

COMPRENDRE POUR CONTRÔLER LES FACTEURS GÉNÉTIQUES ET NON GÉNÉTIQUES DE LA TRANSMISSION DES CARACTÈRES MATERNELS

David I., Canario L., Demars J., Combes S.

INRA, GenPhySE, centre Toulouse Occitanie, 31326 Castanet-Tolosan

Correspondant : Sylvie.Combes@inra.fr

Résumé – Dans la filière cunicole, la sélection des futurs reproducteurs est réalisée à partir de l'estimation des valeurs génétiques des animaux qui repose sur la transmission selon des lois mendéliennes de l'information génétique portée par l'ADN. Toutefois il existe d'autres voies de transmission des caractères d'une génération à l'autre tels que les phénomènes épigénétiques, l'héritage comportemental ou le microbiote. Dans un premier temps, les mécanismes d'action de ces facteurs génétiques et non génétiques seront explicités. Dans un second temps la possibilité de prendre en compte ces facteurs dans les modèles de sélection est discutée. Enfin, des hypothèses et propositions de leviers d'action pour optimiser la transmission des caractères maternels en élevage sont présentées.

Abstract – Understanding to control genetic and non-genetic factors in the transmission of maternal traits. In rabbit breeding for meat production, the selection of future does for reproduction is based on the estimation of the genetic values of animals, which is based on the transmission of genetic information carried by DNA according to Mendelian laws. However, there are other pathways for transmission of traits from one generation to the next, such as epigenetic phenomena, behavioural heritage or microbiota. First, the mechanisms of action of these genetic and non genetic factors will be explained. In a second stage, consideration of these factors in the selection models is discussed. Finally, hypotheses and proposals of levers to optimize the transmission of maternal traits in breeding context are presented.

Introduction

Sélectionner des futurs reproducteurs pour un caractère donné consiste à choisir pour la reproduction les animaux qui donneront les descendants les plus «performants» sur ce caractère. L'amélioration du caractère au cours des générations est alors possible si ce dernier est héritable, c'est-à-dire si les caractéristiques individuelles des parents pour ce caractère sont, au moins en partie, transmises aux descendants. A l'heure actuelle, dans la filière cunicole comme dans les autres filières de production, la sélection des futurs reproducteurs est réalisée à partir de l'estimation des valeurs génétiques (éventuellement génomiques) des animaux. La théorie derrière cette méthode suppose que la différence de potentiel entre les animaux est due à des différences entre leur séquence d'ADN héritée selon les lois mendéliennes (Goddard and Whitelaw, 2014). Considérer que cette transmission d'information à travers les générations ne se fait que par le passage d'une partie de l'ADN du parent aux descendants est une vision réductrice de l'héritabilité (Danchin et al., 2011). En effet, d'autres types de caractéristiques, transmises à travers les générations, ont été mises en évidence : l'hérédité non-mendélienne telle que la transmission des marques épigénétiques et l'hérédité non-génétique telle que l'héritabilité comportementale ou encore

la transmission transgénérationnelle du microbiote (Combes et al., 2013; English et al., 2015; Rossiter, 1994; Sonnenburg et al., 2016).

La question qui se pose est donc la suivante : aurait-on avantage à tenir compte de ces différentes formes d'héritabilités dans la filière cunicole lors de la sélection des futurs reproducteurs ? Dans cet article nous nous attacherons à répondre à cette question en nous intéressant plus particulièrement aux caractères influencés par des effets maternels. Ces derniers sont principalement des caractères mesurés sur le jeune tels que le poids à la naissance, la survie ou la croissance avant sevrage, période où l'influence des effets maternels est généralement la plus forte (Cundiff, 1972).

1. Les facteurs agissant sur les caractères influencés par des effets maternels : la théorie

Un caractère est dit influencé par des effets maternels lorsqu'un ou des phénotypes maternels contribuent à l'environnement de l'animal étudié et qu'ils ont une influence sur le phénotype de ce dernier (Wolf and Wade, 2009). Par exemple, la croissance du jeune avant sevrage est à la fois influencée par les caractéristiques propres du jeune : sa capacité d'ingestion et son efficacité alimentaire et par les caractéristiques de sa mère nourricière : sa production laitière qui conditionne

la quantité de lait qui sera mise à la disposition du jeune. Ainsi les effets génétiques et non génétiques du jeune et ceux de sa mère vont influencer la croissance du jeune avant sevrage ce qui complique fortement les estimations des paramètres génétiques pour ce type de caractère (Lee, 2002).

11. Les facteurs génétiques

Dans le cas des caractères influencés par des effets maternels, 2 types d'effets génétiques jouent sur le phénotype mesuré sur le jeune : les effets génétiques directs et les effets génétiques maternels.

111. Les effets génétiques directs et maternels

Les **effets génétiques directs** correspondent à l'expression des gènes portés par l'individu sur lequel le phénotype est mesuré et qui modifient les caractéristiques de cet individu pour le phénotype en question. Les **effets génétiques maternels** correspondent, quant à eux, à l'expression des gènes portés par la mère (génétique, porteuse ou nourricière) de cet individu. Ils ont une influence sur les caractéristiques maternelles qui vont elles-mêmes jouer sur le phénotype mesuré sur le jeune en modifiant son environnement. Ces gènes sont codés par l'ADN qui est transmis de génération en génération lors de la production des gamètes et de la fécondation. Ainsi un individu reçoit pour moitié l'ADN transmis par son père et pour moitié celui transmis par sa mère. Toutefois l'ADN des organelles (mitochondries) présent dans l'ovocyte est transmis en intégralité par la mère (Gyllensten et al., 1985).

Pour estimer le potentiel génétique d'un individu, on quantifie la valeur génétique additive de ce dernier (c'est à dire la somme des effets additifs de chaque gène) en regardant la ressemblance des phénotypes des individus apparentés. Puisqu'un parent transmet la moitié de son ADN à son descendant, il transmet en espérance la moitié de sa valeur génétique additive à son descendant. Lorsque l'on s'intéresse aux caractères influencés par des effets maternels, on utilise la ressemblance entre phénotypes de différents types d'apparentés pour estimer les effets génétiques directs d'une part et maternels d'autre part. En utilisant le modèle d'analyse statistique *ad-hoc* des phénotypes des individus, il est alors possible i) d'estimer les variances génétiques additives directes et maternelles du caractère qui serviront à l'estimation de son héritabilité et ii) de prédire les valeurs génétiques additives directes et maternelles des individus. Il a été rapporté une héritabilité du poids au sevrage des lapins de 0.26 pour les effets directs et 0.09 pour les effets maternels (David et al., 2015).

Notons néanmoins que le descendant est génétiquement identique à sa mère en ce qui concerne les mitochondries présentes dans l'ovocyte. Si les gènes des organelles influencent le caractère d'intérêt, il y aura une plus forte ressemblance phénotypique entre le descendant et sa mère qu'entre le descendant et son père ce qui est à tort interprété comme des effets génétiques maternels (Wolf and Wade, 2009). Cette héritabilité particulière des organelles n'est pas la seule source de biais dans l'estimation des effets génétiques maternels. En effet, avec l'avènement des données génomiques, marqueurs génétiques type SNP (single-nucleotide polymorphism) et séquençage, il est maintenant possible d'étudier directement les effets d'une différence de code de l'ADN sur le phénotype. De telles études associant les marqueurs génétiques au phénotype (GWAS pour Genome-Wide Association Study) ont montré que les effets additifs des marqueurs pouvaient n'expliquer qu'une faible part de la variance génétique additive estimée à partir de l'étude de la ressemblance entre apparentés ; c'est-à-dire une faible part de l'héritabilité estimée par les modèles de génétique quantitative (moins de 10% pour certaines maladies) (Eichler et al., 2010). De nombreuses causes peuvent expliquer cette « héritabilité manquante » : i) les marqueurs du génome ne sont pas exhaustifs, ii) les effets des gènes ne sont pas uniquement additifs, il peut y avoir des interactions entre ces derniers qui ne sont pas prises en compte dans les GWAS, iii) il existe d'autres sources de ressemblance entre apparentés que leur séquence d'ADN. C'est ce dernier point que nous allons aborder en nous intéressant à l'héritabilité de l'épigénome, du comportement et du microbiote.

112. L'héritabilité non-mendélienne : l'information épigénétique

Outre l'importance des effets génétiques dans la variabilité des caractères de production, l'environnement et les interactions entre ces facteurs (génétique et environnement) contribuent également à l'expression des caractères. **L'information épigénétique** - mécanismes héréditaires régulant l'expression des gènes sans modification de la séquence d'ADN - peut également être transmise à travers les générations et avoir une influence sur le phénotype de la descendance (Jablonka and Gaz, 2009). Ces phénomènes épigénétiques sont sensibles aux variations de milieu et dépendent des expériences vécues par les animaux au cours de leur vie. Ainsi, un phénotype résulte également de l'interaction entre le génome. Contrairement au génome fixé au moment de la fécondation, l'épigénome est dynamique car il est modulé par des facteurs environnementaux au cours de la vie de l'individu.

Les connaissances actuelles portant sur les mécanismes épigénétiques potentiellement impliqués de manière significative dans la variabilité des caractères concernent (i) le phénomène d’empreinte génomique parentale et (ii) les interactions avec l’environnement.

(i) Le génome d’un individu est hérité à 50% de sa mère et 50% de son père. La très grande majorité des gènes d’un organisme présente un mode d’expression dit bi-allélique car les copies maternelle et paternelle sont exprimées. En revanche, quelques gènes appelés « **gènes soumis à empreinte génomique parentale** » échappent à cette règle et présentent une expression mono-allélique. Ces gènes ont la faculté de n’exprimer qu’un seul de leurs deux allèles parentaux (allèle paternel ou maternel) selon l’apposition précise de marques épigénétiques. A ce titre, ces gènes particuliers se caractérisent par un mode de transmission atypique connu sous le nom d’**héritabilité génétique non-mendélienne**. Des mutations dans certains de ces gènes sont d’ailleurs responsables de phénotypes agronomiques d’intérêt comme le locus *DLK1* associée à une hypermuscularité chez le mouton (Cockett et al., 1996) ou le gène *IGF2* chez le porc favorisant de forte croissance (Van Laere et al., 2003). Dans le cas des caractères influencés par des effets maternels qui sont mesurés et estimés à partir des performances des descendants comme le poids de naissance ou la croissance avant sevrage, les gènes soumis à empreinte génomique parentale représentent une cible d’intérêt. En effet, ces gènes sont connus pour jouer un rôle majeur dans le développement et la croissance fœtale et post-natale. Par exemple, une étude récente menée chez l’homme a montré que la transmission d’un allèle paternel dans le gène *DLK1* était associée à une réduction significative du poids de naissance (Moore et al., 2015).

(ii) Il est aujourd’hui admis que divers facteurs environnementaux (régime alimentaire, exposition à des radiations ou agents chimiques) peuvent modifier de façon réversible les marques épigénétiques d’un individu (Alegría-Torres et al., 2011). A titre d’exemple, dans le modèle murin Avy (Agouti viable yellow), l’alimentation de la mère au cours de la gestation et après la parturition a un impact direct sur la couleur du pelage des descendants. Ces variations de phénotypes sont dues à des changements de marques épigénétiques (méthylation de l’ADN) au locus Avy (Jirtle, 2014). La question sous-jacente à ces observations est la potentielle transmission de ces effets épigénétiques à travers les générations *via* une hérédité non-mendélienne. Alors que cette **transmission épigénétique transgénérationnelle** est bien connue chez les plantes (Weigel and Colot, 2012), peu

d’exemples sont recensés chez les animaux. Le plus étudié concerne l’impact de l’exposition *in utero* à un agent chimique (vinclozoline) chez le rat où une diminution de la fertilité mâle a été observée jusqu’à quatre générations post-stress (Anway et al., 2005). Des modifications de l’épigénome spermatique (cellules germinales mâles) ont été mises en évidence (Guerrero-Bosagna et al., 2010). Cet exemple illustre le fait que l’information épigénétique, sous l’effet d’un facteur d’environnement, retentit sur le phénotype de l’adulte et peut s’hériter sur plusieurs générations successives.

Les phénomènes épigénétiques caractérisés par une hérédité non-mendélienne représentent un nouvel aspect des relations entre génotype, environnement et phénotype. Une meilleure compréhension de l’influence de ces modifications sur l’expression des gènes selon des variations de milieu semble donc un enjeu fort pour l’agriculture actuelle. Ainsi, prendre en compte les effets génétiques et épigénétiques dans les schémas de sélection permettrait certainement d’améliorer leur efficacité et de mieux comprendre la variabilité des caractères complexes (Petronis, 2010).

12. Les facteurs non génétiques héréditaires

12.1. Héritage comportemental

L’héritage comportemental consiste en la transmission sur plusieurs générations de caractères comportementaux observés sur les jeunes qui découlent du comportement de la mère qui les élève (Rossiter, 1996). Ces effets parentaux, initialement perçus comme une source de variation environnementale, sont désormais reconnus comme une source d’héritabilité importante qui contribue à la ressemblance entre parents et progéniture (Danchin et al., 2011; Kirkpatrick and Lande, 1989; Mousseau and Fox, 1998). Par exemple, la mère peut inculquer à ses filles son comportement maternel, et ces dernières s’en inspireront une fois adulte pour élever leur propre progéniture. Le concept d’héritage comportemental est communément utilisé dans le cadre de la biologie évolutive pour comprendre les conséquences d’effets parentaux sur les phénotypes et leur évolution. On parle parfois d’un conditionnement culturel exercé par les parents sur leur descendance, ou plus généralement d’effets parentaux à médiation sociale. Cet héritage non-génétique a des répercussions démontrées sur l’évolution des caractères chez les animaux. Ces effets permettent la transmission de variations phénotypiques sur plusieurs générations. Par exemple chez la souris, une réduction de l’anxiété sur au moins deux générations est observée lorsque les mères élèvent

leurs petits en collectivité (trois portées par cage) (Curley et al., 2009).

Il existe des interactions entre effets parentaux génétiques et non génétiques qui régulent les processus de développement. Les travaux de Meaney et ses collaborateurs (Liu et al., 1997) ont permis de montrer que des différences dans la fréquence de léchage-toilettage de la progéniture entre femelles, avaient des conséquences sur le développement du système de régulation du stress. Les issues de souris peu maternelles présentent une moindre capacité d'adaptation au stress et de moindres capacités cognitives. Ces effets sont inversés par le processus d'adoption, lorsque la progéniture de souris maternelles est confiée à des souris peu maternelles, et *vice versa*, ce qui démontre l'existence d'un effet environnemental médié par les soins maternels (Francis et al., 1999). Des souris mères mutantes, génétiquement perturbées dans leurs soins maternels, sont capables de transmettre leur comportement dégradé à des filles de type sauvage, avec des répercussions démontrées sur au moins 2 générations (Curley et al., 2008). Les mécanismes impliqués dans ces effets parentaux non-génétiques sont mal connus, ce qui limite notre capacité à les détecter et donc les étudier (Champagne, 2008). Notamment l'héritage non génétique lié à l'expérience implique des variations dans la méthylation de l'ADN. Les marques épigénétiques chez le parent porteur modifient leur comportement de telle façon que les mêmes marques épigénétiques apparaissent dans la descendance. Le changement comportemental recrée ainsi *de novo* les marques épigénétiques à chaque génération.

Un exemple remarquable d'interactions entre différents mécanismes d'héritage est celui des soins maternels transmis des mères aux jeunes souris (Champagne, 2008). Les processus impliqués incluent les interactions entre gènes, l'épigénétique et le comportement. Un faible niveau de soins maternels induit la méthylation de l'ADN de gènes qui codent pour des récepteurs aux œstrogènes exprimés dans le cerveau. Le patron de méthylation est maintenu au cours de la vie, et réduit l'expression des gènes concernés à l'état adulte, ce qui réduit la sensibilité des jeunes souris aux œstrogènes et réduit le niveau de soins qu'elles procurent juste après la mise-bas.

Peu de chose sont connues chez le lapin. Néanmoins, nous nous sommes intéressés à la transmission intergénérationnelle de divers comportements des femelles adultes, dont les soins maternels (Burri et al., 2014 ; Gervais et al., 2015 : rapport de stage). L'étude de lapines et de femelles de leur descendance devenues mères à la génération suivante a permis de montrer qu'il existe une transmission mère-jeune de la motivation à allaiter,

mesurée par l'immédiateté de l'entrée dans le nid après l'ouverture matinale de la porte. La probabilité qu'une fille devenue adulte réalise ce comportement était supérieure si sa propre mère le réalisait aussi. Ce caractère est corrélé favorablement à la croissance de la progéniture, donc un bon indicateur de la capacité maternelle des lapines. Dans ce dispositif, imbriqué dans le schéma de sélection de la lignée, il n'était pas possible de dissocier les parts de transmission génétique et non-génétique des comportements.

122. Le microbiote : un potentiel génétique bactérien de milliers de gènes

A l'instar de tous les mammifères, le tractus digestif des lapereaux héberge une large population de microorganismes. Dans le caecum, la communauté bactérienne est estimée à 10^{12} bactéries / gramme (Combes et al., 2011). Le séquençage massif de l'ADN du microbiote bactérien de 30 lapines a permis le référencement de près de 6,2 millions de gènes bactériens (Achard et al., 2015). Si l'on estime que chaque lapin hébergerait de quelques centaines à un millier d'espèces bactériennes, le nombre de gènes bactériens potentiellement hébergé par chaque lapin serait de plusieurs milliers de gènes bactériens et constitue ainsi un «deuxième génome».

Le microbiote joue un rôle fondamental sur la physiologie et la nutrition de l'hôte et affecte notamment les fonctions immunitaires et métaboliques (Combes et al., 2013; Sommer and Backhed, 2013). Des expériences de transfert de microbiote d'individus de la même espèce ou d'individus d'espèces différentes montrent que les caractéristiques phénotypiques portées par le microbiote sont transmissibles. Ainsi le transfert du microbiote de souris obèses à des souris axéniques (dépourvu de microbiote) induit une prise de poids supérieure à celle induite par le transfert d'un microbiote de souris minces (Turnbaugh et al., 2006). De même, les souris axéniques colonisées peu après la naissance par le microbiote intestinal de porc Rongchang ou Yorkshire, développent les mêmes phénotypes au niveau du muscle squelettique (type de fibre et métabolisme lipidique musculaire) que le porc donneur de microbiote (Yan et al., 2016).

La transmission inter-générationnelle de tout ou partie de ce potentiel génétique bactérien (e.g. le microbiote) est le fait d'un contact du nouveau-né avec sa mère et son environnement immédiat. En effet, *in utero*, le tube digestif du lapereau comme des autres mammifères est proche de la stérilité. La colonisation débute dès la naissance, au contact de la filière génitale, lors de la tétée et au contact de l'environnement du nid. Chez le lapin,

un comportement d'excrétion de pelote fécale par la mère dans le nid et de coprophagie par les lapereaux est observé (Combes et al., 2014). Ce comportement coprophage participe à la maturation du microbiote caecal des lapereaux et conditionne leur santé. L'influence de l'origine génétique intervient peu dans la colonisation du microbiote du jeune lapereau, puisque la structure de la communauté microbienne de lapereaux adoptés est plus proche de celle de leur mère adoptive que de celle de leur mère biologique (Abecia et al., 2007). De même, chez des porcelets séparés de leur mère à la naissance et allaités artificiellement, les individus élevés dans le même parc ont plus de similitudes entre eux qu'avec leurs frères biologiques élevés dans des parcs différents (Thompson and Holmes, 2009). A l'inverse, les microbiotes de vrais jumeaux (monozygotes) sont plus proches entre eux que ne le sont les microbiotes de faux jumeaux (dizygotes) (Steward et al., 2005). Toutefois, l'analyse en coségrégation des espèces bactériennes majoritaires et des marqueurs génétiques de type SNP ont permis d'identifier chez la souris des zones du génome qui affectent de manière notable la composition du microbiote (Benson et al., 2010). Plus récemment, chez l'homme l'héritabilité des espèces bactériennes composant le microbiote fécal a été estimée et est comprise entre 0 and 0,42 (Beaumont et al., 2016). L'ensemble de ces dernières observations tend à démontrer que si le transfert du microbiote d'une génération à l'autre se fait par contact entre la mère nourricière et le jeune qu'elle élève, la génétique de l'hôte jouerait également un rôle dans la construction de ce microbiote. Il existe sans doute un dialogue entre l'hôte et les espèces qui le colonisent qui contribue à la configuration finale du microbiote. Toutefois, la nature de ce dialogue reste à élucider. Compte tenu de la capacité du microbiote à moduler le phénotype de l'hôte, les stratégies d'amélioration des caractères devraient prendre en compte, en plus du choix des individus sur leur valeur génétique additive, la composition du microbiote de l'ascendant ou de la mère adoptive et chercher à maîtriser les modalités de transmission de ce microbiote au descendant.

2. Hypothèse d'estimation de la transmission non mendélienne des caractères maternels

Actuellement, dans la majorité des filières de production animale, les animaux sont sélectionnés en fonction de leur valeur génétique additive afin d'obtenir une amélioration durable des caractères dans la population. Les méthodes mises en œuvre pour cette sélection reposent sur la ressemblance génétique entre apparentés. La matrice de parenté utilisée dans la majorité des systèmes d'évaluation génétique ne modélise que la transmission mendélienne des caractères (i.e. en moyenne le jeune exprime la moitié du potentiel génétique de sa

mère plus la moitié de celui de son père). Néanmoins, comme nous venons de le voir, les autres formes d'héritage (épigénétique, comportemental, microbiote) créent également une ressemblance entre la mère (génétique ou allaitante) et le jeune qui se superpose aux effets génétiques maternels et nuit à leur estimation. Pour isoler les effets génétiques mendéliens des autres formes d'héritage et obtenir une mesure individuelle du potentiel non génétique (e.g. non mendélien) de chaque animal, différentes méthodes ont été proposées. Il est théoriquement possible de modifier la matrice de parenté pour prendre en compte les phénomènes de transmission génétique non mendéliens tels que la transmission des organelles et le phénomène d'empreinte génomique parentale. De la même manière, il est possible d'estimer les effets épigénétiques ou comportementaux en les ajoutant au modèle génétique et en les associant respectivement à une matrice de ressemblance épigénétique (Tal et al., 2010) ou à une matrice de ressemblance comportementale (Danchin et al., 2013). A l'heure actuelle aucune méthode de ce type n'a été, à notre connaissance, proposée pour prendre en compte la transmission transgénérationnelle du microbiote. Il est envisageable de construire une matrice de ressemblance du microbiote pour tenir compte de cet effet de la même manière que les autres. Toutefois la transmission du microbiote (e.g. par contact maternel) est intimement liée au comportement maternel. L'estimation séparée de l'héritage microbien et de l'héritage comportemental nécessite donc de plus amples recherches.

Plutôt que l'estimation, l'héritage comportemental et microbien d'un animal pourraient être mesurés directement. Ainsi, le comportement maternel de la lapine peut être mesuré par l'infanticide ou la motivation à allaiter les lapereaux, ou indirectement par la qualité du nid (dépôt de poils) (Canario communication personnelle). Le microbiote digestif est quant à lui constitué de deux valences : son potentiel de transmission et sa qualité (composition, fonctionnement et résilience). Le potentiel de transmission pourrait peut-être être estimé par comptage du nombre de pelotes fécales déposées dans le nid puisqu'il a été montré que ce trait est variable suivant les individus et impliqué dans la transmission du microbiote de la mère allaitante à sa descendance. Estimer la qualité du microbiote suppose une analyse de la composition microbienne des pelotes fécales. Toutefois, si la composition moyenne des fèces de lapine est connue, le profil bactérien optimal à transmettre reste à définir.

Néanmoins, contrairement aux méthodes consistant à estimer le potentiel des animaux, mesurer directement les capacités comportementales d'un

animal ne peut se faire que sur l'animal adulte ce qui retarde d'autant la sélection et implique des coûts supplémentaires (temps, argent). Concernant le microbiote ces mesures pourraient être réalisées dès 50 jours d'âge, date à laquelle l'écosystème atteint un équilibre stable (Combes et al., 2011). Enfin, en supposant que le potentiel global de chaque animal, (i.e. la combinaison des potentiels génétique, épigénétique, comportemental et du microbiote) soit connu (estimé ou mesuré), comment tenir compte de ces différentes formes d'héritabilité dans le choix des futurs reproducteurs et quel en serait l'avantage ?

L'avantage d'une sélection génétique n'est plus à démontrer ; son bénéfice est durable dans le temps.

Les phénomènes épigénétiques, le comportement et le microbiote, bien qu'ayant une transmission transgénérationnelle, ne sont quant à eux pas durables car sujets à modification par l'environnement. Leur utilisation dans le choix des futurs reproducteurs n'entraîne donc pas des modifications pérennes ni une large diffusion du bénéfice dans la population. Néanmoins, en sélectionnant les futurs reproducteurs sur ces facteurs, on peut s'attendre à une plus forte amélioration du phénotype d'intérêt par addition d'effets sur quelques générations. La démarche ne sera pas la même pour les mâles et les femelles. Il y aurait intérêt à sélectionner les meilleures femelles sur leur potentiel « de comportement maternel » et/ou sur la composition de leur microbiote. En revanche, pour le choix des futurs mâles reproducteurs, il n'existe pas de manière concrète d'utiliser l'héritage non génétique, (comportement ou microbiote) puisque ces derniers ne se transmettent pas par la voie mâle. Néanmoins, il peut être judicieux de privilégier les gènes exprimés à partir des allèles maternels dans les lignées maternelles et exprimés à partir des allèles paternels dans les lignées paternelles (Goddard and Whitelaw, 2014).

Cependant, l'application des méthodes précitées pour mieux dissocier les différentes sources de ressemblance entre la mère et le jeune et ainsi estimer leurs différents potentiels (épigénétique, comportemental, du microbiote) suppose généralement de casser le lien génétique entre la mère allaitante et le jeune. Cela veut dire avoir recours à de nombreuses adoptions croisées identifiées, ce qui n'est pas toujours réalisable en pratique.

Néanmoins, puisque l'environnement influence ces phénomènes, il serait peut-être judicieux de modifier les conditions environnementales des futurs reproducteurs afin d'améliorer leurs potentiels pour ces différentes formes d'héritage (Goddard and Whitelaw, 2014).

3. Des conditions environnementales pour potentialiser les bénéfices de la transmission non mendélienne des caractères maternels

En élevage de sélection, de démultiplication ou bien dans le noyau de grand-parentaux des élevages qui pratiquent l'autorenouveau, comment prendre en compte les paramètres environnementaux qui vont conditionner l'épigénome, l'héritage comportemental, et le microbiote transmis des femelles grands-parentales aux femelles parentales futures reproductrices ? En faisant le postulat que le choix de la souche génétique soit acquis, nous présentons ici des hypothèses quant aux leviers d'action susceptibles de favoriser les caractères transmis par ces différentes formes d'héritage.

Il existe des périodes critiques au cours de la vie des individus pendant lesquelles les caractères transmis par des sources d'héritabilités non mendéliennes sont fortement impactées par l'environnement et les pratiques d'élevage. Il s'agit notamment de la période fœtale, de la naissance et de la puberté. En élevage, les futures reproductrices sont sélectionnées et identifiées au sevrage sur des critères de poids et d'état sanitaire (Theau-Clement et al., 2015). Toutefois, les caractères transmis par la jeune femelle se construisent au cours de sa vie fœtale et de l'allaitement.

Pendant la vie fœtale, une succession de modifications épigénétiques ont lieu dont certaines persisteront à la naissance (Vaiserman et al., 2017). Ainsi, les facteurs environnementaux qui vont conditionner l'état nutritionnel et l'état psychique des femelles pendant la gestation affecteraient l'épigénome des cellules somatiques et germinales du fœtus et modèleraient les caractères, notamment maternels, des descendants sur plusieurs générations. En élevage conventionnel, avec un rythme à 42 jours, sur l'ensemble de la carrière reproductive, les lapines sont simultanément gestantes et allaitantes pendant 55% du temps (Fortun-Lamothe, 2006). La superposition de la lactation, où les demandes énergétiques sont fortes, et de la gestation impacte la croissance fœtale (Fortun-lamothe et al., 1999) mais également le développement des cellules germinales des lapereaux à naître (Fortun-lamothe L., 2000). De même pendant la gestation, le stress subi par les mères est également susceptible d'altérer l'épigénome fœtal. La proximité des femelles et des lapereaux avant le sevrage et le changement de cage dans les systèmes « duo » sont des facteurs de stress de la femelle en fin de gestation.

→ Ainsi le choix du rythme de reproduction, l'état corporel associé à la conduite alimentaire et les stress potentiels des femelles de la génération précédente conditionneront la transmission des caractères maternels des femelles futures reproductrices.

A la naissance, une variabilité du comportement maternel des lapines est observée en fonction du rang de portée mais également entre individus (Burri, 2014, rapport de stage). Plusieurs caractéristiques liées au comportement maternel (motivation à allaiter, qualité du nid) impactent les performances de production (Gervais, 2015, rapport de stage) et sont à l'origine des décisions de réforme des femelles par l'éleveur. Ces phénotypes comportementaux constituent un héritage comportemental qui est susceptible d'être transmis sur plusieurs générations. Par exemple une fille ayant bénéficiée d'un nid avec un bon confort thermique sera selon l'hypothèse de l'héritage comportemental, plus encline à produire le même type de nid pour ses descendants. Toutefois aucune donnée en ce sens n'est actuellement disponible.

→ Ainsi, il est important de procurer un environnement favorable, qui limite le stress chez les femelles futures reproductrices. De plus, les futures reproductrices génétiquement performantes pourraient être adoptées par des femelles (grands parentales ou non) présentant un comportement maternel favorable (faisant un nid de bonne qualité et prodiguant de bons soins maternels).

De même, à la naissance et dans les premiers jours de vie, la colonisation microbienne du tractus digestif est dépendante des comportements d'excrétion de pelotes fécales par la lapine et de coprophagie par les lapereaux qui présentent tous les deux une forte variabilité (Combes et al., 2014). Maitriser l'implantation et la transmission du microbiote entre la mère nourricière et le descendant *via* le comportement coprophage des lapereaux présente un intérêt particulier dans la préservation de la santé du lapereau mais également de ses descendants (*via* l'héritage microbien et comportemental). Dans ce cadre, la femelle reproductrice pourrait également être sélectionnée sur la « qualité » de son microbiote et sa capacité à le transmettre (voir paragraphe 2). La nutrition est le principal levier de modulation de la composition et du fonctionnement du microbiote. Compte tenu du rôle protecteur des fibres chez le lapin (Gidenne, 2015), une supplémentation des lapines en prébiotiques e.g. oligosaccharides uniquement digestibles par les bactéries du microbiote, pourraient promouvoir la transmission d'un microbiote plus robuste. Ainsi, chez la truie une supplémentation alimentaire peri-partum en fructo-oligosaccharides stimule le développement du système immunitaire du porcelet (Le Bourgot et al., 2014), cet effet est médié potentiellement par le colostrum mais également par le microbiote transmis par la mère.

→ En élevage (centre de sélection ou élevage en cas d'autorenouvellement) il conviendrait d'orienter la composition du microbiote des

mères qui allaitent les femelles parentales vers une composition favorable. L'utilisation du levier nutritionnel et la supplémentation en prébiotiques est particulièrement pertinente.

Enfin, en élevage, la lapine prépubère et jusqu'à sa mise à la reproduction est classiquement hébergée en cage de précheptel ou en unité d'engraissement. L'état nutritionnel de ces femelles encore en croissance peut potentiellement avoir des conséquences sur la mise en place de son microbiote et sur le processus de maturation des gamètes et influencer l'apposition de marques épigénétiques dont certaines ne seront potentiellement pas réversibles. Toutefois aucune donnée n'est actuellement disponible chez le lapin sur ses remodelages épigénétiques.

Afin d'optimiser la transmission génétique et non génétique des caractères maternels d'intérêt, le choix des femelles futures reproductrices devrait prendre en compte les conditions environnementales dans lesquelles elles ont grandi de leur vie fœtale jusqu'à la mise à la reproduction. Ces conditions environnementales dépendent de choix de conduite d'élevage (système de production, rythme de reproduction, plan d'alimentation), de conditions intrinsèques à un élevage (ambiance, prise en compte par l'éleveur des bénéfices à limiter le stress pour le bien-être) mais également de la prédisposition comportementale inhérente à chaque lapine.

Conclusions

La transmission des caractères maternels se fait par l'intermédiaire de facteurs génétiques à transmission mendélienne et non mendélienne (épigénétique) mais également par des phénomènes non génétiques : tel l'héritage comportemental et la transmission du microbiote. A l'inverse de la voie génétique mendélienne, ces autres voies de transmission (épigénétique, héritage comportemental et microbiote) ne sont pas pérennes mais sensibles aux variations de l'environnement. Toutefois, leur prise en compte dans les schémas de sélection soit par estimation soit par mesure permettrait de potentialiser la transmission des caractères. De futurs dispositifs pourraient être imaginés et développés pour quantifier l'importance relative des transmissions génétique et non-génétique des caractères maternels.

En élevage, les femelles destinées à la reproduction sont sélectionnées et identifiées au sevrage sur des critères de poids et d'état sanitaire. Mais cette sélection pourrait également prendre en compte les conditions environnementales des jeunes femelles, de leur développement fœtal jusqu'à leur mise à la reproduction. Il conviendrait par exemple de

prendre en compte le rang de portée, le comportement maternel, l'état de stress, l'état nutritionnel conditionnant l'état corporel, et la capacité à transmettre un microbiote résilient des mères allaitantes les femelles futures reproductrices. Toutefois, la cible recherchée de certains critères comme la qualité du microbiote, l'état de stress et le comportement maternel ne sont pas encore définis et doivent faire l'objet de travaux de recherches.

Remerciements

Les auteurs remercient Laurence Fortun-Lamothe et Hervé Garreau pour leur relecture attentive et éclairante.

Références

- Abecia, L., M. Fondevila, J. Balcells, and N. R. McEwan. 2007. The effect of lactating rabbit does on the development of the caecal microbial community in the pups they nurture. *J. Appl. Microbiol.* 103: 557-564.
- Achard C., V. Dupouy, S. Siviglia, N. Arpaillange, B. Gabinaud, S. Combes, Y. Ramayo-Caldas, C. Denis, M. Ballester, S. Boucher, B. Dile, S. Chatellier, b. Le Normand, A. Chaubet, D. Esquerre, A. Ghozlane, E. Ruppe, A. Bousquet-Melou, J. Estelle, O. Zemb, 2015. Etat des lieux de l'antibiorésistance en élevage cunicole français et application du concept d'exclusion compétitive pour limiter la transmission d'un microbiote maternel antibiorésistant 16. Journées de la Recherche Cunicole. p 197-201. ITAVI - Institut Technique de l'Aviculture, Le Mans.
- Alegria-Torres, J. A., A. Baccarelli, and V. Bollati. 2011. Epigenetics and lifestyle. *Epigenomics* 3: 267-277.
- Anway, M. D., A. S. Cupp, M. Uzumcu, and M. K. Skinner. 2005. Epigenetic Transgenerational Actions of Endocrine Disruptors and Male Fertility. *Science* 308: 1466-1469.
- Beaumont, M. et al. 2016. Heritable components of the human fecal microbiome are associated with visceral fat. *Genome Biology* 17: 189.
- Benson, A. K. et al. 2010. Individuality in gut microbiota composition is a complex polygenic trait shaped by multiple environmental and host genetic factors. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 107: 18933-18938.
- Champagne, F. A. 2008. Epigenetic mechanisms and the transgenerational effects of maternal care. *Front. Neuroendocrinol.* 29: 386-397.
- Cockett, N. E. et al. 1996. Polar Overdominance at the Ovine *callipyge* Locus. *Science* 273: 236-238.
- Combes, S., L. Fortun-Lamothe, L. Cauquil, and T. Gidenne. 2013. Engineering the rabbit digestive ecosystem to improve digestive health and efficacy. *Animal* 7: 1429-1439.
- Combes, S., T. Gidenne, L. Cauquil, O. Bouchez, and L. Fortun-Lamothe. 2014. Coprophagous behavior of rabbit pups affects implantation of cecal microbiota and health status. *J. Anim. Sci.* 92: 652-665.
- Combes, S. et al. 2011. Postnatal development of the rabbit caecal microbiota composition and activity. *FEMS Microbiol. Ecol.* 77: 680-689.
- Cundiff, L. V. 1972. The role of maternal effects in animal breeding: VIII. Comparative aspects of maternal effects. *J. Anim. Sci.* 35: 1335-1337.
- Curley, J. P., F. A. Champagne, P. P. Bateson, and E. B. Keverne. 2008. Transgenerational effects of impaired maternal care on behaviour of offspring and grandoffspring. *Anim. Behav.* 75: 1551-1561.
- Curley, J. P., S. Davidson, P. Bateson, and F. A. Champagne. 2009. Social enrichment during postnatal development induces transgenerational effects on emotional and reproductive behaviour in mice. *Front. Behav. Neurosci.* 3: 1-14.
- Danchin, É. et al. 2011. Beyond DNA: Integrating Inclusive Inheritance into an Extended Theory of Evolution. *Nature Reviews Genetics.* 12: 475-486.
- David, I. et al. 2015. The direct-maternal genetic correlation has little impact on genetic evaluations. *J. Anim. Sci.* 93: 5639-5647.
- Eichler, E. E. et al. 2010. Missing heritability and strategies for finding the underlying causes of complex disease. *Nature reviews. Genetics* 11: 446-450.
- English, S., I. Pen, N. Shea, and T. Uller. 2015. The information value of non-genetic inheritance in plants and animals. *PLoS One* 10: e0116996.
- Fortun-Lamothe, L. 2006. Energy balance and reproductive performance in rabbit does. *Anim. Reprod. Sci.* 93: 1-15.
- Fortun-lamothe, L., A. Prunier, G. Bolet, and F. Lebas. 1999. Physiological mechanisms involved in the effects of concurrent pregnancy and lactation on foetal growth and survival in the rabbit. *Livest Prod Sci* 60: 229-241.
- Fortun-lamothe L., P. S., Collet A., Read K., Mariana J.C. . 2000. Effects of concurrent pregnancy and lactation in rabbit does on the growth of follicles in daughters' ovaries. *World Rabbit Sci.* 8: 33-40.
- Francis, D., J. Diorio, D. Liu, and M. J. Meaney. 1999. Nongenomic Transmission Across Generations of Maternal Behavior and Stress Responses in the Rat. *Science* 286: 1155-1158.
- Gidenne, T. 2015. Dietary fibres in the nutrition of the growing rabbit and recommendations to preserve digestive health: a review. *Animal* 9: 227-242.
- Goddard, M. E., and E. Whitelaw. 2014. The use of epigenetic phenomena for the improvement of sheep and cattle. *Frontiers in genetics* 5: 247.
- Guerrero-Bosagna, C., M. Settles, B. Lucker, and M. K. Skinner. 2010. Epigenetic Transgenerational Actions of Vinclozolin on Promoter Regions of the Sperm Epigenome. *PLoS ONE* 5: e13100.
- Gyllenstein, U., D. Wharton, and A. C. Wilson. 1985. Maternal inheritance of mitochondrial DNA during backcrossing of two species of mice. *J. Hered.* 76: 321-324.
- Jablonka, E., and G. Gaz. 2009. Transgenerational epigenetic inheritance: prevalence, mechanisms, and implications for the study of heredity and evolution. *Q Rev Biol* 84: 131-176.
- Jirtle, R. L. 2014. The Agouti mouse: a biosensor for environmental epigenomics studies investigating the developmental origins of health and disease. *Epigenomics* 6: 447-450.
- Kirkpatrick, M., and R. Lande. 1989. The evolution of maternal characters *Evolution* 43: 485-503.
- Le Bourgot, C. et al. 2014. Maternal Short-Chain Fructooligosaccharide Supplementation Influences Intestinal Immune System Maturation in Piglets. *PLOS ONE* 9: e107508.

- Lee, C. 2002. On the negative estimates of direct and maternal genetic correlation-A review. *Asian-Aust. J. Anim. Sci* 15: 1222-1226.
- Liu, D. et al. 1997. Maternal Care, Hippocampal Glucocorticoid Receptors, and Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Responses to Stress. *Science* 277: 1659-1662.
- Moore, G. E. et al. 2015. The role and interaction of imprinted genes in human fetal growth. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences* 370: 20140074.
- Mousseau, T. A., and C. Fox. 1998. Maternal effects as adaptations for transgenerational phenotypic plasticity in insects. In: . In: F. C. Mousseau T., editors. (ed.) *Maternal effects as adaptations*. p 159–177. Oxford University Press, Oxford, UK.
- Petronis, A. 2010. Epigenetics as a unifying principle in the aetiology of complex traits and diseases. *Nature* 465: 721-727.
- Rossiter, M. 1994. Maternal effects hypothesis of herbivore outbreak. *BioScience*. 44: 752–763.
- Rossiter, M. 1996 Incidence and consequences of inherited environmental effects. . *Annu. Rev. Ecol. Syst.*: 451-476.
- Sommer, F., and F. Backhed. 2013. The gut microbiota - masters of host development and physiology. *Nat Rev Micro* 11: 227-238.
- Sonnenburg, E. D. et al. 2016. Diet-induced extinctions in the gut microbiota compound over generations. *Nature* 529: 212-215.
- Steward, J. A., V. S. Chadwick, and A. Murray. 2005. Investigations into the influence of host genetics on the predominant eubacteria in the faecal microflora of children. . *J Med Microbiol* 54: 1239–1242. .
- Theau-Clement, M., D. Saviotto, A. Travel, and L. Fortun-Lamothe. 2015. Reproduction. In: G. Thierry (ed.) *Lapin de la biologie à l'élevage*. p 137-180. Editions Quae.
- Thompson, C. L., and A. J. Holmes. 2009. A window of environmental dependence is evident in multiple phylogenetically distinct subgroups in the faecal community of piglets. *FEMS Microbiol. Lett.* 290: 91-97.
- Turnbaugh, P. J. et al. 2006. An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. *Nature* 444: 1027-1131.
- Vaiserman, A. M., A. K. Koliada, and R. L. Jirtle. 2017. Non-genomic transmission of longevity between generations: potential mechanisms and evidence across species. *Epigenetics & Chromatin* 10: 38.
- Van Laere, A.-S. et al. 2003. A regulatory mutation in IGF2 causes a major QTL effect on muscle growth in the pig. *Nature* 425: 832-836.
- Weigel, D., and V. Colot. 2012. Epialleles in plant evolution. *Genome Biology* 13: 249-249.
- Wolf, J. B., and M. J. Wade. 2009. What are maternal effects (and what are they not)? . *Phil Trans R Soc B* 364: 1107-1115.
- Yan, H. et al. 2016. Gut microbiota can transfer fiber characteristics and lipid metabolic profiles of skeletal muscle from pigs to germ-free mice. *Scientific Reports* 6: 31786.
-

