11	1 - 7	2 - 6
% TO=1	0,59	0,04	-	0,02	-
% TO=2	0,38	0,31	0,08	0,08	0,06
% TO=3	0,02	0,36	0,19	0,37	0,18
% TO≥5	-	0,11	0,47	0,17	0,30
% TO≥7	-	0,01	0,14	0,01	-

L'effet de la présence du gène chez les mâles hétérozygote augmente leur index prolificité d'environ 0,20 et 0,30 pour les porteurs homozygotes soit respectivement 1,33 et 2 écarts types génétiques.

Figure 2 : Distribution des index prolificité des mâles Lacaune Ovi-Test selon leur génotype au locus Lacaune (données Ovall, oct. 2009)



A ce jour aucun autre effet zootechnique direct de ce gène n'a été constaté.

Il faut noter que les animaux double-hétérozygotes pour Booroola et BMP15 ou Booroola et Lacaune ou Lacaune et BMP15 présentent des taux d'ovulation similaires aux

homozygotes Booroola ou Lacaune (~5) et ne peuvent pas être intéressants pour l'élevage.

3. POPULATIONS OVINES DANS LESQUELLES DES GENES MAJEURS D'OVULATION SONT EN SEGREGATION

3.1. MERINOS D'ARLES

L'introgression du gène Booroola dans la population Mérinos d'Arles a été décidée en concertation avec les sélectionneurs de la race. Il avait été programmé que l'OS (organisme de sélection, anciennement UPRA) consacrerait ses efforts à l'amélioration de la valeur laitière des femelles pendant que l'INRA introgressait le gène dans des animaux de la race pour une diffusion ultérieure. Dès la phase d'introgression terminée, l'intérêt du gène Booroola pour augmenter la productivité des brebis Mérinos d'Arles a été testé dans des conditions expérimentales (Teyssier, *et al.*, 1997). Depuis 1998 une diffusion très contrôlée est organisée chez des éleveurs de la race intéressés par une légère intensification de leur production. Si à ce jour il n'y a que 3 éleveurs privés possédant des animaux porteurs (tableau 5), la demande est forte et s'organise entre l'INRA, le domaine du Merle, l'organisme de sélection de la race et les groupements de producteurs.

Tableau 5 : Effectif de femelles et mâles porteurs du gène Booroola dans la population Mérinos d'Arles.

Génotypes	Mâles		Femelles	
	B+	BB	B+	BB
Domaine du Merle	2	13	123	103
Elev. privé 1	/	/	164	/
Elev. privé 2	/	/	160	/
Elev. privé 3	/	/	265	/
Demande 2012	/	/	300	/

3.2. LACAUNE VIANDE OVITEST

Après la découverte des deux mutations en ségrégation dans le noyau de sélection Lacaune viande Ovi-Test, tous les mâles du centre d'IA ont été systématiquement génotypés et jusqu'à 2010, ceux portant une mutation étaient écartés de la reproduction de manière à limiter les prolificités extrêmes. En 2006, le génotypage de 600 brebis pour la mutation de BMP15 et pour les 7 marqueurs microsatellites définissant l'haplotype Lacaune a servi à caractériser l'effet de ces mutations sur la taille de portée. Ceci a également permis d'estimer leur fréquence plus précisément qu'à partir du génotypage des mâles qui est biaisée du fait de la sélection pour la prolificité (Bessière, 2006).

Pour la mutation Lacaune, la fréquence estimée des brebis porteuses était proche de 40 % alors que pour la mutation BMP15 elle n'était que de 5 %. En conséquence, la coopérative Ovi-Test, en accord avec l'OS Lacaune, a décidé d'éradiquer la mutation BMP15 et de gérer au mieux la mutation Lacaune.

En 2010, la découverte d'un marqueur en déséquilibre de liaison quasi total avec la mutation Lacaune a permis de réaliser une nouvelle étude afin (i) de préciser la relation génotype-performances, c'est à dire l'influence de la mutation sur la prolificité individuelle des brebis mais aussi sur le déroulement de leur carrière, (ii) d'évaluer la fréquence de la population actuelle en sélection et son évolution par rapport aux premières estimations.

315 brebis provenant de 9 élevages en sélection ont ainsi été génotypées pour ce marqueur. Les résultats sont indiqués dans le tableau 6.

Hormis pour deux élevages, les brebis porteuses de la mutation Lacaune représentent environ 20 % de l'effectif de brebis. Les différences constatées dans les élevages 7 et 9 peuvent s'expliquer par la politique de gestion des brebis productives appliquées par les éleveurs (par exemple,

élimination systématique des brebis prolifiques dans l'élevage 7).

Tableau 6 : Estimation des fréquences des génotypes dans la population Lacaune viande Ovi-Test en 2010 (315 brebis, 9 élevages).

	+/+		L/+		L/L	
	(%)	nb.	(%)	nb.	(%)	nb.
Total	78	245	20 %	65	2 %	5
Elv. 1	77	20	23	6	0	0
Elv. 2	78	36	20	9	2	1
Elv. 3	78	31	22	9	0	0
Elv. 4	75	32	23	10	2	1
Elv. 5	80	20	20	5	0	0
Elv. 6	80	16	20	4	0	0
Elv. 7	90	36	10	4	0	0
Elv. 8	78	42	20	11	2	1
Elv. 9	57	12	33	7	10	2

La comparaison des fréquences des brebis porteuses estimées en 2006 et 2010 (respectivement 40 % et 20 %) indique un effet important de l'arrêt d'utilisation des mâles porteurs et du plafonnement des index sur la structure génotypique de la population. Cependant l'utilisation du nombre de mises bas sur œstrus naturel comme critère de sélection des animaux, nécessaire à l'étude de la relation génotype-phénotype a aussi pu biaiser l'estimation de la fréquence des porteuses puisque les meilleurs brebis (et notamment les plus prolifiques dont la probabilité d'être porteuses est supérieure) sont préférentiellement inséminées.

Cernant l'effet de la mutation Lacaune, la prolificité des brebis porteuses est significativement supérieure à celle des brebis non porteuses. En moyenne, à l'état hétérozygote la mutation entraîne une augmentation de 0,41 agneau par mise bas, soit 25 % d'agneaux en plus. En parallèle de cette étude une enquête sur la prolificité a été réalisée auprès d'un échantillon de sélectionneurs. Le principal enseignement de ce travail est que la grande majorité des éleveurs est intéressée par un niveau élevé de prolificité (2,1 agneaux par mise-bas). Ils indiquent également que les proportions acceptables de portées simples et triples sont respectivement de 15 et 25 % (soit un souhait de voir diminuer les simples et augmenter les triples). Les performances souhaitées par les éleveurs se révèlent ainsi très proches des performances des brebis porteuses de la mutation.

3.3. LACAUNE VIANDE GEBRO

La recherche de traces de sélection dans les 4 rameaux Lacaune a conduit à génotyper des mâles Lacaune Viande du Gebro et de la race Blanc du Massif Central utilisée comme contrôle (Palhière, *et al.*, 2008). La mutation BMP15 et les 7 microsatellites définissant l'haplotype Lacaune faisaient partie des marqueurs génotypés. Parmi la trentaine de mâles du Gebro, 6 ont été trouvés porteurs du gène Lacaune (à l'état hétérozygote) aucun n'était porteur de la mutation BMP15. En 2009, l'ensemble des mâles du centre d'IA a été génotypé pour une nouvelle évaluation de la présence de ces mutations. Sur 92 mâles, 10 étaient porteurs de la mutation Lacaune et de nouveau aucun de la mutation BMP15. Il se trouve que deux mâles participant à l'introgression du gène culard Texel dans la population Lacaune Gebro, étaient aussi porteurs du gène Lacaune. Cela s'explique par le fait que les meilleurs individus du schéma, donc les plus prolifiques, ont été impliqués dans ce programme d'introgression. En septembre 2011, 16 béliers ont été identifiés porteurs du gène Lacaune ; parmi ceux-ci 11 ont procréé 490 filles qui ont eu 1653 mises bas. Pour ces femelles, dont au moins 50 % sont hétérozygotes, la prolificité moyenne est de 1,80

3.4. BLANC DU MASSIF CENTRAL

Le génotypage de 30 mâles BMC dans le cadre de l'étude sur les traces de sélection (Palhière *et al.* 2008) a permis d'identifier 2 mâles BMC porteurs de la même mutation BMP15 que celle présente dans la population Lacaune d'Ovi-Test (tableau 7).

Tableau 7 : Caractéristiques des 2 mâles BMC porteurs de la mutation BMP15 (écart-type des index prolificité = 0,15)

Mâle	Index Prol	CD prol	Index VL	Index Croiss	Nb filles	Prol MN
A	0,18	28	-20		14	1,61
B	0,62	95	-27	-7	327	1,84

La recherche de cette mutation a été entreprise dans cette race, mais parmi 75 mâles de CIA aucun n'a été trouvé porteur (ni de Lacaune d'ailleurs). Etant donné le nombre de femelles en reproduction qui sont porteuses de BMP15 (n=337), on doit poursuivre la recherche d'autres individus et estimer la fréquence dans la population.

3.5. NOIRE DU VELAY

Dans le cadre des recherches sur la mutation Lacaune et la validation d'un polymorphisme SNP (autre que DLX3 et qui pourrait être la mutation causale recherchée), une centaine de béliers d'origines raciales très diverses (une dizaine de races) ont été génotypés. En effet, si ce SNP existe chez des individus autres que les Lacaune prolifiques, c'est qu'il n'est pas la mutation causale. Il s'avère que sur la centaine de mâles génotypés, seuls deux béliers Noire du Velay étaient porteurs de ce nouveau polymorphisme. Or ces mâles (sans index à ce jour) descendent tous les deux d'un ancêtre commun très prolifique (index 0,27). Cette découverte ainsi que le signalement de tailles de portée extrêmes (≥ 5) pour une race dont la prolificité moyenne est de 1,45, a conduit à rechercher la mutation Lacaune parmi les femelles. Le génotypage d'un échantillon de 39 femelles ayant exprimé de façon répétée une très haute prolificité nous a permis de confirmer la présence d'un polymorphisme causal du gène Lacaune dans la population Noire du Velay (tableau 8). Dans cet échantillon, la fréquence de la mutation Lacaune n'est pas en équilibre de Hardy Weinberg parce qu'il a été très sélectionné sur la prolificité. Il convient maintenant d'estimer la fréquence de ce gène dans cette race et ses effets dans ce fond polygénique. Il faut noter que le marqueur DLX3 utilisé pour le génotypage en race Lacaune n'est pas présent en Noire du Velay et qu'un nouveau génotypage doit être mis en place.

Tableau 8 : Prolificité des 39 femelles Noire du Velay génotypées au locus Lacaune

Génotype	Effectif	Prolificité	Fréquence
++	14	2,78	36 %
L+	23	2,85	59 %
LL	2	2,83	5 %
Total	39	2,83	

Par ailleurs, il existe un certain nombre de femelles dont la prolificité exceptionnelle n'est pas expliquée ce qui pousse à rechercher aussi l'implication d'un second gène dans cette race

3.6. GRIVETTE

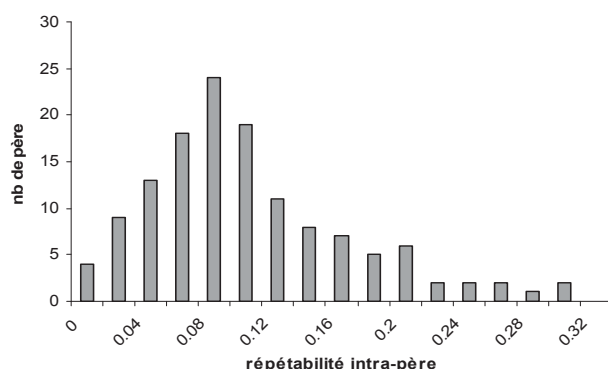
La recherche de gènes majeurs d'ovulation en race Grivette (prolificité de la race = 1,90) a commencé à la suite du signalement de femelles très prolifiques par le technicien de la race. Un premier échantillon de 19 femelles extrêmes ayant plus de 4 mises bas a été constitué. Pour 17 d'entre elles la prolificité moyenne était de 3,49 et leur index prolificité compris entre 0,20 et 0,60. Les deux autres femelles étaient moins prolifiques (1,80) mais pleines sœurs de brebis prolifiques. Le génotypage révèle que ces brebis ne sont porteuses ni de la mutation BMP15 présente en

Lacaune, ni du gène Lacaine. Un second échantillon supplémentaire de 34 femelles a été constitué et 40 femelles (11 faiblement prolifiques ; 23 très prolifiques) ont été génotypées avec une puce SNP 50K. Le séquençage complet du gène BMP15 et les tous premiers résultats du génotypage 50K semblent montrer l'implication d'un nouveau polymorphisme dans le gène BMP15.

3.7. AUTRES RACES

Plusieurs autres races françaises ont été ou sont soupçonnées d'héberger un gène majeur contrôlant l'ovulation. Ainsi, une étude ancienne (non publiée) avait permis de rejeter l'hypothèse de la ségrégation d'un gène majeur en race **Romanov** dont la prolificité très élevée (moyenne de la race = 3,0) apparaît être sous contrôle génétique polygénique. La question de l'existence d'un gène a aussi été posée pour la race synthétique **Romane** issue de croisements entre la Romanov et la Berrichon du Cher. Des analyses simples portant par exemple sur la comparaison des distributions des valeurs des femelles intra familles de pères ont été menées avec l'OS Romane et n'ont pas permis de douter d'une hérédité totalement polygénique. Par contre des analyses similaires sur les données de la race **Ile de France** font soupçonner l'existence d'un gène en ségrégation. Dans cette race, la répétabilité des performances intra-père est en moyenne de 0,10 mais pour certains pères cette répétabilité est significativement beaucoup plus forte : 0,30.

Figure 3 : Distribution de la répétabilité intra-père pour 139 mâles Ile de France ayant au moins 25 filles avec plus de 4 mises bas.



Ceci traduit que ces béliers ont des filles ayant de manière répétée une prolificité élevée ou faible et fait suspecter la ségrégation d'un gène majeur dans la famille. Des observations similaires avaient été faites dans la race **Mouton Vendéen**, où des éleveurs avaient aussi signalé l'apparition de tailles de portée élevées. Mais l'utilisation de traitements hormonaux et de PMSG, non déclarés à l'époque, avait empêché de poursuivre l'étude dans cette race pour laquelle un génotypage d'individus extrêmes mériterait d'être fait. Finalement la seule étude publiée analysant les résultats d'un protocole spécifique concerne la race de **Belle île** (Malher et Le Chère, 1998) pour laquelle la variabilité des taux d'ovulation et des tailles de portée ainsi que leur forte répétabilité et la transmission familiale des taux d'ovulation élevés font suspecter la ségrégation d'un gène majeur. Jusqu'à ce jour, aucune étude de génomique n'a été réalisée dans cette race qui ne compte plus que 200 brebis environ. Mais à l'heure actuelle, il pourrait être simple de vérifier si la mutation du gène dont l'existence est fortement soupçonnée fait partie des mutations connues.

4. GESTION DE CES GENES DANS LES POPULATIONS EN SELECTION

4.1. PRINCIPES GENERAUX

Toutes les mutations de gènes d'ovulation connues à ce jour partagent deux propriétés essentielles : 1) n'être économiquement intéressante qu'à l'état hétérozygote chez les femelles puisqu'à l'état homozygotes elles sont soit stériles (BMP15) soit trop prolifiques. 2) n'avoir aucun effet sur les mâles (qu'ils soient reproducteurs ou agneaux en croissance). La seule exception concerne la race Garole dans laquelle la totalité des animaux sont homozygotes pour la mutation Booroola. En conséquence lorsqu'un gène majeur d'ovulation connu est mis en évidence dans une population, les gestionnaires ne peuvent que choisir de l'éradiquer ou de le gérer à l'état hétérozygote.

L'éradication, qui revient à la fixation de l'allèle sauvage, est assez simple et peut être conduite en ne génotypant que les mâles.

La solution consistant à gérer en aveugle un mélange de femelles non porteuses et d'hétérozygotes, toutes accouplées à des mâles non porteurs ne permet pas de gérer l'évolution des fréquences dans la population, ni de tenir compte de la présence du gène pour l'estimation des valeurs génétiques, ni de contrôler la dissémination du gène. D'autre part, si il n'y a pas de sélection forte des femelles peu prolifique après 1 ou 2 mises-bas, il est alors impossible de dépasser 50 % de brebis porteuses dans la population. Cette solution, envisageable pour un troupeau privé déconnecté de tout schéma collectif, est à proscrire pour une organisation raciale.

Une véritable gestion des hétérozygotes est plus complexe et doit répondre à deux impératifs principaux :

(i) connaître le génotype des reproducteurs pour gérer les accouplements, pouvoir tenir compte du génotype dans le système d'évaluation, et contrôler la diffusion du gène. Ce génotype peut être déterminé par un génotypage individuel ou par la gestion de lots d'accouplement particuliers.

(ii) limiter au maximum la création de femelles homozygotes.

Ces impératifs peuvent être satisfaits en absence de génotypage des femelles à la naissance. Il est en effet possible d'organiser des accouplements entre femelles sauvages et mâles homozygotes porteurs pour créer les femelles hétérozygotes identifiables par origine et dont tous les produits seront destinés à la boucherie. L'optimisation d'un tel schéma est identique à celle des schémas de croisement double étage dans lesquels une population pure (ici femelles sauvages) fabrique des femelles croisées (ici femelles hétérozygotes) dont les produits ne servent pas pour le renouvellement. Cette organisation peut être conduite au sein d'un même élevage en contrôlant rigoureusement les divers lots de lutte et en identifiant clairement les animaux de chaque génotype à la naissance. Elle peut aussi être réalisée en spécialisant des élevages qui achètent leurs animaux de renouvellement et qui fabriquent des femelles hétérozygotes ou les exploitent. Ce schéma suppose par ailleurs la disponibilité de mâles homozygotes porteurs qui doivent être créés par un petit noyau spécialisé connecté au reste du schéma. Il est finalement particulièrement adapté au cas où il n'y a pas de préexistence de la mutation dans les élevages de la race.

Le génotypage des jeunes à la naissance amène une souplesse beaucoup plus grande et permet d'éviter les dérives dues notamment aux erreurs d'accouplement. Il permet surtout d'utiliser les produits de femelles hétérozygotes pour le renouvellement et de créer facilement des mâles homozygotes. Ce type de schéma est surtout très bien adapté lorsqu'une mutation existe dans une population avec une fréquence non négligeable.

4.2. GESTION ENVISAGEE EN MERINOS BOORoola

Bien que la diffusion du gène Booroola dans un élevage privé ait commencé il y a une dizaine d'années, son organisation au niveau de l'ensemble de la race est encore en cours de réflexion. Même si on note à l'heure actuelle un regain d'intérêt pour la prolificité, tous les éleveurs ne souhaitent pas et ne peuvent pas intensifier la production de leurs Mérinos d'Arles en utilisant le gène Booroola. Le schéma de gestion en cours de discussion avec les organismes professionnels qui auront à le gérer et à en assurer la pérennité, s'articule autour de trois points : 1) L'absence de génotypage systématique des animaux dans les élevages sauf pour des transactions commerciales où il serait alors indispensable. 2) La connaissance du génotype des animaux dans les élevages est assurée par le contrôle strict des accouplements (mâles homozygotes porteurs avec femelles non porteuses). Il faut rappeler que cette connaissance est indispensable pour l'estimation des valeurs génétiques. 3) Les mâles homozygotes porteurs ne peuvent être procréés qu'au domaine du Merle sous la responsabilité de l'INRA. Le schéma de gestion envisagé est une situation mixte similaire à un schéma de croisement double étage. Cela signifie que certains éleveurs pourraient créer des agnelles hétérozygotes et les utiliser dans leur propre troupeau ou se spécialiser comme producteur d'agnelles pour les diffuser vers des éleveurs utilisateurs qui achèteraient la totalité de leur renouvellement. Cependant à ce jour il n'y a pas eu encore d'échanges de reproducteurs porteurs du gène Booroola entre éleveurs, le domaine du Merle pouvant encore satisfaire l'ensemble de la demande.

4.3. GESTION ENVISAGEE EN LACAUNE OVI-TEST

La disponibilité d'un marqueur en déséquilibre de liaison quasi-totale et les travaux réalisés en 2010 ont conduit à proposer une nouvelle gestion de la mutation Lacauine dans le schéma qui répond aux objectifs suivants : (1) Améliorer la productivité numérique de la population chez les sélectionneurs (utilisation de femelles hétérozygotes L+); (2) Éviter la procréation d'agnelles LL dont la prolificité est trop élevée; (3) Limiter le nombre de génotypes (coûts); (4) Maximiser le potentiel de diffusion d'agnelles; (5) Disposer d'un schéma simple (pas d'entretien de béliers LL) et susceptible d'évoluer. La stratégie qui a été proposée est basée sur : (i) le génotypage systématique de tous les animaux de renouvellement, (ii) la constitution d'un troupeau avec 50 % de femelles ++ et 50 % de femelles L+, (iii) l'accouplement systématique de ces femelles avec un reproducteur de génotype opposé (ex : femelle ++ avec mâle L+), (iiii) la poursuite de la sélection de la prolificité sur la voie polygénique. Notons que cette stratégie d'accouplement « à l'animal » est permise par une utilisation étendue de l'insémination artificielle dans le schéma Ovi-Test.

L'utilisation des deux génotypes dans les troupeaux des sélectionneurs revêt divers intérêts. Actuellement, les deux populations existent déjà dans la base de sélection et la stratégie proposée ne repose que sur une augmentation de la fréquence des femelles hétérozygotes. Autrement dit, cette stratégie n'entraîne pas de très grandes modifications dans les troupeaux et son acceptation par les éleveurs du programme sera plus facile qu'une stratégie conduisant à 100 % de femelles L+. De plus, elle permet aux éleveurs de bénéficier du potentiel de production de la mutation Lacauine d'une façon plus efficace qu'aujourd'hui tout en maximisant le ratio de femelles gardées sur femelles génotypées. En effet, l'utilisation des brebis des deux génotypes permet de conserver l'ensemble des animaux nés comme candidat au renouvellement, que ce soit sur la voie mâle ou femelle. Par ailleurs ce mode de gestion permet une certaine modulation du pourcentage de femelles hétérozygotes intra élevage et une évolution future facile de ce pourcentage global dans la population.

Cette stratégie a été adoptée début 2011 par la coopérative. Ainsi l'ensemble des agnelles de renouvellement va être génotypé ce qui conduira, à terme, à la connaissance totale de la structure génotypique de la population en production ce qui permettra de prendre en compte le génotype au locus Lacauine dans l'évaluation.

4.4. GESTION ENVISAGEE DANS LES AUTRES POPULATIONS

Le devenir des mutations identifiées dans les autres populations n'est pas encore fixé. Il dépendra avant tout de leur fréquence et de leur effet sur la prolificité bien que dans tous les cas connus, l'effet soit toujours de 0,5 à 0,7 agneau supplémentaire. Si la fréquence d'une mutation est forte chez les sélectionneurs, le gène contribue beaucoup à la prolificité moyenne. D'une certaine façon les éleveurs doivent évaluer si la perte économique due à son éradication est plus ou moins forte que les coûts que nécessite sa gestion qui, à terme produira un surplus de productivité. Par contre lorsque la fréquence de la mutation est faible, alors les éleveurs doivent mesurer si le gain économique que leur apporterait un surcroît de prolificité d'environ 0,5 agneau contrebalance les coûts de gestion de la mutation.

Si les fortes fréquences observées dans les populations Noire du Velay et Grivette sont confirmées, il est alors vraisemblable que les éleveurs devront opter pour une gestion similaire à celle mise en place par Ovi-Test. Ceci leur permettra de faire progresser la prolificité dans leur troupeau jusqu'au niveau et à la vitesse qu'ils désireront.

De la même façon, si la faible fréquence de la mutation BMP15 est confirmée dans la population BMC, les éleveurs pourront choisir de l'éradiquer ou de la multiplier. Sa gestion est sans doute plus facile parce que les brebis homozygotes stériles peuvent être repérées dès la première lutte des agnelles et que la fabrication des mâles porteurs ne produit pas en même temps des femelles homozygotes. La population Rasa Aragonesa en Espagne gère actuellement cette mutation à grande échelle.

Dans tous les cas la première mesure à prendre est d'estimer la fréquence de la mutation concernée dans la population et sans doute de génotyper systématiquement tous les mâles des structures collectives : centre d'insémination et Station de contrôle individuel ou Centre d'élevage afin d'évaluer la situation en cours.

5. DISPOSITIF DE GESTION AU NIVEAU NATIONAL

La formule de base du contrôle de performances ovin, appelée formule « reproduction », correspond à la tenue de l'inventaire et du carnet d'agnelage ainsi qu'à la notation des luttés. En France, ce sont près de 300 000 brebis par an (depuis 35 ans) pour lesquelles ces données sont enregistrées. Leur gestion est effectuée dans le SNIG (Système National de l'Information Génétique) ovin alliant « Oval » en vue de leur utilisation à des fins techniques dans les élevages et de leur intégration dans l'évaluation génétique officielle ; elle permet aussi de réaliser des études zootechniques et génétiques sur les caractères enregistrés. L'analyse des données du contrôle de performances et des valeurs génétiques qui en sont issues a notamment contribué à mettre en évidence la présence de gènes ayant un effet majeur sur la prolificité dans des races ovines françaises.

À l'heure actuelle, l'effectif important d'animaux porteurs de ces gènes et l'engagement de plusieurs organismes de sélection pour contrôler leur diffusion rendent nécessaires la gestion des nouvelles informations génotypiques dans le SNIG. Les enregistrements et la gestion (contrôle des cohérences) des génotypes permettront en effet de répondre à deux enjeux majeurs : (i) la connaissance du génotype des reproducteurs pour organiser leur utilisation, raisonner les types d'accouplements ainsi que contrôler l'évolution des fréquences alléliques. Il faut noter que cette connaissance est

indispensable même dans les cas où il convient d'éradiquer une mutation; (ii) une évaluation des reproducteurs prenant en compte la présence des gènes à effet majeur et combinant les informations polygéniques et monogéniques. Par ailleurs ces enregistrements permettront d'affiner les études sur l'effet des mutations sur les performances et la carrière des femelles.

Ainsi, l'analyse du système d'information permettant la gestion des données concernant les gènes d'ovulation présents dans les races françaises a été menée courant 2010. Il a été décidé de réaliser une adaptation du système utilisé aujourd'hui pour la gestion du gène PrP, qui contrôle la résistance génétique à la tremblante classique. Les génotypages seront transmis par les laboratoires au centre de traitement de l'information génétique hébergé par l'INRA. Leur cohérence sera validée et ils seront intégrés au SNIG Ovall pour être disponibles pour l'ensemble des acteurs (gestionnaires de schémas, INRA, Institut de l'Elevage,) à des fins de gestion ou d'estimation des valeurs génétiques. La remontée effective des informations et leur mise à disposition dans Ovall sera opérationnelle avant la fin 2011. Si ce système est bien adapté pour des génotypes de mutations causales (Booroola, BMP15) il devient plus complexe dans le cas de marqueurs qui peuvent présenter des déséquilibres de liaison avec la mutation causale très variable selon les populations comme c'est le cas de DLX3. Le modèle d'indexation doit être revu très prochainement pour tenir compte de l'ensemble de l'information.

CONCLUSION

La prolificité est l'un des caractères les plus importants à sélectionner pour améliorer la rentabilité économique de l'élevage ovin dans la plupart des situations. La présence de gènes à effet majeur permet d'obtenir des prolificités moyennes voisines de 2. C'est une chance pour les éleveurs qui décident d'en bénéficier par une gestion rigoureuse qui impose en particulier de connaître le génotype des animaux. En effet, aucune mutation connue n'est intéressante à l'état homozygote et on ne peut donc rechercher leur fixation ou même procréer des brebis homozygotes. Dans les populations où la fréquence de la mutation est déjà relativement élevée au moment de sa découverte, la connaissance du génotype nécessite de génotyper les animaux de renouvellement, assurant à terme la connaissance de l'ensemble de la population. Cette stratégie, basée sur un nombre important de génotypages, sera d'autant plus rentable que leur coût unitaire diminuera. Alors que dans les populations où la fréquence est très faible, une simple gestion stricte des accouplements permet de procréer les animaux de génotypes désirés ; seuls les mâles des structures collectives devant être génotypés. Les deux stratégies sont actuellement mises en œuvre respectivement dans la race Mérinos d'Arles et dans la population Lacauine viande d'Ovi-Test. Mais d'autres races seront bientôt concernées.

Plusieurs populations d'ovins en France sont porteuses de tels gènes ; pour d'autres leur présence est en cours de vérification ; pour d'autres encore cette présence est largement suspectée. Une recherche systématique de tels gènes portant sur l'ensemble des races françaises augmenterait encore certainement cet effectif.

Remerciements

La gestion des gènes d'ovulation (enregistrement au sein des SNIG et stratégie d'utilisation dans les schémas de sélection) a bénéficié du concours financier du CASDAR dans le cadre du programme GENOVICAP (Stratégies d'utilisation et de gestion de l'information génomique pour la sélection des ovins et caprins). Les auteurs remercient aussi particulièrement Y. Le Maire (OSON) et L. Rives (OS Romane) pour leurs contributions.

- Astruc B.**, 2010. Rapport de fin d'étude ENSAT
- Bessière M.**, 2006. Rapport de fin d'étude, ESA Purpan
- Bodin L., Di Pasquale E., Fabre S., Bontoux M., Monget P., Persani L., and Mulsant P.** 2007. *Endocrinology*. 148(1):393-400.
- Bodin L., SanCristobal M., Lecerf F., Mulsant P., Bibe B., Lajous D., Belloc J.P., Eychenne F., Amigues Y., and Elsen J.M.** 2002. *Genetics Selection Evolution*. 34(4):447-464.
- Davis G.H.** 2005. *Genetics Selection Evolution*. 37:S11-S23.
- Davis G.H., Bruce G.D., and Dodds K.G.** 2001a. *Proc. Assoc. Adv. Anim. Breed. Genet.* 14:175-178.
- Davis G.H., Dodds K.G., Wheeler R., and Jay N.P.** 2001b. *Biology of Reproduction*. 64(1):216-221.
- Davis G.H., McEwan J.C., Fennessy P.F., Dodds K.G., and Farquhar P.A.** 1991. *Biology of Reproduction*. 44(4):620-624.
- Davis M.A., Ott T.L., Mirando M.A., Moser M.T., and Bazer F.W.** 1992. *Theriogenology*. 38(5):867-875.
- Drouilhet L., Lecerf F., Bodin L., Fabre S., and Mulsant P.** 2009. *Animal Genetics*. 40(6):804-812.
- Galloway S.M., McNatty K.P., Cambridge L.M., Laitinen M.P.E., Juengel J.L., Jokiranta T.S., McLaren R.J., Luiro K., Dodds K.G., Montgomery G.W., Beattie A.E., Davis G.H., and Ritvos O.** 2000. *Nature Genetics*. 25(3):279-283.
- Hanrahan J.P.** 1991. . in Major genes for reproduction in sheep : Les Colloques de l'INRA. Vol.57, 93-102.
- Hanrahan J.P., Gregan S.M., Mulsant P., Mullen M., Davis G.H., Powell R., and Galloway S.M.** 2004. *Biology of Reproduction*. 70(4):900-909.
- Hanrahan J.P. and Owen J.B.** 1985. *Animal Production*. 40(Jun):529-529.
- Malher X. and Le Chere A.K.** 1998. *Reproduction Nutrition Development*. 38(4):473-484.
- Martinez-Royo A., Jurado J.J., Smulders J.P., Marti J.I., Alabart J.L., Roche A., Fantova E., Bodin L., Mulsant P., Serrano M., Folch J., and Calvo J.H.** 2008. *Animal Genetics*.
- Martyniuk E. and Radomska M.J.** 1991. in Major genes for reproduction in sheep : Les Colloques de l'INRA. Vol.57.
- Mulsant P., Lecerf F., Fabre S., Schibler L., Monget P., Lanneluc I., Pisselet C., Riquet J., Monniaux D., Callebaut I., Criblu E., Thimonier J., Teyssier J., Bodin L., Cognie Y., Chitour N., and Elsen J.M.** 2001. *PNAS* 98(9):5104-5109
- Nicol L., Bishop S.C., Pong-Wong R., Bendixen C., Holm L.E., Rhind S.M., and McNeilly A.S.** 2009. *Reproduction*. 138(6):921-933.
- Palhière I., Loywyck V., San Cristobal M., Laloé D., Amigues Y., Bed'Hom B., Bibé B., Bijma P., Bodin L., Boudarène D., Chevalet C., Leroux S., Moazami-Goudarzi K., Mulsant P., Pitel F., Servin B., Verrier E., and Vignoles F.** 2008. *Les Actes du BRG*. 7:335-350.
- Piper L.R. and Bindon B.M.** 1982. *Proceedings of the World Congress On Sheep And Beef Cattle Breeding*, Palmerston North, NZ:395-400.
- Silva B.D.M., Castro E.A., Souza C.J.H., Paiva S.R., Sartori R., Franco M.M., Azevedo H.C., Silva T., Vieira A.M.C., Neves J.P., and Melo E.O.** 2011. *Animal Genetics*. 42(1):89-92.
- Souza C.J.H., MacDougall C., Campbell B.K., McNeilly A.S., and Baird D.T.** 2001. *Journal of Endocrinology*. 169(2):R1-R6.
- Teyssier J., Elsen J.M., Bodin L., Bosc P., Lefevre C., and Thimonier J.** 1997. 4èmes Rencontres Recherches Ruminants, Paris, France, 4 et 5 décembre 1997.:223-226.
- Teyssier J., Elsen J. M., Bodin L., Bosc P., Lefevre C., Thimonier J.** 1998. 6th WCGALP, Vol24
- Wilson T., Wu X.Y., Juengel J.L., Ross I.K., Lumsden J.M., Lord E.A., Dodds K.G., Walling G.A., McEwan J.C., O'Connell A.R., McNatty K.P., and Montgomery G.W.** 2001. *Biology of Reproduction*. 64(4):1225-1235.