

**N° d'ordre: 442/22**



كلية العلوم والتقنيات  
ⵜⴰⵎⴻⵔⴰⵏⵜ ⵜⴰⵎⴻⵔⴰⵏⵜ ⵜⴰⵙⴳⴷⴰⵢⵜ  
Faculté des Sciences et Techniques

UNIVERSITE SULTAN MOULAY SLIMANE  
FACULTE DES SCIENCES ET TECHNIQUES  
BENI MELLAL



المعهد الوطني للبحث الزراعي  
ⵜⴰⵎⴻⵔⴰⵏⵜ ⵜⴰⵎⴻⵔⴰⵏⵜ ⵜⴰⵙⴳⴷⴰⵢⵜ  
Institut National de la Recherche Agronomique

Centre d'Etudes Doctorales : Sciences et Techniques  
Formation Doctorale : Ressources Naturelles, Environnement et Santé

## **THÈSE DE DOCTORAT**

Présentée par : **Abdessamad OUHROUCH**

Pour obtenir le grade de : **DOCTEUR**

Spécialité : **Génomique Animale et Bio-informatique**

---

# **Diversité génomique neutre et adaptative des races ovines (*Ovis aries*) autochtones au Maroc**

---

**Soutenue publiquement le : 02 JUILLET 2022,**  
**devant le Jury composé de :**

Pr. Abdelmajid ZYAD	(FST, Beni Mellal)	<b>Président/Rapporteur</b>
Pr. Michèle TIXIER-BOICHARD	(INRAE, Paris)	<b>Rapporteur</b>
Pr. François POMPANON	(LECA, Grenoble)	<b>Examineur</b>
Pr. Said BOUDA	(FST, Beni Mellal)	<b>Examineur</b>
Dr. Badr BENJELLOUN	(INRA, Beni Mellal)	<b>Invité</b>
Pr. Abdelmajid HADDIOUI	(FST, Beni Mellal)	<b>Directeur de thèse</b>

## **FICHE PRÉSENTATIVE DU SUJET DE THÈSE**

**Nom et Prénom de l'auteur :**

Abdessamad OUHROUCH

**Thèse intitulée :**

**Diversité génomique neutre et adaptative des races ovines**

**(*Ovis aries*) autochtones au Maroc**

○ **Lieu de réalisation des travaux de thèse :**

Ce travail de recherche a été réalisé au sein du laboratoire de Génomique Animale au centre Régional de la Recherche Agronomique du Tabla (INRA-Maroc) et au sein du Laboratoire de Biotechnologie Agro-Industrielle et Médicale (LBAIM) à la Faculté des Sciences et Techniques Beni Mellal.

○ **Directeurs de thèse :**

- Pr. Abdelmajid HADDIOUI, Laboratoire de Biotechnologie Agro-Industrielle et Médicale (LBAIM), Faculté des Sciences et Techniques, Beni Mellal.

- Dr. Badr BENJELLOUN, Laboratoire de Génomique Animale, Centre Régional de la Recherche Agronomique du Tabla, Institut National de la Recherche Agronomique (INRA), Rabat.

○ **Période de la thèse :** 2016 - 2022.

○ **Production scientifique :**

❖ **Publications:**

- **A. Ouhrouch**, S. Boitard, F. Boyer, B. Servin, A. Da Silva, F. Pompanon, A. Haddioui & B. Benjelloun. (2021). Genomic Uniqueness of Local Sheep Breeds from Morocco. *Front. Genet.* 12:723599. doi: 10.3389/fgene.2021.723599.

- I. Belabdi, **A. Ouhrouch**, M. Lafri, S.B.S. Gaouar, E. Ciani, A. Benali, H. Ouelhadj, A. Haddioui, F. Pompanon, V. Blanquet, D. Taurisson-Mouret, S. Harkat, J. Lenstra, B. Benjelloun & A. Da Silva. (2019). Genetic homogenization of indigenous sheep breeds in Northwest Africa. *Scientific Reports.* 9. 7920. Doi:10.1038/s41598-019-44137-y.

- N.A. Khelifi, M. Lafri, F. Pompanon, **A. Ouhrouch**, N. Ouchene, V. Blanquet, J. Lenstra, B. Benjelloun & A. Da Silva. (2018). Genetic homogeneity of North-African goats. PLOS ONE. 13. e0202196. Doi: 10.1371/journal.pone.0202196.
- W. Zamani, S.M. Ghasempouri, H. Rezaei, S. Naderi, E.H.A. Rashidi & **A. Ouhrouch**. (2018). Comparing polymorphism of 86 candidate genes putatively involved in domestication of sheep, between wild and domestic Iranian sheep. Meta Gene. 17. Doi: 10.1016/j.mgene.2018.06.015.
- **A. Ouhrouch**, S. Boitard, F. Boyer, A. Da Silva, B. Servin, F. Pompanon, A. Haddioui, B. Benjelloun. (2021). Genomic bases of morphometric variations in small ruminants of Morocco. 1st joint meeting of the FAO-CIHEAM Networks on Sheep and Goats (Subnetworks on Nutrition and Production Systems) and on Mediterranean Pastures: "Efficiency and resilience of forage resources and small ruminant production to cope with global challenges in Mediterranean areas". CIHEAM, 2021. 704 p. (Options Méditerranéennes : Série A. Séminaires Méditerranéens ; n.125). <http://om.ciheam.org/om/pdf/a125/a125.pdf>.
- **A. Ouhrouch**, S. Boitard, F. Boyer, A. Da Silva, B. Servin, F. Pompanon, A. Haddioui, B. Benjelloun. (2021) Investigating whole genome selection signatures in local Moroccan sheep. 1st joint meeting of the FAO-CIHEAM Networks on Sheep and Goats (Subnetworks on Nutrition and Production Systems) and on Mediterranean Pastures: "Efficiency and resilience of forage resources and small ruminant production to cope with global challenges in Mediterranean areas". CIHEAM, 2021. 704 p. (Options Méditerranéennes : Série A. Séminaires Méditerranéens ; n. 125). <http://om.ciheam.org/om/pdf/a125/a125.pdf>.
- H. Lionboui, B. Benjelloun, **A. Ouhrouch** & F. Elame. (2022). Valuing biodiversity for sustainable economic development: the case of moroccan sheep breeds' conservation. Revue des Etudes Multidisciplinaires en Sciences Economiques et Sociales, [S.l.], v.6, n. 3, dec. 2021. ISSN 2489-2068. Doi : 10.48375/IMIST.PRSM/remses-v6i3.28329.
- H. Lionboui, F. Elame, **A. Ouhrouch**, B. Benjelloun. (2021). Economic analysis of Moroccan sheep breeds' conservation. 1<sup>st</sup> joint meeting of the FAO-CIHEAM Networks on Sheep and Goats (Subnetworks on Nutrition and Production Systems) and on Mediterranean Pastures: "Efficiency and resilience of forage resources and small ruminant production to cope with global challenges in Mediterranean areas". CIHEAM, 2021. 704 p. Options Méditerranéennes : Série A. Séminaires Méditerranéens ; n. 125. <http://om.ciheam.org/om/pdf/a125/a125.pdf>.

## ❖ Communications:

- **A. Ouhrouch**, F. Pompanon, B. Benjelloun & A. Haddioui. Genomic basis of morphometric variation in Moroccan sheep. The 1<sup>st</sup> International Congress on Sustainable Agriculture: tools and innovations «AgriNov2021». 27-30th October **2021**, Beni Mellal.
- **A. Ouhrouch**, A. Hassani, F. Pompanon, A. Haddioui & B. Benjelloun. Polymorphisms of casein and  $\alpha$ -lactalbumin genes in local Moroccan goat. The 1<sup>st</sup> International Congress on Sustainable Agriculture: tools and innovations. 27-30th October **2021**, Beni Mellal.
- B. Benjelloun, **A. Ouhrouch**, S. Boitard, A. Haddioui, F. Boyer, A. Da Silva, B. Servin & F. Pompanon. Whole Genome Neutral and Adaptive Diversity in Traditional Sheep Breeds: Case of Morocco. 11-15 January **2020**. PAG XXVIII, San Diego CA, USA.
- B. Benjelloun, **A. Ouhrouch**, S. Boitard, A. Haddioui, F. Boyer, A. Da Silva, B. Servin & F. Pompanon. Whole Genome Neutral and Adaptive Diversity in Traditional Sheep Breeds: Case of Morocco. PAG XXVIII, San Diego CA, USA. (Poster)
- B. Benjelloun, **A. Ouhrouch**, A. Bechchari, P. Taberlet & F. Pompanon. Towards an innovative management of farm animal genetic resources. Bioresources, Biotechnology and sustainable development. 18-19 December **2019**, Oujda, Morocco.
- **A. Ouhrouch**, S. Boitard, F. Boyer, A. Da Silva, B. Servin, F. Pompanon, A. Haddioui & B. Benjelloun. Genomic bases of morphometric variations in small ruminants of Morocco. 1st joint meeting of the FAO-CIHEAM Networks on Sheep and Goats (Subnetworks on Nutrition and Production Systems) and on Mediterranean Pastures. 23-25 October **2019**, Meknès, Morocco.
- **A. Ouhrouch**, S. Boitard, F. Boyer, A. Da Silva, B. Servin, F. Pompanon, A. Haddioui & B. Benjelloun. Investigating whole genome selection signatures in local Moroccan sheep. 1st joint meeting of the FAO-CIHEAM Networks on Sheep and Goats (Subnetworks on Nutrition and Production Systems) and on Mediterranean Pastures. 23-25 October **2019**, Meknès, Morocco.
- **A. Ouhrouch**, F. Pompanon, F. Boyer, A. Haddioui & B. Benjelloun. Recherche des Bases Génomiques des variations morpho-métriques chez les petits ruminants. Workshop National sur la Biotechnologie sous thème : “la Biotechnologie au Service d’une Agriculture Durable”. 26-27 Décembre **2016** à la Faculté des Sciences et Techniques de Béni Mellal, Maroc.
- **A. Ouhrouch**, F. Pompanon, F. Boyer, B. Benjelloun & A. Haddioui. Bases génomiques des variations morpho-métriques impliquées dans l’adaptation aux environnements climatiques extrêmes chez les petits ruminants. Le Forum International sur les Changements Climatiques Sous le thème ‘‘La lutte contre les effets de changement climatique, vecteur de développement économique et social durable et intégré’’ 18 - 19 Octobre **2016**. Beni Mellal, Maroc.

## DEDICACE

*Louange à Dieu tout puissant, qui m'a permis de voir ce jour tant attendu*

*Je dédie cette thèse de Doctorat à :*

*Mes chers parents*

*Sources d'amour et de compréhension inépuisable,  
Aucune dédicace ne saurait exprimer mon grand amour, ma  
vive gratitude, mon intime attachement et ma profonde  
affection,*

*Je ne saurais et je ne pourrais vous remercier pour tout ce  
que vous avez fait pour moi et ce que vous faites jusqu'à  
présent*

*Mes sœurs Mariam, Badiaa, Amina et Naima  
pour leurs encouragements durant mes études*

*Mes respectueux frères Mustapha et Abdelaziz  
pour leur soutien tout au long de mon cursus universitaire*

*Ma grand-mère Aisha et à toute ma grande famille  
Que dieu vous protège*

*Mes amis*

*Que cette thèse soit le témoignage de notre amitié sincère  
et profonde*

## REMERCIEMENT

Au terme de ce travail je tiens à exprimer ma vive reconnaissance au Dr. Badr Benjelloun (Chercheur au CRRA/INRA de Béni Mellal) et au Pr. Abdelmajid HADDIOUI (Enseignant-chercheur au sein de la FST de Béni Mellal) pour leurs encadrements, disponibilité, conseils et encouragements qui m'ont prodigué tout au long de ce travail. Je vous prie de trouver ici l'expression de ma très haute considération.

Merci Mr. BENJELLOUN, vous êtes un incroyable directeur de thèse ! Merci de m'avoir accueilli dans ton équipe et de m'avoir fait confiance tout au long de ce travail.

Merci Mr. HADDIOUI d'avoir été aussi présent tout au long de ces années de thèse et notamment pendant cette dernière année.

Mes sincères remerciements sont adressés aux membres de jury qui m'ont fait l'honneur de bien vouloir juger ce travail et de l'enrichir par leurs remarques constructives.

Je remercie chaleureusement le Pr. François POMPANON qui m'a accueilli dans son laboratoire (LECA) pendant un mois et qui a fait le suivi de ce travail. Je remercie également tous les membres du LECA et surtout Frédéric BOYER et Florian J. ALBERTO pour toute l'aide qu'ils m'ont offerte et les orientations durant et après mon stage au LECA.

Je remercie vivement Dr. Simon BOITARD pour les discussions et les orientations précieuses pour la mise au point des analyses.

Mes sincères reconnaissances et vifs remerciements sont adressés aux professeurs Anne DA SILVA et Bertrand SERVIN pour toutes leurs orientations qui ont permis la réalisation de ce travail.

Je remercie tout le personnel du CRRA du Tadla, surtout Mr. Mohammed BENBATI, Mr. Tariq BENABDELOUAHAB, Mme. Kaoutar ELFAZAZI et Mr. Samir FAKHOUR.

Je tiens à remercier vivement tous les membres du laboratoire de Génomique au centre CRRA (BéniMellal) et du laboratoire de Biotechnologie Agro-Industrielle et Médicale (FST-BéniMellal), avec un remerciement particulier pour mes amis et collègues : El Mostafa BENKA, Abderrazak IDIR, Ayoub NOURI, Abdesslam BIHAOUI et Youssef KHACHTIB.

Enfin, je suis redevable à toutes les personnes ayant contribué de près ou de loin à la réalisation de ce modeste travail.

When do you believe a man dies?

When he takes a bullet in the heart? No!

When he is suffering from an incurable disease? No!

When he swallowed poisonous mushroom soup? No!

...A man dies when his memory falls into oblivion!

፡፬ ለሌዕታተ ፡ዘጸ"፡፤ ለጸ" ፡፬ ።፫፡፤  
፡፬፡፬፡፤ ለዕታተ ፡፬፡፤ ጸ ተጸተ፡፤ ርላላ፡፤

*A person does not die when his life  
ends, he dies when people forget him.*

*Dr. Hiluluk O.P.*

# SOMMAIRE

LISTE DES FIGURES .....	
LISTE DES TABLEAUX.....	
LISTE DES ABRÉVIATIONS.....	
RÉSUMÉ.....	
ABSTRACT .....	
ملخص.....	
INTRODUCTION GÉNÉRALE.....	<b>1</b>
<b>CHAPITRE I : REVUE BIBLIOGRAPHIQUE .....</b>	<b>5</b>
<b>I. DOMESTICATION ET PRODUCTION OVINE.....</b>	<b>6</b>
1. <i>Histoire de domestication du mouton</i> .....	6
a. Voies migratoires du mouton .....	6
b. Classification du genre <i>Ovis</i> .....	7
2. <i>Elevage et production ovine mondiale</i> .....	8
3. <i>Elevage et production ovine au Maroc</i> .....	10
4. <i>Adaptation locale et caractéristiques des races ovines marocaines</i> .....	12
a. Adaptation locale.....	12
b. Les races ovines marocaines.....	13
i. La race Beni Guil .....	15
ii. La race Dman .....	15
iii. La race Ouled Jellal .....	16
iv. La race Sardi .....	16
v. La race Timahdite .....	17
vi. La race Boujaad .....	17
vii. La race Beni Ahsen .....	17
viii. La race Saghro.....	18
<b>II. LA GENOMIQUE DES POPULATIONS.....</b>	<b>20</b>
1. <i>Diversité génétique</i> .....	20
2. <i>Déséquilibre de liaison (LD)</i> .....	21
3. <i>Forces évolutives</i> .....	21
4. <i>Polymorphisme du génome et marqueurs moléculaires</i> .....	22
a. Polymorphismes de longueur des fragments de restriction (RFLP) .....	22
b. ADN polymorphes amplifiés au hasard (RAPD).....	23
c. Les polymorphismes de longueur de fragments amplifiés (AFLP) .....	23



d.	Séquences répétées en tandem (SSR).....	24
e.	Les séquences uniques détectées dans le génome .....	24
f.	Insertion-délétion .....	24
g.	Polymorphisme du nombre de copies (CNV).....	25
h.	Polymorphismes mono-nucléotidique (SNP) .....	25
5.	Séquençage des génomes complets.....	26
6.	Applications de la génomique des populations .....	27
a.	Recherche des signatures de sélection .....	27
b.	Approche des tests d'association pangénomiques .....	30
III.	OBJECTIFS ET TRAVAUX DE LA THESE.....	31
<b>CHAPITRE II : MATÉRIEL ET MÉTHODES.....</b>		<b>33</b>
I.	ECHANTILLONNAGE ET PRODUCTION DES DONNEES GENOMIQUES .....	34
1.	Echantillonnage du matériel biologique .....	34
2.	Extraction d'ADN .....	35
3.	Données de génome complet – projet NEXTGEN .....	35
II.	ETUDE DE LA DIVERSITE NEUTRE .....	36
III.	ETUDE DE LA DEMOGRAPHIE .....	37
IV.	ETUDE DE LA STRUCTURE DE LA POPULATION .....	38
V.	ETUDE DE L'HOMOGENEITE DES RACES OVINES DU NORD-OUEST DU MAGHREB.....	39
1.	Aperçu sur les races étudiées .....	39
2.	Plan d'échantillonnage .....	40
3.	Génotypage et contrôle qualité des SNP.....	40
4.	Paramètres de diversité génétique .....	41
5.	Structure génétique des races Maghrébines .....	41
VI.	RECHERCHE DE SIGNATURES DE SELECTION.....	42
1.	Méthode de recherche de signatures de sélection intra-population .....	42
2.	Méthode de recherche de signatures de sélection inter-population .....	43
3.	Analyse d'enrichissement .....	44
VII.	ETUDES D'ASSOCIATION PANGENOMIQUES (GWAS).....	44
1.	Programme GEMMA.....	45
2.	Les Variables morphométriques .....	45
3.	Les étapes de l'analyse d'association Génotypes – Phénotypes.....	46
<b>CHAPITRE III : RÉSULTATS ET DISCUSSION .....</b>		<b>47</b>
I.	RESULTATS .....	48
1.	Polymorphisme génomique et diversité neutre .....	48
a.	Les variants SNP du génome.....	48
b.	Paramètres de diversité neutre .....	48
2.	Etude de la démographie .....	51

3.	<i>Structure de la population</i>	53
4.	<i>Etude d'homogénéité des races ovines du Nord du Maghreb (Maroc et Algérie)</i>	54
a.	Diversité génétique des races Maghrébines	54
b.	Structure des populations des races ovines Maghrébines	56
5.	<i>Recherche des signatures de sélection au sein de cinq races marocaines</i>	58
a.	Signatures de sélection intra-races marocaines	58
b.	Signatures de sélection inter-races marocaines	60
c.	Signatures globales de sélection dans les principales races ovines marocaines	63
d.	Processus biologiques sélectionnés chez les cinq races ovines marocaines	64
6.	<i>Etudes d'association pangénomiques (GWAS)</i>	65
a.	Hauteur au garrot	66
b.	Tour de canon	68
c.	Longueur des oreilles	70
d.	Pampilles	73
e.	Chanfrein	75
f.	Forme des oreilles	77
g.	Couleur de la robe	79
II.	DISCUSSION	81
1.	<i>Diversité neutre</i>	81
2.	<i>Histoire démographique</i>	81
3.	<i>Structure et homogénéisation des races du Nord-Ouest du Maghreb</i>	83
4.	<i>Signatures de sélection et quelques gènes d'intérêt chez cinq races marocaines</i>	86
a.	La race Sardi	87
b.	La race Timahdite	87
c.	La race Dman	88
d.	La race Beni Guil	89
e.	La race Ouled Jellal	89
5.	<i>Etudes d'association pangénomiques (GWAS)</i>	90
a.	Variants corrélés avec des traits liés au potentiel productif	90
b.	Variants corrélés avec des traits liés au potentiel adaptatif	91
c.	Variants associés à la présence ou absence des Pampilles	92
d.	Variants associés à la forme du Chanfrein	92
e.	Variants corrélés avec la Couleur de la robe	93
	CONCLUSION GÉNÉRALE ET PERSPECTIVES	94
	RÉFÉRENCES	98
	ANNEXES	117

## LISTE DES FIGURES

FIGURE 1: EVOLUTION DE L'EFFECTIF MONDIAL DES OVINS ENTRE 2009 ET 2019 (FAOSTAT, 2020).....	9
FIGURE 2: EVOLUTION DE L'EFFECTIF OVIN AU MAROC ENTRE 2009 ET 2019 (FAOSTAT, 2020).....	12
FIGURE 3: LES PRINCIPALES RACES OVINES DU MAROC SELON L'ANOC, ET LEUR DISTRIBUTION SUR LES ZONES GEOGRAPHIQUES DU PAYS (BERCEAUX DES RACES). (SITE WEB : WWW.ANOC.MA) .....	14
FIGURE 4: PHENOTYPES DE CINQ PRINCIPALES RACES MAROCAINS DE MOUTONS .....	19
FIGURE 5: LE PIPELINE APPLIQUE DANS LES ANALYSES D'ASSOCIATION GENOTYPES – PHENOTYPES.....	46
FIGURE 6: L'ARBRE PHYLOGENETIQUE , DE NEIGHBOR JOINING (NJ), DU GENOME ENTIER DE CINQ RACES LOCALES DE MOUTONS AU MAROC EN PLUS D'UN GROUPE DE MOUFLONS ASIATIQUES (IROO). (OUHROUCH ET AL., 2021A) .....	50
FIGURE 7: EVOLUTION DE LA TAILLE EFFICACE DE POPULATION DES CINQ RACES MAROCAINES ETUDIEES EN COMPARAISON AVEC LES MOUTONS SAUVAGES ET UN GROUPE D'INDIVIDUS COSMOPOLITES. LES ESTIMATIONS ONT ETE OBTENUES INDEPENDAMMENT POUR CHAQUE GROUPE PAR L'ALGORITHME POPSIZEABC. (OUHROUCH <i>ET AL.</i> , 2021A).....	52
FIGURE 8: STRUCTURE DE LA POPULATION DES 160 MOUTONS DU MAROC ET LEUR DISTRIBUTION GEOGRAPHIQUE EN CONSIDERANT L'ANCESTRALITE. (A) ESTIMATIONS DU COEFFICIENT DE D'ANCESTRALITE POUR LES MOUTONS ETUDIES : $K = 3$ GROUPE. CHAQUE BARRE REPRESENTE UN INDIVIDU. DIFFERENTES COULEURS ILLUSTRENT LA PROPORTION D'AFFECTATION DES Q-SCORES A CHACUN DES GROUPE PRIS EN CHARGE. (B) DISTRIBUTION GEOGRAPHIQUE DES VALEURS INDIVIDUELLES DES Q-SCORES .....	53
FIGURE 9 : GRAPHIQUE NEIGHBORNET BASE SUR LA DISTANCE GENETIQUE $F_{ST}$ CONSIDERANT LES RACES OVINES MAROCAINES ET ALGERIENNES. (BELABDI & OUHROUCH <i>ET AL.</i> , 2019) .....	55
FIGURE 10: CLUSTERING DE LA CO-ANCESTRALITE CHEZ LES RACES OVINES MAROCAINES ET ALGERIENNES. LA COULEUR DE CHAQUE CASE DE LA MATRICE INDIQUE LE NOMBRE DE "SEGMENTS GENOMIQUES" COPIES D'UN DONNEUR (COLONNE) A UN INDIVIDU RECEVEUR (LIGNE). LES RESULTATS ONT ETE OBTENUS PAR LE PROGRAMME FINESTRUCTURE (BELABDI & OUHROUCH <i>ET AL.</i> , 2019) .....	57
FIGURE 11: DIAGRAMME DE MANHATTAN ILLUSTRANT LES SCORES HAPFLK POUR CHAQUE SNP LE LONG DES CHROMOSOMES AUTOSOMIQUES DES CINQ RACES DE MOUTONS ETUDIES. CHAQUE POINT REPRESENTE UN SNP. LA LIGNE ROUGE HORIZONTALE REPRESENTE LE SEUIL DE SIGNIFICATION DU FDR DE 0,1 % .....	61

FIGURE 12: ARBRES LOCAUX DE LA REGION 29363691 - 29806294 DU CHROMOSOME 10, SELECTIONNEE CHEZ LA RACE DMAN.....	62
FIGURE 13: DIAGRAMME DES CLUSTERS DES FREQUENCES HAPLOTYPIQUES DE LA REGION DU CHROMOSOME 10 : 29363691-29806294, SELECTIONNEE CHEZ LA RACE DMAN .....	62
FIGURE 14: DIAGRAMMES DE VENN DES REGIONS, DES SNP ET DES GENES, SELECTIONNES PAR FREQHMM ET HAPFLK. (A) DIAGRAMME DE VENN DES REGIONS. (B) DIAGRAMME DE VENN DE GENES. (C) DIAGRAMME DE VENN DES SNP.....	64
FIGURE 15: DIAGRAMME DE MANHATTAN DE L'ASSOCIATION DES GENOTYPES AVEC LE TRAIT HAUTEUR AU GARROT CHEZ LES 160 MOUTONS MAROCAINS ETUDIES. CHAQUE POINT REPRESENTE UN SNP LE LONG DE 26 CHROMOSOMES DU GENOME. LA LIGNE HORIZONTALE EN ROUGE REPRESENTE LA LIMITE DE SIGNIFICATIVITE A 5 % FDR .....	67
FIGURE 16: Q-Q PLOT DU TEST D'ASSOCIATION DES GENOTYPES AVEC LE TRAIT « HAUTEUR AU GARROT ». LA LIGNE FINE EN NOIR REPRESENTE LA DISTRIBUTION SOUS L'HYPOTHESE NULLE (ABSENCE D'ASSOCIATION) ; EN BLEU SONT REPRESENTEES LES P-VALEURS OBSERVEES. ....	68
FIGURE 18: DIAGRAMME DE MANHATTAN DE L'ASSOCIATION DES GENOTYPES AVEC LE TRAIT « TOUR DE CANON » CHEZ LES 160 MOUTONS MAROCAINS ETUDIES. CHAQUE POINT REPRESENTE UN SNP LE LONG DE 26 CHROMOSOMES DU GENOME. LA LIGNE HORIZONTALE EN ROUGE REPRESENTE LA LIMITE DE SIGNIFICATIVITE A 5 % FDR .....	69
FIGURE 17: Q-Q PLOT DU TEST D'ASSOCIATION DES GENOTYPES AVEC LE TRAIT « TOUR DE CANON ». LA LIGNE FINE EN NOIR REPRESENTE LA DISTRIBUTION SOUS L'HYPOTHESE NULLE (ABSENCE D'ASSOCIATION) ; EN BLEU SONT REPRESENTEES LES P-VALEURS OBSERVEES. ....	70
FIGURE 19: Q-Q PLOT DU TEST D'ASSOCIATION DES GENOTYPES AVEC LE TRAIT « LONGUEUR DES OREILLES ». LA LIGNE FINE EN NOIR REPRESENTE LA DISTRIBUTION SOUS L'HYPOTHESE NULLE (ABSENCE D'ASSOCIATION) ; EN BLEU SONT REPRESENTEES LES P-VALEURS OBSERVEES. ....	71
FIGURE 20 : DIAGRAMME DE MANHATTAN DE L'ASSOCIATION DES GENOTYPES AVEC LE TRAIT « LONGUEUR DES OREILLES » CHEZ LES 160 MOUTONS MAROCAINS ETUDIES. CHAQUE POINT REPRESENTE UN SNP LE LONG DE 26 CHROMOSOMES DU GENOME. LA LIGNE HORIZONTALE EN ROUGE REPRESENTE LA LIMITE DE SIGNIFICATIVITE A 5 % FDR. ....	72
FIGURE 21: Q-Q PLOT DU TEST D'ASSOCIATION DES GENOTYPES AVEC LE TRAIT « PRESENCE/ABSENCE DE PAMPILLES ». LA LIGNE FINE EN NOIR REPRESENTE LA DISTRIBUTION SOUS L'HYPOTHESE NULLE (ABSENCE D'ASSOCIATION) ; EN BLEU SONT REPRESENTEES LES P-VALEURS OBSERVEES. ....	73
FIGURE 22: DIAGRAMME DE MANHATTAN DE L'ASSOCIATION DES GENOTYPES AVEC LE TRAIT « PAMPILLES » CHEZ LES 160 MOUTONS MAROCAINS ETUDIES. CHAQUE POINT REPRESENTE UN SNP LE LONG DE 26 CHROMOSOMES DU GENOME. LA LIGNE HORIZONTALE EN ROUGE REPRESENTE LA LIMITE DE SIGNIFICATIVITE A 5 % FDR.....	74

FIGURE 23: Q-Q PLOT DU TEST D'ASSOCIATION DES GENOTYPES AVEC LE TRAIT « FORME DU CHANFREIN ». LA LIGNE FINE EN NOIR REPRESENTE LA DISTRIBUTION SOUS L'HYPOTHESE NULLE (ABSENCE D'ASSOCIATION) ; EN BLEU SONT REPRESENTÉES LES P-VALEURS OBSERVÉES. ....	75
FIGURE 24: DIAGRAMME DE MANHATTAN DE L'ASSOCIATION DES GENOTYPES AVEC LE TRAIT « FORME DU CHANFREIN » CHEZ LES 160 MOUTONS MAROCAINS ETUDIÉS. CHAQUE POINT REPRESENTE UN SNP LE LONG DE 26 CHROMOSOMES DU GENOME. LA LIGNE HORIZONTALE EN ROUGE REPRESENTE LA LIMITE DE SIGNIFICATIVITÉ A 5 % FDR. ....	76
FIGURE 25: Q-Q PLOT DU TEST D'ASSOCIATION DES GENOTYPES AVEC LE TRAIT « FORME DES OREILLES ». LA LIGNE FINE EN NOIR REPRESENTE LA DISTRIBUTION SOUS L'HYPOTHESE NULLE (ABSENCE D'ASSOCIATION) ; EN BLEU SONT REPRESENTÉES LES P-VALEURS OBSERVÉES. ....	77
FIGURE 26: DIAGRAMME DE MANHATTAN DE L'ASSOCIATION DES GENOTYPES AVEC LE TRAIT « FORME DES OREILLES » CHEZ LES 160 MOUTONS MAROCAINS ETUDIÉS. CHAQUE POINT REPRESENTE UN SNP LE LONG DE 26 CHROMOSOMES DU GENOME. LA LIGNE HORIZONTALE EN ROUGE REPRESENTE LA LIMITE DE SIGNIFICATIVITÉ A 5 % FDR. ....	78
FIGURE 27: Q-Q PLOT DU TEST D'ASSOCIATION DES GENOTYPES AVEC LE TRAIT « COULEUR ». LA LIGNE FINE EN NOIR REPRESENTE LA DISTRIBUTION SOUS L'HYPOTHESE NULLE (ABSENCE D'ASSOCIATION) ; EN BLEU SONT REPRESENTÉES LES P-VALEURS OBSERVÉES. ....	79
FIGURE 28: DIAGRAMME DE MANHATTAN DE L'ASSOCIATION DES GENOTYPES AVEC LE TRAIT « COULEUR » CHEZ LES 160 MOUTONS MAROCAINS ETUDIÉS. CHAQUE POINT REPRESENTE UN SNP LE LONG DE 26 CHROMOSOMES DU GENOME. LA LIGNE HORIZONTALE EN ROUGE REPRESENTE LA LIMITE DE SIGNIFICATIVITÉ A 5 % FDR.....	80

# LISTE DES TABLEAUX

TABLEAU 1: NOMBRE D'ANIMAUX, OVINS DU MAROC, ETUDIES ET GENOTYPES PAR RACE/GROUPE.....	36
TABLEAU 2: LES 160 MOUTONS ETUDIES ET LEURS CARACTERES PHENOTYPIQUES UTILISES POUR LES TESTS D'ASSOCIATION PANGENOMIQUES .....	45
TABLEAU 3: LES VARIANTS EXCLUSIFS ET LES PARAMETRES DE LA DIVERSITE GENETIQUE, POUR CHACUNE DES 5 RACES LOCALES ETUDIEES.....	49
TABLEAU 4: DISTANCES GENETIQUES ( $F_{ST}$ ) ENTRE LES CINQ RACES LOCALES ETUDIEES .....	49
TABLEAU 5 : NOMBRE ET LONGUEURS DES SEGMENTS IBD DANS LES RACES ETUDIEES POUR CE PARAMETRE.....	56
TABLE 6: NOMBRE DE REGIONS ET DE SNP IDENTIFIES SOUS SELECTION, AVEC LES GENES CORRESPONDANTS, DANS CHAQUE RACE OVINE ETUDIEES .....	59
TABLE 7: NOMBRE DE VARIANTES SNP (AU-DESSUS DE LA DIAGONALE) ET DE GENES (EN DESSOUS DE LA DIAGONALE), SELECTIONNES EN COMMUN CHEZ CHAQUE DEUX RACES OVINES MAROCAINES .....	59
TABLEAU 8: LES 5 SNP EN FORTE CORRELATION ( $p < 5 \times 10^{-10}$ ) AVEC LE PHENOTYPE HATEUR AU GARROT.....	66
TABLEAU 9: LES 10 SNP EN FORTE CORRELATION ( $p < 5 \times 10^{-8}$ ) AVEC LE PHENOTYPE TOUR DES CANONS.....	68
TABLEAU 10: LES TOP SNP CORRELES ( $p < 7 \times 10^{-7}$ ) AVEC LE PHENOTYPE LONGUEUR DES OREILLES.....	71
TABLEAU 11: LES TOP 10 SNP EN FORTE CORRELATION ( $p < 1 \times 10^{-10}$ ) AVEC PRESENCE DES PAMPILLES....	73
TABLEAU 12: LES TOP SNP EN FORTE CORRELATION ( $p < 7 \times 10^{-7}$ ) AVEC LA FORME DU CHANFREIN.....	75
TABLEAU 13: LES TOP SNP EN FORTE CORRELATION ( $p < 7 \times 10^{-7}$ ) AVEC LA FORME DES OREILLES.....	77
TABLEAU 14: LES TOP SNP EN FORTE CORRELATION ( $p < 4 \times 10^{-7}$ ) AVEC LA COULEUR DE LA ROBE DU MOUTON .....	79
TABLEAU 15: QUELQUES CARACTERISTIQUES DEMOGRAPHIQUES ESTIMES POUR LES GROUPES DE MOUTONS ETUDIES.....	83

## LISTE DES ABRÉVIATIONS

**ACP** : Analyse en Composantes Principales  
**ADN** : Acide Désoxyribonucléique  
**AFLP** : polymorphismes de longueur de fragments amplifiés  
**AMOVA** : L'analyse de variance moléculaire  
**ANOC** : l'Association Nationale des Ovins et des Caprins  
**CIA** : Code des Investissement Agricoles  
**CNCA** : Caisse Nationale du Crédit Agricole  
**CNV** : Variation de nombre de copies (Copy number Variation)  
**F** : Coefficient de consanguinité  
**FAnGR** : Farm Animal Genetic Resources  
**FAO** : Food and Agriculture Organization of the United Nations  
**FDR** : False Discovery Rate  
**F<sub>IS</sub>** : Coefficient de consanguinité individuelle  
**F<sub>ST</sub>** : L'indice de fixation / indice de différenciation génétique.  
**GO** : Gene Ontology (Ontologie des Gènes)  
**G<sub>ST</sub>** : Indice différenciation génétique qui est analogue du F<sub>ST</sub> de Wright.  
**GWAS** : Genome Wide Association Studies  
**H<sub>o</sub>** : Hétérozygotie observée  
**IBD** : Identity By Decent  
**Indels** : Les insertions/délétions  
**IROO** : Mouflons sauvages de l'Iran (**IR**aniens *Ovis Orientalis*)  
**Kg** : Kilogramme  
**LD** : Déséquilibre de Liaison (Linkage Desiquilibrium)  
**Log\_scale** : Echelle logarithmique  
**MAF** : Fréquences alléliques mineures (Minor allelic frequency)  
**MAPM** : Ministère de l'Agriculture et de la pêche Maritime  
**MAPMDR** : Ministère de l'Agriculture, la pêche Maritime et Développement Durable  
**MARA** : Ministère de l'Agriculture et de la Réforme Agraire  
**Mb** : Million de bases  
**N** : Nombre d'individus  
**N<sub>e</sub>** : Taille efficace de la population  
**pb** : paires de bases  
**PCR** : Polymerase Chain Reaction  
**QTL** : Locus à trait quantitatif (Quantitative Trait Loci)  
**RAPD** : Random Amplified Polymorphic DNA  
**REHH** : Relative Extended Haplotype Homozygosity  
**RFLP** : Polymorphismes de longueur des fragments de restriction  
**RGA** : Ressources Génétiques Animales

**SNP** : Polymorphisme en une seule base nucléotidique (Single Nucleotid Polymorphism)

**USA** : United States of America

**VCF** : Variant Call Format

**WGS** : Whole Genome Sequences

**$\pi$**  : Diversité nucléotidique

Abréviations utilisées pour les Races :

**BERA** : Berbère (d'Algérie)

**BIGM** : Beni Guil (du Maroc)

**BRBA** : Barbarine (d'Algérie)

**DMNA** : Dman (d'Algérie)

**DMNM** : Dman (du Maroc)

**HAMA** : Hamra (d'Algérie)

**HAMAP** : Hamra des fermes pilotes (d'Algérie)

**OLDA** : Ouled Jellal (d'Algérie)

**OLDM** : Ouled Jellal (du Maroc)

**RMBA** : Rembi (d'Algérie)

**SDNA** : Sidaoun (d'Algérie)

**SRDM** : Sardi (du Maroc)

**TMHM** : Timahdite (du Maroc)

**TZGA** : Tazegzawth (d'Algérie)



# RÉSUMÉ

Ce travail de thèse s'appuie sur l'analyse des données des génomes complets (WGS) des ovins au Maroc représentant l'ensemble du cheptel national. L'objectif de cette étude est de caractériser la diversité génétique, l'histoire démographique ainsi que les signatures de sélection intra et inter population dans les principales races ovines élevées au Maroc et d'étudier les bases génomiques de leurs variations morphométriques.

Les variants des génomes complets de 87 individus, représentant cinq races ovines locales prédominantes au Maroc, ont été analysées pour déterminer leur niveau de diversité génétique et estimer l'évolution de la taille efficace de ces races au cours du temps. En outre, la relation génétique entre ces cinq races marocaines et certaines races algériennes a été mise en étude, pour explorer le niveau d'homogénéité génétique entre elles tout en se concentrant sur les races transfrontalières des deux pays. Concernant la détection des signatures de sélection, deux méthodes ont été utilisées ; une conçue pour détecter les signatures de sélection au sein de chacune des cinq races marocaines et l'autre pour détecter les signatures de sélection différenciant ces races les unes des autres. Ces deux méthodes ont permis d'identifier des centaines de régions génomiques et gènes sous sélection au sein des races étudiées et nous avons, ensuite, mis en évidence les processus biologiques liés à l'adaptation locale (ex : la protection UV, le comportement alimentaire) ainsi que ceux liés aux performances zootechniques (ex : la maturation cellulaire, la croissance) caractérisant chacune de ces races. En plus, une étude d'association pangénomique (GWAS) a été réalisée tout en associant les variations génomiques, de 160 moutons marocains, relevées à la meilleure résolution possible des génomes (WGS à taux de couverture de 12X) avec sept indicateurs morphométriques qui pourraient affecter le potentiel adaptatif (ex. longueur des oreilles) ou le potentiel productif (ex : Hauteur au garrot, Tour de canon).

Les résultats obtenus ont révélé une grande diversité génétique au sein des races marocaines (donc un potentiel adaptatif élevé), des signatures de sélection dans des gènes qui ont un rôle important dans certains traits d'intérêt et un meilleur aperçu sur l'histoire d'évolution des races locales. Ce qui en fait de ces races locales une ressource génétique précieuse pour la conservation de l'espèce mouton à l'échelle mondiale. Egalement, une grande homogénéité a été révélée entre les cinq races marocaines avec la majorité des races algériennes étudiées. En plus, l'étude GWAS nous a permis de mettre en évidence les variants génomiques potentiellement responsables des variations morphométriques et d'identifier les mutations impliquées dans l'adaptation et dans les performances zootechniques. Ces mutations devraient permettre d'intégrer ces variations, après leur validation, dans des schémas de sélection visant à améliorer la productivité de ces races ovines ainsi que leur adaptabilité à certaines conditions climatiques.

**Mots clés :** Races ovines locales, Séquences du génome entier, Diversité génomique, démographie, Signatures de sélection, GWAS.

## ABSTRACT

Sheep farming plays a key role in Moroccan agriculture and is one of the main sources of meat in the country. This thesis work is based on the analysis of whole genome data (WGS) of Moroccan sheep, representing the entire national flock, in order to characterize the genetic diversity, demographic history, and intra- and inter-population selection signatures in the main sheep breeds raised in Morocco and to study the genomic basis of their morphometric variations.

Whole genome data from 87 individuals, representing five predominant local sheep breeds in Morocco, were analyzed to estimate their level of genetic diversity and to estimate the evolution of the effective size of these breeds over time. In addition, the genetic relationship between these five Moroccan breeds and some Algerian breeds was studied, to explore the level of genetic homogeneity between them while focusing on the cross-border breeds of the two countries. Regarding the detection of selection signatures, two methods were used; one designed to detect regions under selection within each of the five Moroccan breeds and the other to detect selection signatures differentiating these breeds from each other. These two methods made it possible to identify hundreds of genomic regions and genes under selection within the studied breeds and we then highlighted the biological processes, involved in local adaptation (e.g., UV protection, feeding behavior) as well as those related to zootechnical performance (e.g., cell maturation, growth), characterizing each of these breeds. Finally, a genome-wide association study (GWAS) was performed while associating genomic variations of 160 Moroccan sheep representing the entire national flock, recorded at the best possible genome resolution (WGS at 12X coverage rate) with seven morphometric indicators that could affect adaptive potential (e.g., ear length) or productive potential (e.g., height at withers, tower of barrels).

The results revealed a high genetic diversity within these breeds and therefore a high adaptation potential, selection signatures in genes that have an important role in certain traits of interest and a better insight into the evolutionary history of the breeds today. This makes these local breeds a valuable genetic resource for the conservation of the sheep species worldwide. Also, a great homogeneity was revealed between the five Moroccan breeds with the majority of the Algerian breeds studied. In addition, the GWAS study allowed us to highlight the possible genomic variants potentially responsible for the morphometric variations studied and to identify the mutations involved in adaptation and zootechnical performances. These mutations should make it possible to integrate these variations, after their validation, in selection schemes aiming at improving the productivity of these sheep breeds and their adaptability to certain climatic conditions.

**Keywords:** Local sheep breeds, Whole Genome Sequences, Genomic diversity, demography, Selection signatures, GWAS.

# ملخص

يستند عمل هذه الأطروحة على تحليل بيانات الجينوم الكاملة (WGS) لأغنام المغرب، والتي تمثل القطع الوطني بالكامل، من أجل توصيف التنوع الجيني والتاريخ الديمغرافي فضلا عن آثار الانتقاء الواقع عند سلالات الأغنام الرئيسية في المغرب وأيضا من أجل دراسة القواعد الوراثية لتبايناتها المورفومترية.

تم تحليل البيانات الجينية الكاملة لـ 87 من الأغنام، تمثل خمس سلالات من الأغنام المحلية السائدة في المغرب، لتقدير مستوى تنوعها الجيني وكذا تطور حجم هذه السلالات مع مرور الزمن. بالإضافة إلى ذلك، تمت دراسة العلاقة الوراثية بين هذه السلالات المغربية الخمسة وبعض السلالات الجزائرية، لاستكشاف مستوى التجانس الجيني بينها مع التركيز على السلالات المتواجدة بجبتي الحدود. فيما يتعلق بكشف الآثار التي خلفها الانتقاء في هذه البيانات الجينية المدروسة، تم استخدام طريقتين: إحداهما مصممة للكشف عن المناطق الجينومية التي طرأ فيها انتقاء داخل كل سلالة على حدة، والأخرى للكشف عن المناطق الجينومية التي طرأ فيها انتقاء والتي تميز السلالات عن بعضها البعض. أتاحت هاتان الطريقتان تحديد مئات من مناطق الجينوم والجينات طرأ فيها انتقاء لدى السلالات المدروسة، ثم سلطنا الضوء على العمليات البيولوجية المتعلقة بالتكيف المحلي كالحماية من الأشعة فوق البنفسجية والسلوك الغذائي مثلا، فضلا عن تلك المتعلقة بالأداء والتفوق التكنولوجيواني كضج الخلايا والنمو على سبيل المثال، والتي تميز كلا من هذه السلالات. كما قمنا كذلك بإجراء دراسة للارتباط الجيني لدى 160 من الأغنام المغربية التي تمثل القطع الوطني عن طريق ربط اختلافاتها الجينية، التي تم التحصل عليها بأعلى دقة ممكنة لاستبانة الجينوم (12X كمعدل تغطية)، مع سبعة من المؤشرات المورفومترية التي تؤثر على قدرتها على التكيف (مثلا: طول الأذنين) أو الإنتاج (مثلا: ارتفاع الجسم عند الكتف، محيط الساعد).

كشفت النتائج التي توصلنا إليها عن وجود تنوع وراثي كبير وبالتالي قدرة تكيفية عالية لدى هذه السلالات المدروسة، كما كشفت عن وجود آثار للانتقاء في عدة جينات ذات دور هام في بعض الصفات المهمة وأفضت إلى إلقاء نظرة أفضل على تاريخ ومراحل تطور سلالات الأغنام الحالية، ما يجعل من هذه السلالات المحلية موردا وراثيا قيما لحفظ أنواع الأغنام على الصعيد العالمي. كما أنه تم الكشف عن تجانس كبير بين السلالات المغربية الخمسة مع غالبية السلالات الجزائرية المدروسة. وقد أتاحت لنا دراسة الارتباط الجيني (GWAS) تسليط الضوء على المتغيرات الجينومية المحتملة المسؤولة عن تلك التباينات المورفومترية المدروسة ثم تحديد الطفرات التي ينطوي عليها التكيف مع البيئات المناخية المختلفة وتلك المتعلقة بأفضل المقومات الحيوانية. ونشير هنا أن من شأن هذه الطفرات أن تمكن من إدماج هذه الاختلافات، بعد التحقق من صحتها، في مخططات تربية الأغنام الرامية إلى تحسين إنتاجية هذه الأغنام وقدرتها على التكيف مع ظروف مناخية معينة.

**الكلمات المفتاحية:** سلالات الأغنام المحلية، تسلسل الجينوم الكامل، التنوع الجيني، الديموغرافيا، توابع الانتقاء.

# INTRODUCTION GÉNÉRALE

L'élevage ovin présente un grand intérêt socio-économique et constitue l'une des principales sources de la production de viande et de lait dans le monde entier (Ritchie & Roser, 2017). Le nombre de têtes ovines a connu une augmentation au cours des années précédentes et selon la FAO, le stock mondial a atteint 1.238 millions de têtes en 2019 (FAOSTAT, 2020). Au cours de la période 2009-2019, la production mondiale en produits issus des ovins a marqué également des augmentations remarquables, surtout pour la viande et le lait dont la production a augmenté d'environ 13,7% et 9,9%, respectivement (FAOSTAT, 2020). Cependant, et malgré cette augmentation, les systèmes d'élevage doivent évoluer davantage pour répondre aux attentes de la société afin de satisfaire, au niveau mondial, les besoins croissants en produits d'origine animale dans un environnement changeant.

Au Maroc, l'élevage ovin occupe une place importante dans l'économie nationale et constitue une activité vitale pour une grande partie de la population dans de nombreuses régions. À partir des années 1960, le Maroc a intensifié ses productions animales pour garantir sa sécurité alimentaire en poussant l'instauration des plans de développement de l'élevage et d'amélioration génétique des animaux (Sraïri, 2011).

Concernant l'amélioration génétique des races ovines au Maroc, des programmes classiques basés sur les marqueurs phénotypiques ont commencé au début du 20<sup>ème</sup> siècle quand des agents et zootechniciens du protectorat français exerçaient une sélection volontariste sur une partie du cheptel marocain afin de créer des races ovines conformes à leur représentation du bon animal de boucherie (Sarter, 2006). Plus tard, en 1980, le Ministère de l'Agriculture a élaboré un document d'orientation de la politique de sélection des ovins, appelé « Plan Moutonnier » (MARA, 1980). Ce plan repose principalement sur l'organisation territoriale de l'élevage, l'amélioration et la sauvegarde des races locales, l'organisation des éleveurs en groupements et leur encadrement technique. Ce programme décrit six principales races marocaines : BeniGuil, Boujaad, Ben Ahsen, Dman, Sardi et Timahdite. Ce plan a défini également les zones de distribution de ces races (dites : berceaux de races). Dans une zone berceau, seuls les éleveurs de la race concernée bénéficient d'un soutien de l'Etat. Ils accèdent à des mesures d'encouragement (formation, appui technique, primes) via l'adhésion à des groupements de l'Association Nationale des Ovins et des Caprins (ANOC) qui bénéficie de moyens humains et financiers déterminés par un contrat-programme élaboré par le Ministère

de tutelle. A ce titre, les efforts réalisés, lors des deux premières décennies de l'implémentation du plan moutonnier, ont surtout porté sur les races Timahdite, Beni Guil et Sardi (Boujenane, 1999). D'autre part et afin d'encourager les éleveurs à participer aux programmes d'amélioration des productions animales, le Ministère de l'Agriculture, du Développement Rural et des Pêches Maritimes octroyait, dans le cadre du Code des Investissements Agricoles (CIA), des subventions pour l'incitation à la production. De même, ce secteur bénéficiait également des crédits octroyés par la Caisse Nationale du Crédit Agricole (CNCA) pour l'intensification de la production animale. En effet, la CNCA accorde des prêts pour l'acquisition des animaux destinés aussi bien à l'engraissement qu'à la reproduction, l'achat d'aliments et des produits vétérinaires et pour la construction et l'équipement des bâtiments d'élevage.

D'une façon générale, les ovins s'adaptent bien aux conditions méditerranéennes. Ceci est dû à leurs caractéristiques biologiques (e.g., brièveté relative, durée de la gestation, période de la lactation) qui leur assure une capacité d'ajustement aux cycles climatiques annuels dans les conditions d'élevage extensif et semi-extensif (Boulanouar & Paquay, 2006). Le cheptel ovin marocain est constitué de plus de 95% de races locales qui sont bien adaptées, chaque race à sa zone berceaux. Généralement, les races ovines marocaines, à l'exception de la race D'man, sont connues pour leur rusticité (Boujenane & Lairini, 1992). Le mouton de la race Timahdite est qualifié d'animal marcheur par excellence et s'adapte bien à l'altitude et au mode d'élevage transhumant du massif montagneux du Moyen Atlas (El Amiri, 2006). Le mouton de la race BeniGuil est connu d'être un animal marcheur bien adapté à la steppe de l'oriental et le mouton blanc est adapté à de longs déplacements sur des zones difficiles et accidentées (MAPM, 2014). Ce cheptel ovin est réparti dans toutes les régions du pays avec des proportions variables. Selon les données concernant l'année 2012, l'ensemble du cheptel a été distribué comme suit : 32% au plateau central, 27% au Moyen Atlas, 16% au plateau de l'oriental, 13% au Haut Atlas, 6% au Rif et 6% répartis dans le reste des régions (MAPM, 2014).

Par ailleurs, les progrès technologiques au cours des deux dernières décennies dans les technologies de séquençage des génomes des espèces animales ont ouvert la porte vers une meilleure compréhension de la diversification des génomes des races ovines via des approches de génomique des populations en permettant d'analyser leur variation. En plus, les progrès bio-informatiques permettent actuellement d'analyser les données énormes issues des séquençages des génomes complets. Il est devenu possible de caractériser les races d'élevage

en utilisant la variation de l'ensemble de leurs génomes, ce qui permet une caractérisation précise des ressources génétiques, en général, en étudiant correctement leurs démographies et leurs structurations géographiques ainsi que leur diversité adaptative (Benjelloun *et al.*, 2019) ; permettant ainsi l'estimation de la valeur génomique de reproduction d'un caractère d'intérêt chez les animaux d'élevage.

Dans d'autres cas, ces modèles permettent d'avoir les outils nécessaires pour la conception de schémas de sélection génomique pour différents objectifs. Ils permettent également de comprendre les bases génétiques de l'adaptation locale à des fins écologiques et/ou agronomiques ou de recherche fondamentale.

L'incorporation de ces informations génomiques dans les programmes d'amélioration génétique de la production animale est bénéfique et contribue à améliorer le gain génétique par rapport aux programmes de sélection classiques qui reposent essentiellement sur les informations des contrôles de performances et sur l'information phénotypique (Boujenane *et al.*, 1995 ; Barillet *et al.*, 2016). Bien que la sélection classique conduit aux progrès désirés, en termes d'amélioration de la productivité et des aspects qualitatifs, elle conduit également à des réponses indésirables (LE ROY *et al.*, 2019) pour certaines aptitudes fonctionnelles des animaux d'élevage (à savoir : fertilité, résistance aux maladies, etc.) qui sont corrélées (par l'effet des déséquilibres de liaison) avec les caractères ciblés par cette sélection. En effet, la prise en compte des polymorphismes qui sont directement responsables des traits d'intérêt permet une prédiction des valeurs génomiques plus stable dans le temps en intra-population et même transférable d'une population à l'autre (LE ROY *et al.*, 2019). De même, l'utilisation de la sélection génomique peut produire des gains génétiques plus élevés pour des caractères d'importance économique, en maximisant le gain génétique des traits ciblés.

Dans ce contexte, le présent travail de thèse a pour objectif de fournir l'information nécessaire à la conception de programmes dits de sélection génomique, en étudiant la sélection et la démographie comme étant les processus évolutifs qui régissent le façonnage des principales races ovines marocaines constituant le cheptel ovin au Maroc ; donc en identifiant les signatures de sélection et en déterminant les sources de variations génomiques, impliquées dans l'adaptation locale et celles associées aux performances zootechniques, qui caractérisent chacune de ces races ovines. Ces informations seraient d'une extrême utilité pour guider l'élaboration des programmes de sélection génomique.

Parmi les principales menaces sur l'élevage des ovins, on note les croisements non surveillés pratiqués par les agriculteurs sous une pression économique croissante. Ces pratiques, évaluées par la FAO pour établir le statut de risque, ont conduit à une dilution génétique (FAO, 2007). En plus d'un autre risque lié au remplacement des races locales par les races cosmopolites commercialisées partout dans le monde (Taberlet *et al.*, 2008). D'où l'importance de préserver au mieux les ressources génétiques locales et d'assurer la fourniture des services écosystémiques, afin de préserver la diversité génétique au sien des races ovines marocaines.

Chez les espèces de bétail domestiquées, certaines des caractéristiques qui conditionnent l'aptitude des individus sont associées à leurs performances agricoles. En tant que telle, l'étude des signatures de sélection chez le bétail est une approche précieuse pour identifier les gènes et les polymorphismes qui sous-tendent la variation des caractères et performances qui sont soumis à la sélection anthropique (Rochus *et al.*, 2018) ainsi que d'autres aspects environnementaux telles que les contraintes climatiques et écologiques. Des études antérieures utilisant les séquences de génomes complets (*Whole Genome Sequences* (WGS)) ont identifié de nombreuses associations génome-environnement chez les moutons marocains (Benjelloun, 2015 ; Benjelloun *et al.* 2021). Cependant, les spécificités génomiques et les bases génomiques des traits spécifiques chez les différentes races locales sont toujours manquantes.

Dans cet optique, notre étude vise à caractériser les cinq principales races ovines marocaines (BeniGuil, Dman, Sardi, Timahdite et Ouled Jellal) en étudiant leur diversité génomique, leur histoire démographique et en identifiant les signatures de sélection exclusives et partagées chez ces races à partir de l'ensemble de leurs données de génome complet. Cela nous a permis de proposer des régions génomiques impliquées dans l'adaptation locale et celles pouvant être liées à la pression de sélection anthropique et associées aux performances zootechniques caractérisant chaque race. L'objectif principal de ce travail est de suggérer leur traçabilité génomique, de comprendre leur évolution et décrypter les sources de variations de ces génomes via des études de corrélation pangénomiques.

**CHAPITRE I :**  
**REVUE BIBLIOGRAPHIQUE**



## **I. Domestication et production ovine**

### **1. Histoire de domestication du mouton**

La domestication des bétails représente une étape importante dans l'histoire de l'humanité. Le mouton fut domestiqué, au début, pour sa viande puis au cours de l'histoire pour ses produits dérivés (lait, laine, cuir). Les moutons sont particulièrement faciles à apprivoiser grâce à plusieurs caractéristiques ; comme leur taille gérable, leur maturité sexuelle précoce, leur manque relatif d'agressivité, leur sociabilité et leurs taux de reproduction élevés. D'après les données archéologiques, le mouton était l'un des premières espèces à être domestiqués, après le chien et à une période contemporaine à celle de la domestication de la chèvre, dans le Croissant Fertile du Moyen Orient (région autour du pays de l'Iran actuel) il y a environ 10 500 ans. Il semble que les moutons domestiques (*Ovis aries*) sont issus du mouflon asiatique "*Ovis orientalis*" considéré comme l'ancêtre sauvage des moutons modernes (Peters *et al.*, 2005 ; Rezaei, 2007 ; Vigne *et al.*, 2011 ; Demirci *et al.*, 2013). La domestication des moutons s'est coïncidée avec le fait que l'homme a passé progressivement du statut chasseur-cueilleur à celui d'agriculteur-éleveur ; ce qui est dû probablement à la diminution de l'espace disponible pour la faune sauvage et à l'augmentation des besoins en viande des populations humaines. Plusieurs hypothèses s'affrontent en ce qui concerne la domestication des moutons ainsi que les migrations qui ont suivi vers les autres continents du globe.

Ces événements de domestication et les migrations qui ont suivi ont permis aux moutons modernes d'acquérir progressivement, et pendant des millénaires, des mécanismes d'adaptation à leurs habitats (Taberlet *et al.*, 2008), et d'accumuler une diversité génétique très riche, surtout grâce aux flux de gènes de migrations probables au cours du temps et ont génétiquement formé les races contemporaines du monde entier.

#### **a. Voies migratoires du mouton**

Les premières migrations de moutons ont été effectuées, au cours des 3000-4000 ans après la période de leur première domestication, à partir du Croissant Fertile vers les régions avoisinantes puis en Afrique et en Europe (Clutton-Brock, 1999 ; Rezaei, 2007). Une deuxième vague migratoire aurait rejoint les populations issues de la première vague en Europe, en Afrique et en Asie ; tout en contribuant à la formation de pools génétiques locaux (Rezaei, 2007) mais aussi en délaissant des sous-populations de mouflons (ex : le mouflon d'Europe "*Ovis musimon*" principalement retrouvé en Corse et en Sardaigne) qui sont

revenues à la vie sauvage tout en réacquérant un phénotype plus proche de leurs lointains cousins sauvages (*Ovis Orientalis*) (Poplin, 1979). Les moutons sont arrivés dans la société égyptienne antique il y a presque 8000 ans et sont depuis entrés, via le Sinaï de l’Egypte, au nord de l’Afrique puis sur tout le continent africain (Blench & MacDonald, 1999). La migration vers l’Europe semble être effectuée selon deux voies principales : (i) une voie terrestre à travers la vallée du Danube et (ii) l’autre maritime le long de la côte méditerranéenne (Dobney & Larson, 2006 ; Rezaei, 2007). En effet, la mer Méditerranée a joué un rôle clé dans l’histoire du bétail à l’époque post-néolithique et dans l’apparition des moutons domestiques dans la partie occidentale de l’Europe (Pereira, 2006). Cette apparition de moutons, en Afrique et en Europe, semble liée aux peuples comme les Phéniciens, les Grecs, les Romains et les Berbères qui ont probablement introduit de nouvelles races de moutons en Europe. Ces animaux domestiqués ont ensuite subi, localement, des sélections et améliorations qui ont donné les races de moutons domestiques *Ovis aries* présentes actuellement en Afrique, en Europe et au Proche-Orient.

#### **b. Classification du genre *Ovis***

Le genre *Ovis* est l’un des genres de mammifères le plus complexe vu sa systématique et son évolution. Les moutons appartiennent à la sous-famille des *Caprinae* de la famille des *Bovidae* dans le sous-ordre *Ruminantia* de l’ordre *Artiodactyla* (Fournier, 2006 ; Rezaei, 2007).

La classification du genre *Ovis* n’est pas assez claire. Cependant, sept espèces de moutons sauvages et une espèce de moutons domestiques sont actuellement décrites (Grubb, 2005) :

- *Ovis orientalis* : Mouflon, avec une sous espèce en Asie (*O. orientalis laristanica*) et une en Europe (*O. orientalis musimon*).
- *Ovis ammon* : Argali, vivant en Asie centrale, au Tibet en Chine et en Mongolie.
- *Ovis vignei* : Urial, vivant en Asie mineur.
- *Ovis canadensis* : Bighorn, vivant à Canada et aux Etats-Unis d’Amérique.
- *Ovis nivicola* : le mouflon des neiges de Sibérie.
- *Ovis dalli* : Mouflon de Dall (Thinhorn) de l’Alaska.
- *Ovis aries* : Moutons domestiques, qui sont les races modernes de nos jours.

Toutes ces espèces du genre *Ovis* sont entièrement inter-fertiles et peuvent donc être considérées comme monotypiques (Catusse *et al.*, 1996 ; Portanier, 2018).

## 2. Elevage et production ovine mondiale

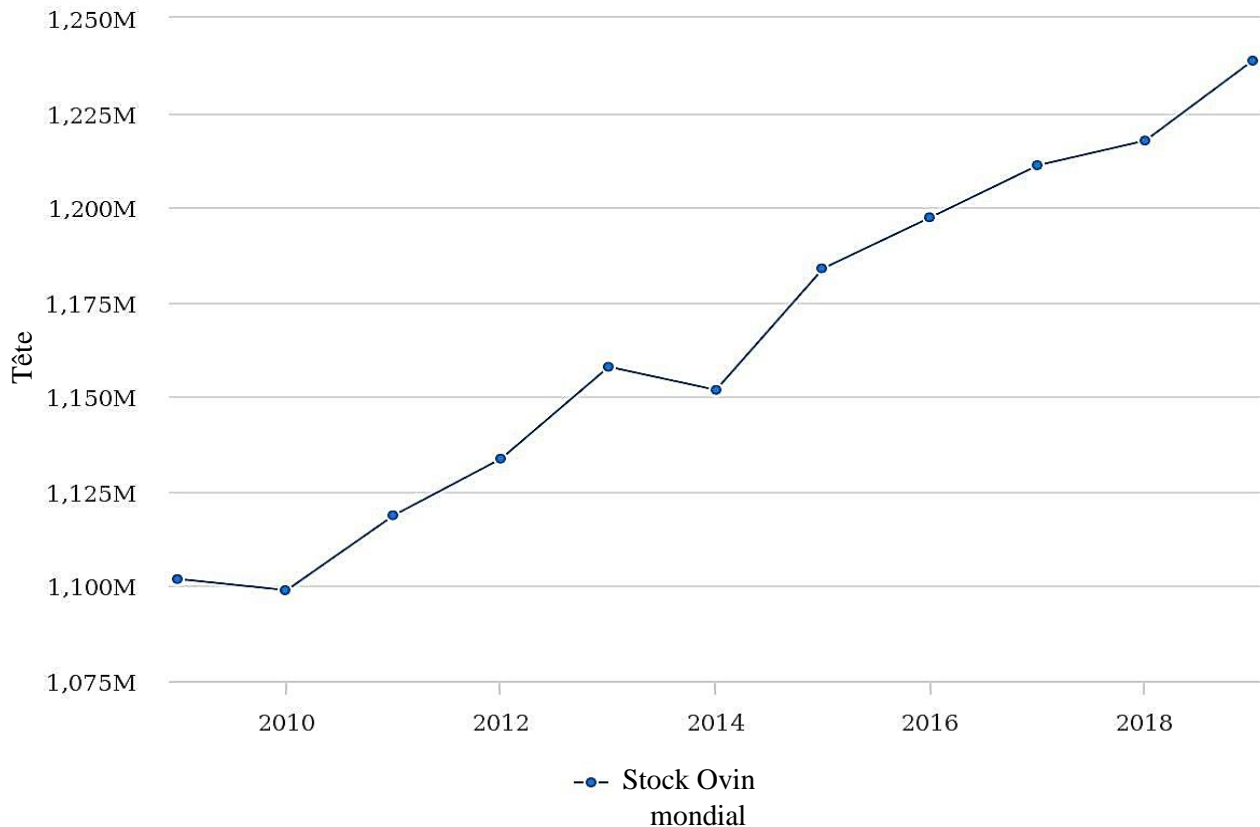
Les moutons ont profondément marqué la culture humaine ; ils sont souvent associés aux scènes rurales et ils figurent dans de nombreuses légendes, comme la Toison d'or du mouton Chrysollos et dans les grandes religions, en particulier la religion abrahamique. Dans certains rituels, les moutons sont utilisés comme animaux de sacrifice, notamment chez les musulmans lors de l'Aïd al-Adha. Les Grecs et les Romains sacrifiaient aussi régulièrement des moutons dans leurs pratiques religieuses. Il existe aussi de nombreuses références au mouton dans plusieurs civilisations anciennes (e.g. Phénécie, Babylone, Grèce...). Actuellement, les moutons sont l'une des principales sources de viande et de lait dans le monde (Ritchie & Roser, 2017). Ils sont aussi élevés pour la laine jusqu'à une époque très récente. Cependant, le développement des textiles synthétiques a entraîné une chute de production de la laine.

L'élevage des moutons présente beaucoup plus d'avantages que les autres ruminants :

- En tant que petits ruminants, les moutons peuvent ingérer une nourriture pauvre, en particulier des végétaux riches en fibres, que l'homme et les animaux non ruminants (e.g. porc, volaille) ne peuvent pas consommer. Ils présentent donc un coût d'élevage réduit (Sarter, 2006).
- Ils présentent un taux de reproductivité élevé, une prolificité élevée ainsi qu'un écart de génération plus petit en comparant avec grands ruminants.
- Ils présentent peu de risques de perte totale dû au grand nombre de têtes qu'un petit éleveur peut gérer en comparant au cas d'élevage des grands ruminants (e.g. vaches).
- Ils sont plus adaptables à divers environnement et conditions climatiques que les autres petits ruminants.
- Ils sont élevés par des gens pauvres mais aussi bien que par des gens riches, alors qu'il est plus difficile pour les gens pauvres d'élever les grands ruminants (Sarter, 2006).

Les moutons sont élevés dans le monde entier. Actuellement, la Chine (163 millions de têtes), l'Inde (74 millions de têtes) et l'Australie (65 millions de têtes) sont les principaux pays producteurs de viande ovine. Les principaux exportateurs mondiaux de la viande ovine sont l'Australie et la Nouvelle Zélande. Actuellement, le cheptel ovine mondial comptait 1.238 Milliard de têtes en 2019 (Figure 1), avec des proportions de 42.5% en Asie, 31.7% en Afrique, 10.3% en Europe, 7.4% en Océanie et 6.7% dans les deux Amériques (FAOSTAT, 2020). La production mondiale en produits issus des ovins a marqué également des

augmentations remarquables ; pour la viande et le lait, à titre d'exemple, la production a augmenté respectivement d'environ 13.7% et 9.9% entre les années 2009 et 2019 (FAOSTAT, 2020).



**Figure 1: Evolution de l'effectif mondial des ovins entre 2009 et 2019 (FAOSTAT, 2020).**

En outre, les moutons sont considérés parmi les composantes essentielles de l'activité agricole mondiale et présentent une importance socio-économique par leur contribution dans la production de viande, de lait et de laine pour répondre aux besoins croissants des populations humaines en ces produits. Cependant, ils sont maintenant largement concurrencés par d'autres espèces de bétail, en particulier le poulet et le bovin (Cuming, 2008). Dans certains pays qui ont les plus importants troupeaux comme la Nouvelle-Zélande, les moutons sont surtout utilisés pour l'exportation de viande et de laine. Tandis que d'autres pays qui ont de petits troupeaux, les moutons jouent un rôle majeur dans l'économie locale et sont utilisés essentiellement pour la consommation locale.

L'élevage des moutons présente plusieurs avantages économiques par rapport aux autres animaux ; il peut ne pas nécessiter d'abris coûteux comme ceux demandés pour d'autres

animaux. De même, ils peuvent aussi consommer uniquement d'herbe, contrairement à la plupart des autres espèces animales. Par leur capacité à trouver leur nourriture sur de vastes étendues et leur capacité d'adaptation aux conditions climatiques difficiles, ils sont particulièrement efficaces pour valoriser les terres agricoles les plus pauvres (e.g. causses, zones arides).

### **3. Elevage et production ovine au Maroc**

Le cheptel ovin participe activement dans la production alimentaire et agricole au Maroc. L'élevage des moutons a une grande importance socio-économique et intéresse plus de 65% de la population rurale (Benjelloun, 2015). La place de la production ovine est capitale dans de nombreuses régions du pays. Elle va de la subsistance des familles paysannes jusqu'à la production d'une denrée alimentaire d'une grande importance. Le Maroc entretient un élevage ovin assez varié et largement réparti sur l'ensemble du territoire national sous des pratiques d'élevage très diversifiées et sous des conditions éco-climatiques très contrastées en termes d'altitude, température, précipitations, relief, etc.

Depuis 1980, six principales races locales (BeniGuil, Beni Ahsen, Boujaad, Dman, Sardi et Timahdite) sont standardisées et reconnues officiellement par un programme de préservation de la diversité génétique (MARA, 1980). Ce programme a été basé sur la sélection phénotypique de ces races dans leurs zones d'habitat (dites : berceaux de races ; Voir Figure3). Ces six races représentaient environ 40% de l'effectif total des ovins du Maroc en 1996 (Boulanouar & Benlekhal, 2006). Cependant, 55% de cet effectif était constitué de races locales non encore identifiées, malgré l'intérêt qu'ils peuvent représenter en considérant leurs zones d'élevage (zones montagnardes). Les 5% d'effectif restant étaient constitués de races importées (Benjelloun, 2015).

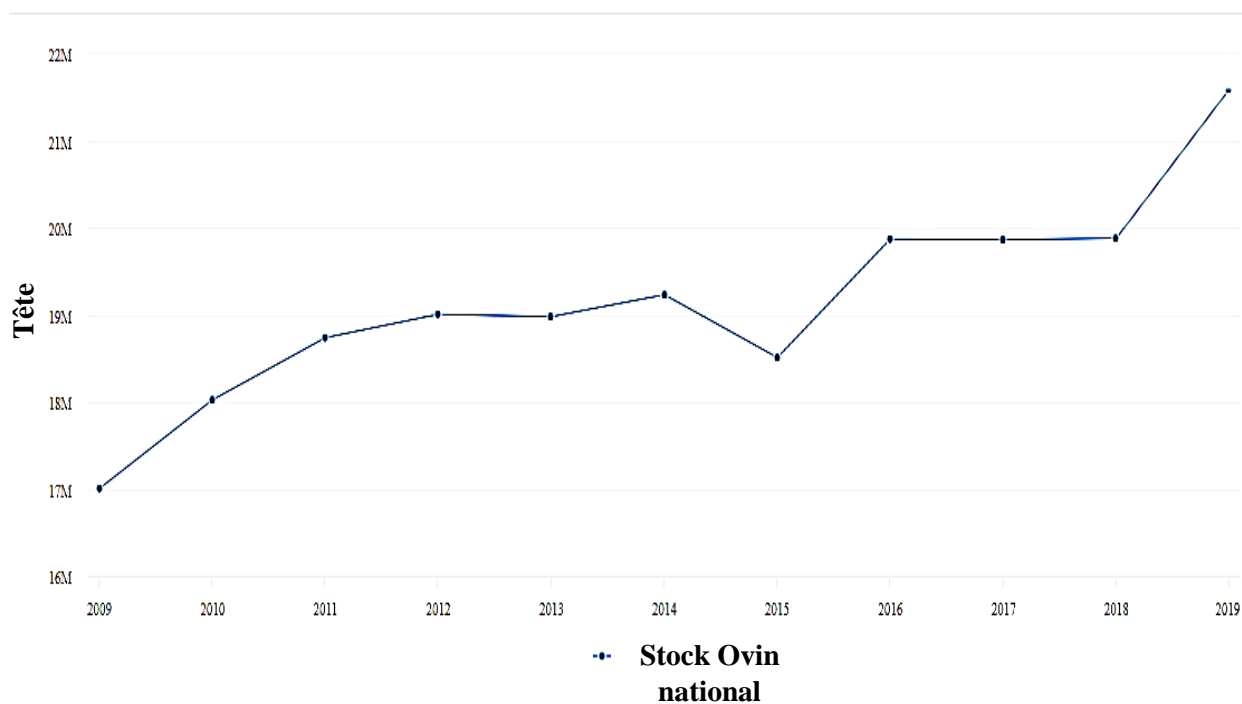
Une grande majorité de ces races marocaines présentent un rythme de reproduction saisonnier de janvier à avril, ce qui induit des agnelages groupés en automne, lorsque les disponibilités alimentaires sont à leur faible niveau. Les moutons au Maroc sont conduits généralement sur parcours et leur alimentation provient principalement des pâturages. Selon, Boulanouar (2006), la production ovine est basée sur quatre types de systèmes d'élevage à savoir :

- L'élevage pastoral de l'oriental qui se présente, en particulier, dans les zones montagnardes, avec des animaux nourris principalement sur parcours dont une végétation naturelle quasi libre et les conditions environnementales sont très aléatoires

et qui nécessite un travail acharné dans la mesure de la garde des troupeaux dans des conditions difficiles.

- L'élevage agro-pastoral dans les régions céréalières et en périphérie des zones irriguées où les troupeaux reçoivent, en plus des produits des pâturages, des compléments de parcelles cultivées à dominance des résidus céréaliers (son, paille, etc.) avec disponibilité des sous-produits agricoles, agro-industriels et agroalimentaires.
- L'élevage agro-sylvo-pastoral du Moyen Atlas dont les conditions d'environnement sont relativement favorables avec une charge excessive sur les parcours collectifs.
- L'élevage oasien, où l'existence d'une race connue pour sa prolificité (race Dman), a conduit à un mode de production marginal mais remarquable (Kerfal, 2005). La race Dman a une alimentation spécifique ; des résidus de dattes et la luzerne. Cependant, le caractère prolifique de cette race (Taux très élevé des naissances multiples) se traduit par des poids à la naissance limités (< 2kg par individu), ce qui présente une contrainte majeure en termes d'assurer la viabilité de ces agneaux et ce qui nécessite une meilleure gestion zootechnique, une hygiène adéquate et une alimentation suffisante.

La figure 2 montre l'évolution de la taille du cheptel exploité au cours de ces dernières années pour atteindre 21 millions de têtes en 2019 (FAOSTAT, 2020), soit le 17<sup>ème</sup> effectif ovine au monde, ce qui fait du Maroc un pays moutonnier par excellence. On note une augmentation de 21% du cheptel au cours de la période entre 2009 et 2019 (FAOSTAT, 2020). De même, l'évolution des effectifs dépend étroitement des conditions climatiques de l'année. D'autre part, la production de viande ovine marocaine était de 178 000 tonnes en 2019, ce qui fait des ovins la deuxième source de viande rouge, au Maroc, après les bovins qui ont enregistré une production de 283 000 tonnes lors de la même année (FAOSTAT, 2020). D'autre part, la production de lait frais entier, des abats comestibles, de peaux fraîches et de graisses de mouton est de 35 000 tonnes, 45 000 tonnes, 25 000 tonnes et 5 000 tonnes, respectivement (FAOSTAT, 2020). De même, la laine des moutons constituait un produit stratégique pour de nombreuses familles au Maroc et ce avant l'arrivée des fibres synthétiques.



**Figure 2: Evolution de l'effectif ovin au Maroc entre 2009 et 2019 (FAOSTAT, 2020).**

Globalement, le cheptel ovin est réparti dans toutes les régions du Royaume, mais avec des proportions variables. On distingue quatre régions dite “à vocation ovine” qui comptent plus de trois quarts de l’effectif total (MAPM, 2014) :

- Plateau central (Chaouia - Rhamna - Abda) : 32%.
- Moyen Atlas : 27%.
- Plateau de l’oriental (Oujda – Figuig – Taza - Jerada) : 16%.
- Haut Atlas (Haouz – Tafilalt – Ouarzazate – Azilal - Essaouira) : 13%.

Ces moutons sont répartis sur l’ensemble du territoire Marocain et sont constitués majoritairement de plus de 90% de populations locales bien adaptées à leurs environnements. En effet, ces ovins, à côté des caprins, sont bien adaptés aux variations climatiques que les autres ruminants et se caractérisent par leurs rythmes de reproduction saisonniers et leur déplacement facile sur les reliefs accidentés.

#### **4. Adaptation locale et caractéristiques des races ovines marocaines**

##### **a. Adaptation locale**

Malgré que l’origine du concept de l’adaptation soit très ancien, avec Darwin qui est le premier à proposer une explication scientifique solide à l’apparition des adaptations (Darwin, 1859), les explications de Darwin étaient basées entièrement sur le mécanisme de sélection naturelle, moteur de ce processus adaptatif par le tri des individus les plus capables de

survivre et de se reproduire dans un environnement donné. L'adaptation est restée liée aux études de la spéciation à un niveau macro-évolutif. Pourtant l'adaptation correspond bien à un processus micro-évolutif se déroulant au niveau intraspécifique. En effet, la variation environnementale est omniprésente et les populations d'une espèce donnée s'adaptent à leurs conditions locales le long des gradients environnementaux ou entre des types d'habitats contrastés. C'est la notion de l'adaptation locale qui est restreinte à un certain nombre de populations. Dans le contexte actuel de changements climatiques, c'est cette adaptation qui pourrait jouer un rôle-clé dans la survie des populations (Franks & Hoffmann, 2012).

Les premières études sur les ovins du Maroc ont montré qu'ils ont une adaptation locale très importante et ils sont bien adaptés à leurs environnements locaux et aux variations climatiques (Sraïri, 2011).

#### **b. Les races ovines marocaines**

Sur le plan génétique, le cheptel ovin au Maroc est très diversifié et représente une part importante des ressources animales au Maroc. Il est représenté par plusieurs races ou populations différentes qui sont devenues, à travers plusieurs générations, rustiques et parfaitement adaptées à leur environnement dont la totale majorité sont les races pures standardisées (six races) et celles rustiques non standardisées (11 populations ou races non caractérisées). Le reste sont des races introduites qui sont principalement les races exotiques à viande. (Rapport national sur les RGA par MAPMDR, 2005).

Les six races reconnues officiellement, au Maroc, ont une répartition géographique bien déterminée (Figure 3) ; comme décrit dans le plan moutonnier (MARA, 1980) : BeniGuil sur les plateaux de l'Oriental (avec les centres de Guercif, Debdou, Berguent, Tandrara et Missouri), la Timahdite au Moyen-Atlas (avec pour centres Timahdite et Aïn Leuh), la Sardi sur les plateaux centraux de la Chaouia et de Khouribga, la Dman dans les vallées du Ziz et du Draâ et la race de l'Atlas le long de la chaîne atlasique.



## La distribution géographique des races ovines au Maroc



*Professionnels engagés pour  
une meilleure qualité*

Figure 3: Les principales races ovines du Maroc selon l'ANOC, et leur distribution sur les zones géographiques du pays (berceaux des races). (Site Web : [www.anoc.ma](http://www.anoc.ma)).

Depuis les années 2000, des programmes de création de nouvelles races synthétiques ont été mis en place pour améliorer la prolificité et la productivité du cheptel ovin marocain (Boujenane, 2000), puisque l'amélioration de la prolificité des races locales rustiques non prolifiques par la sélection n'est pas envisageable (El Fadili, 2011). Ces programmes ont visé l'utilisation de la race prolifique Dman caractérisée par ses performances de reproduction exceptionnelles, en croisement avec d'autres races locales pures (Sardi, Béni Guil, Timahdite ou Boujaad). Depuis, seule la race synthétique dite DS (Croisement entre la Dman et la Sardi) a été mise à l'épreuve chez certains éleveurs. Cette race a des performances zootechniques intermédiaires à celles des races parentales (Dman et Sardi) (Rapport national sur les RGA par MAPMDR, 2005). Afin d'augmenter la productivité des troupeaux ovins dans les zones agricoles, la race « INRA180 » a été créée à partir du croisement de métissage entre les races Dman et Timahdite et qui s'avère à la fois prolifique et adaptée aux conditions de pâturage (El Fadili, 2011). Plus récemment, et tout en visant toujours l'intensification de la production ovine et l'amélioration des revenus des éleveurs, une nouvelle race synthétique (dite : race "Deroua") caractérisée par sa croissance, sa bonne conformation et ses aptitudes d'adaptation, a été créée par le croisement entre la race prolifique Dman et la race Boujaad. Cette nouvelle race présente des performances de croissance et de viabilité prometteuses qui pourrait enrichir la gamme des races ovines locales marocaines (Benjelloun *et al.*, 2016).

#### **i. La race Beni Guil**

La race Beni Guil se trouve dans les zones des plateaux de l'oriental, Guersif, Debdou, Berguent, Tendirara, Missouri. Son effectif est estimé à environ 1 600 000 têtes (MAPM, 2014), soit 12% du cheptel ovin national. Cette race (Figure 4.A) se caractérise par une tête moyenne de couleur brune feu, des oreilles moyennes et demi horizontales, de grandes cornes spiralées chez le bélier et absentes chez la brebis, un profil busqué et chanfrein épais chez le mâle et droit ou très légèrement busqué chez la femelle (Boukhliq, 2002). Les Poids respectifs des adultes Mâles et Femelle sont de 70- 95 kg et 50- 60 kg. La Taille adulte est de 60 à 65 cm pour les mâles et de 40 à 50 cm pour les femelles (MAPM, 2014). Les membres sont fins et forts et la queue est longue et fine. La toison est blanche sans tâches, ni jarre.

#### **ii. La race Dman**

Cette race est élevée dans les palmeraies des régions présahariennes du sud du Maroc depuis longtemps. Elle se localise essentiellement dans les oasis des vallées des Dattes, du Ziz et du Draâ (Voir Figure 3). C'est une race de petite taille, du type longiligne et a une ossature fine.

La tête est étroite à profil légèrement busqué chez les femelles, nettement plus chez les mâles, avec parfois un plissement de la peau caractéristique sur le chanfrein. Les brebis et les béliers n'ont pas de cornes. L'absence des cornes chez les béliers différencie la race Dman des autres races locales. Les oreilles sont longues, implantées en bas derrière la tête et tournées vers le sol. Le cou est long, mince et porte toujours des pendeloques chez les brebis, plus rarement chez les béliers. La queue est fine et longue. La coloration de la tête et de la robe, peut être entièrement noire, brune ou blanche ou bien une combinaison de deux ou trois couleurs (Figure 4.E). La toison ne couvre souvent que le dos. Cette race est connue d'avoir une prolificité élevée et atteint la puberté à un âge précoce avec une longue saison de reproduction. (Boujenane, 1994 ; Boukhliq, 2002 ; Boujenane, 2006).

### **iii. La race Ouled Jellal**

Cette race est entièrement blanche à laine fine et à queue fine, à taille haute, à pattes longues aptes pour la marche (Figure 4.B). Elle est considérée comme la véritable race de la steppe et la plus adaptée au nomadisme. Cependant, elle craint les grands froids, la laine couvre tout le corps jusqu'au genou (Chellig, 1992). Le ventre et le dessous du cou sont nus pour une majorité des animaux de cette race, la tête est blanche avec des oreilles pendantes, une légère dépression à la base de son nez, des cornes spiralées de longueur moyenne chez le mâle et absentes chez la femelle, une taille haute, une poitrine légèrement étroite, des côtes et gigots plats et des pattes longues, solides et adaptées à la marche (Gredaal, 2008). Au Maroc, cette race qui est importée progressivement de l'Algérie peuple les plateaux de l'oriental et reste essentiellement abondante dans les troupeaux des Communes Rurales de Ouled Sidi Abdelhakem, Ain Béni Mathar et Tandrara (Bechchari *et al.*, 2006).

### **iv. La race Sardi**

La race Sardi appartient à la population ovine des plateaux de l'Ouest du Maroc. Elle peuple les régions situées dans le triangle formé par Béni Mellal, Settat et Khouribga (Chikhi et Boujenane, 2003). Elle se caractérise par une tête blanche avec un museau noir, des tâches noires autour des yeux (Figure 4.C), ce qui lui vaut l'appellation de « race à lunettes ». Chez le mâle, le profil est busqué, le crâne est large et porte des cornes blanches et puissantes. Les pattes sont blanches et sans laine, avec des points noirs aux extrémités à la pointe des jarres. Les ovins de race Sardi ont une grande taille, variant de 0,80 à 0,90m chez le mâle et de 0,55 à 0,65m chez la femelle. La toison est blanche, ferme et ne couvre pas le ventre (Boukhliq, 2002 ; Chikhi & Boujenane, 2003).

#### **v. La race Timahdite**

La race Timahdite a été définie en 1934 après les premiers travaux effectués par la Direction Générale de l'Agriculture. Il semble qu'elle est obtenue à partir du croisement entre race de la montagne et la race du Tadla au niveau des plateaux de l'Ouest (Boujenane, 2005). C'est une race rustique bien adaptée à presque l'ensemble des régions du territoire marocain telles que les zones céréalières, les zones montagnardes et la côte atlantique. Elle est appréciée par les éleveurs et très utilisée dans les croisements industriels simples, elle est à vocation viande. L'ovin de race Timahdite (Figure 4.D) a une tête moyenne, de couleur brune avec une laine blanche. La coloration brune s'étend jusqu'à l'arrière des oreilles et à la partie supérieure de la gorge. Les oreilles sont de taille moyenne, obliques à légèrement tombantes vers l'avant bien en arrière des yeux. Les cornes sont régulières et bien ouvertes chez le mâle et absentes chez la femelle. Il a une toison blanche sans tâche, sans jarre ni fibres colorées, entendues sur tout le corps, une queue fine et une taille moyenne (Boujenane, 1994 ; Boukhliq, 2002).

#### **vi. La race Boujaad**

La race Boujaad connue dans le passé sous le nom de Tadla est rencontrée sur les plateaux du centre-ouest du Maroc et plus précisément à Kasba Tadla, Oued Zem, Khouribga et Boujaâd (Figure 3). Elle est caractérisée par une assez grande taille et une tête lourde armée de cornes puissantes chez le mâle et absentes chez la femelle. Le chanfrein est droit chez la brebis, large et légèrement bombé chez le bélier. L'encolure est longue, épaisse et porte un léger fanon. Le dessus est assez large et le garrot est ressorti. La queue est fine et d'une longueur moyenne. La toison est de couleur blanche ou légèrement jaunâtre et moyennement abondante (Tlimate, 1996 ; Chikhi et Boujenane, 2005).

#### **vii. La race Beni Ahsen**

Elle se localise dans le long de la côte Atlantique, peut être à l'origine syrienne. C'est une race caractérisée par une tête longue de couleur brune ou noire, un profil droit légèrement busqué chez les mâles, des cornes petites ou absentes et des oreilles demi horizontales. Le corps est grand avec un cou long et un important fanon. La poitrine est resserrée, le dos est rectiligne, les membres sont longs et forts, la queue est fine et d'une longueur moyenne. La longueur du corps est de 95 cm et la hauteur de 90 cm chez les femelles. La toison est dense et de couleur blanche, très homogène et de bonne qualité. (Tlimate, 1996 ; Boukhliq, 2002).

### **viii. La race Saghro**

Cette race se localise dans les montagnes de Saghro et les zones avoisinantes au Haut Atlas (Figure 3). C'est une race rustique et très adaptée aux conditions climatiques arides et à la géographie très accidentée de sa région de vie. Elle est produite sur parcours et elle capable de se déplacer pour de longues distances à travers les étages climatiques pour son alimentation. La qualité de la toison est un barrage naturel contre les agressions climatiques, surtout les grandes variations de la température.

Cette race a un gabarit moyen du type longiligne. Les mâles sont plus grands et plus robustes que les femelles. La robe est uniformément blanche sur l'ensemble du corps hormis la tête et les oreilles. Chez la femelle, la tête est uniforme allongée chez la femelle, mais elle est plus large et massive chez le mâle. La tête est recouverte de poils très fins de coloration marron qui peut atteindre la partie supérieure de la gorge. Quelques sujets montrent une extension de poils blancs. Les cornes sont bien développées formant une spirale horizontale autour des oreilles chez les mâles, tandis qu'elles sont absentes chez les femelles. Les membres sont longs et solides et couvert de poils très fins blancs. La toison, avec ses poils longs et denses, confère à l'animal une résistance au froid, à la pluie et à la neige.



**Bélier de la race BeniGuil**



**Bélier de la race Ouled Jellal**



**Bélier de la race Sardi**



**Bélier de la race Timahdite**



**Bélier de la race Dman**

**Figure 4: Phénotypes de cinq principales races marocaines de moutons.**

## II. La génomique des populations

### 1. Diversité génétique

La diversité génétique ou bien les combinaisons de gènes variées dont la source principale est la reproduction sexuée, permet l'adaptation aux changements et modifications de l'habitat d'une espèce donnée, ce qui favorise ainsi et assure la survie de cette espèce. En effet, les espèces dépendent les unes des autres pour survivre et au cas où une espèce disparaît, d'autres espèces peuvent également disparaître. D'où l'importance de cette diversité et de sa préservation afin d'éviter l'extinction d'une espèce et la perte de la diversité pour assurer la stabilisation des différents niveaux de la biodiversité.

Cette diversité génétique des organismes est le résultat des variations des séquences d'ADN et des effets de l'environnement. La variation génétique est considérable chez les individus d'une espèce donnée, à l'exception des jumeaux monozygotes, qui possèdent une séquence d'ADN unique. Ces variations d'ADN sont des mutations résultant de la substitution des nucléotides simples (Polymorphisme d'un seul nucléotide : SNP – *Single Nucleotide Polymorphism*), l'insertion ou l'élimination de fragments d'ADN de différentes longueurs (d'un seul nucléotide à plusieurs milliers de nucléotides) ou la duplication ou l'inversion de séquences d'ADN. Ces variations d'ADN sont classifiées comme « neutres » si elles ne produisent aucun changement aux caractères métaboliques ou phénotypiques et, par conséquent, ne sont pas sujets à une sélection positive, négative ou équilibrée ; autrement, elles sont appelées « fonctionnelles ». Les mutations des nucléotides clés d'une séquence de codage peuvent changer la composition des acides aminés d'une protéine et conduire à de nouveaux variants fonctionnels. Ces variants peuvent perdre leur fonctionnalité complètement ou même gagner une nouvelle fonction. Cependant, les mutations dans les régions régulatrices peuvent affecter les niveaux et les modèles d'expression génétique ; par exemple, elles peuvent désactiver ou activer les gènes ou sur-exprimer ou sous-exprimer les protéines des tissus spécifiques aux différentes phases physiologiques ou de développement.

D'autre part, le nombre d'allèles par population et l'hétérozygotie sont les paramètres les plus communément utilisés pour évaluer la diversité intra- raciale. Cependant, les paramètres les plus simples pour évaluer la diversité interraciale sont la différenciation génétique ou les indices de fixation. Plusieurs paramètres ont été proposés, mais le plus utilisé est l'indice  $F_{ST}$  - indice de fixation (Weir & Basten, 1990), qui mesure le degré de différenciation génétique des sous-populations par le calcul des variances standardisées des fréquences alléliques des

populations. La signification statistique se calcule pour les valeurs de  $F_{ST}$  entre paires de populations (Weir & Cockerham, 1984) pour tester l'hypothèse nulle d'un manque de différenciation génétique entre les populations et, par conséquent, la partition de la diversité génétique (Mburu *et al.*, 2003). D'autre part, l'analyse de variance moléculaire (AMOVA) est utilisée surtout pour évaluer la distribution de la diversité dans ou entre des groupes de races (Excoffier *et al.*, 1992).

## **2. Déséquilibre de liaison (LD)**

Il s'agit d'un terme utilisé dans l'étude de la génétique des populations pour l'association d'allèles sur deux loci ou plus sur le même chromosome ou sur deux chromosomes différents. Il décrit une situation dans laquelle certaines combinaisons d'allèles et de marqueurs génétiques se produisent plus ou moins fréquemment dans une population qu'attendu d'une formation aléatoire d'haplotypes des allèles basés sur leurs fréquences. Il est déterminé par les interactions de la valeur adaptative entre les gènes ou par des processus non adaptatifs tels que la structure de la population, la consanguinité et les effets stochastiques. Son ampleur dans le génome représente un élément clé qui conditionne les études d'associations pangénomiques et les recherches des signatures de sélection via des échantillons de marqueurs génomiques et dépend également de la taille efficace des populations ( $N_e$ ) (Tenesa *et al.*, 2007 ; Lewis & Knight 2012).

## **3. Forces évolutives**

La diversité génétique des espèces et leur évolution sont conditionnées par des modifications de fréquences alléliques à l'échelle des populations par des processus démographiques et adaptatifs. Parmi ces processus, la dérive génétique (incluant les goulets d'étranglements), la migration ou la consanguinité affectent le génome entier. D'autres processus ont des effets spécifiques se limitant à un ou quelque locus tel que la sélection, la mutation, la recombinaison ou les appariements assortatifs.

Depuis son émergence au début du XXème siècle, on s'intéressait à l'étude des variations des fréquences alléliques sous l'influence de ces processus évolutifs (Wright 1931 ; Fisher 1958). La génétique des populations a fourni des outils conceptuels et statistiques pour dissocier ces processus et inférer leurs effets à partir de la variabilité génétique observée. Ceci a permis de développer des approches intégrées visant à décrire simultanément les bases génétiques des variations phénotypiques et l'évolution des gènes qui sous-tendent ces variations (Black *et al.* 2001).



Ces études requièrent de prime abord la capacité de caractériser les variations génétiques des génomes. Jusqu'au début des années 2000, le choix des marqueurs moléculaires était limitant pour avoir une vision d'ensemble des variations qui ne sont pas réparties uniformément à l'échelle du génome. Les principaux marqueurs qui donnaient accès aux fréquences alléliques, i.e. les marqueurs co-dominants sont les microsatellites qui ne permettent pas de caractériser la variabilité de l'ensemble du génome (maximum quelques dizaines de loci caractérisables conjointement). Cependant, d'autres marqueurs qui couvraient mieux le génome comme les AFLP sont dominants, i.e. ne permettent pas d'accéder aux fréquences alléliques. Leur utilisation pour détecter la variabilité adaptative par exemple reste limitée (Jones *et al.*, 2013).

#### **4. Polymorphisme du génome et marqueurs moléculaires**

Les polymorphismes génétiques sont des différences génétiques entre individus qui sont transmissibles d'une génération à l'autre. Ces variations s'étendent de la taille d'un chromosome à la simple variation de base nucléotidique. Les différents variant observables sont appelés allèles. Les polymorphismes ont des mécanismes de genèse différents mais ont souvent pour origine des dysfonctionnements des mécanismes de réplication du génome. On trouve également les polymorphismes chromosomiques qui sont des altérations de l'intégrité des chromosomes appelées aneuploïdies ou des relocalisations de fragments de chromosomes telles que des translocations, inversions, fusions ou fissions.

Grâce aux progrès récents de la biologie moléculaire, en particulier la technique d'amplification des séquences d'ADN par PCR (Réaction en Chaîne par Polymérase), de nombreux marqueurs moléculaires sont rendus disponibles et organisés en cartes génétiques dans la plupart des espèces animales.

Ces marqueurs moléculaires servent de repères pour suivre la transmission d'un segment de chromosome d'une génération à l'autre et sont notamment utilisés pour rechercher les gènes qui gouvernent des caractères d'intérêt. Ils représentent un outil très utile à la gestion génétique des populations et sont complémentaires aux marqueurs phénotypiques. Parmi ces marqueurs, on peut citer :

##### **a. Polymorphismes de longueur des fragments de restriction (RFLP)**

Les marqueurs RFLP sont considérés comme les premiers marqueurs moléculaires basés sur l'ADN (Edwards & McCouch, 2007). Ils peuvent être décrits comme des séquences de variations génomiques spécifiques à l'espèce. Ils sont identifiés, comme des différences dans

la longueur des fragments d'ADN après un processus d'hybridation, en utilisant les enzymes de restriction qui coupent l'ADN uniquement sur des sites de restriction déterminés.

A présent, l'utilisation la plus courante des RFLP est la PCR-RFLP ; dont il s'agit d'effectuer tout d'abord une PCR pour que l'isolement de l'ADN soit suffisant, avant de l'exposer à une enzyme de restriction spécifique qui coupe uniquement une des formes alléliques, pour détecter les allèles qui diffèrent en séquence à un site de restriction donné. Les amplicons digérés sont généralement résolus par électrophorèse sur gel (Zehner *et al.* 1998 ; Mueller & Wolfenbarger 1999). Les polymorphismes identifiés avec les RFLP peuvent être dus à des changements de base uniques générant une perte ou un gain de sites de restriction, ou peuvent provenir d'une insertion ou d'une suppression entre des sites de restriction.

#### **b. ADN polymorphes amplifiés au hasard (RAPD)**

Les marqueurs RAPD (Random Amplified Polymorphic DNA) ont été décrits pour la première fois en 1990 par Williams *et al.* (1990) et Welsh & McClelland (1990). La procédure est une amplification par PCR à faible stringence avec une séquence d'ADN aléatoire comme une seule amorce qui génère des fragments d'ADN inconnus qui sont utilisés pour générer un profil génétique spécifique pour chaque souche d'ADN (Wang *et al.* 1993 ; Vignal *et al.* 2002). Les RAPDs sont des marqueurs dominants (Vignal *et al.* 2002)

#### **c. Les polymorphismes de longueur de fragments amplifiés (AFLP)**

Cette technique a été proposée par Vos *et al.* (1995), qui ont structuré la méthodologie en trois étapes : (i) Restriction de l'ADN et ligature des adaptateurs oligo-nucléotidiques. (ii) L'amplification sélective d'ensembles de fragments de restriction. (iii) L'analyse des fragments amplifiés sur gel. Elle est basée sur une amplification sélective, par PCR, des fragments de restriction à partir d'une digestion totale de l'ADN génomique. Les variations sur de nombreux loci peuvent se ranger simultanément pour détecter les variations des nucléotides uniques des régions génomiques inconnues, où une mutation donnée peut être souvent présente dans les gènes fonctionnels non déterminés.

Les AFLP sont des marqueurs bi-alléliques dominants qui ont une bonne reproductibilité (Vos *et al.*, 1995). Mais, le principal inconvénient de cette méthode est la difficulté à détecter les marqueurs homologues, car elle génère principalement des marqueurs dominants plutôt que codominants (Vignal *et al.* 2002), ce qui réduit leur pouvoir lors des analyses

génétiques de la population sur la diversité intra- raciale et la consanguinité. Cependant, les profils des AFLP sont hautement informatifs dans les cas de l'évaluation des relations entre les races et les espèces apparentées et ils restent encore largement utilisés pour le génotypage, l'analyse phylogénétique ou l'identification d'espèces qui possèdent des génomes grands et complexes.

#### **d. Séquences répétées en tandem (SSR)**

Appelés satellites, minisatellites ou microsattellites en fonction de leurs tailles, ces séquences répétées en tandem correspondent à la répétition d'un motif particulier dans une séquence. Ce sont des polymorphismes multi-alléliques. Les microsattellites sont des motifs de 1 à 5 paires de bases répétées de 2 à 50 fois pour une taille totale inférieure à 300 paires de bases ; les mini-satellites sont des motifs de 15 à 100 paires de bases répétées entre 15 à 50 fois pour une taille totale entre 1 et 5 kb ; les satellites sont de grands motifs (alpha : 171 paires de bases, beta : 68 paires de bases) répétées en tandems entrant la plupart du temps dans des mécanismes cellulaires tels que la méiose.

De tels polymorphismes peuvent avoir un impact sur le bon fonctionnement d'une unité génétique comme dans le cas de la dystrophie myotonique où un codon CTG est répété à plus de 37 copies dans le gène *DMPK*, perturbant ainsi la structure de la protéine.

#### **e. Les séquences uniques détectées dans le génome**

Sont des séquences d'ADN qui se produisent seulement une fois dans un génome, à une position connue. Elles ne sont pas nécessairement polymorphiques et sont utilisées pour créer des cartes physiques.

#### **f. Insertion-délétion**

Les insertions-délétions ou plus communément appelées Indels sont des fragments nucléotidiques rajoutés ou retirés par rapport au génome de référence. Ils sont pour la plupart du temps bi-alléliques et sont notés A/AT ou bien -/T dans les bases de données. Ils s'étendent de 1pb à 1kb. En général, lorsqu'ils sont présents dans la séquence codante, ils entraînent un décalage du cadre de lecture entraînant une traduction totalement différente de l'originale. En moyenne, un être humain compte entre 192 et 280 décalages du cadre de lecture dans son génome.

### **g. Polymorphisme du nombre de copies (CNV)**

Les "Copy Number Variations" sont un type de polymorphisme correspondant à une large séquence d'ADN (>1kb jusqu'à plusieurs Mb) présente en un nombre variable de copies par rapport au génome de référence. Contrairement aux satellites, ils ne sont pas répétés en tandem mais à travers tout le génome. Les CNV sont issus d'évènements d'insertion, de délétion ou de duplication, et peuvent influencer sur le niveau d'expression des gènes et entraîner des pathologies.

### **h. Polymorphismes mono-nucléotidique (SNP)**

Le SNP (Single Nucleotide Polymorphism) est la plus petite forme de polymorphisme car elle n'affecte qu'une seule paire de bases nucléotidiques. Les marqueurs SNP sont des mutations ponctuelles stables qui constituent le type de variation génétique le plus courant et le plus abondant (Gilles *et al.* 1999) et ils se produisent donc partout dans le génome. Pour cette raison, ils sont considérés comme des marqueurs génétiques potentiellement précieux (Garrick & Snell 2005). Il existe au maximum quatre allèles, pour les quatre bases : A, T, C et G, à n'importe quelle position dans le génome, mais le plus souvent il n'y a que deux allèles : l'allèle ancestral et l'allèle dérivé d'une mutation de l'allèle ancestral (Garrick & Snell 2005). Sous l'effet du déséquilibre de liaison, les SNP qui sont proches les uns des autres ont tendance à être hérités ensemble, ce qui permet d'identifier des régions de marqueurs proches. Ces régions de variants liés sont connues sous le nom d'haplotypes (International HapMap Consortium, 2008). Ils fournissent la plus grande densité de marqueurs et permettent de faire des inférences entre des ensembles de données indépendants (Nielsen, 2000). Dans certaines situations, les SNP sont le seul moyen de trouver des marqueurs très proches ou à l'intérieur d'un gène d'importance significative, ou peuvent fournir le moyen de détecter des éléments génétiques fonctionnels (Meuwissen *et al.*, 2013). Pour toutes ces raisons, les marqueurs SNP sont considérés comme les meilleurs marqueurs moléculaires (Edwards & McCouch, 2007). La plupart des SNP sont localisés dans les régions non codantes et n'ont aucun impact direct sur le phénotype d'un individu. Cependant, certains introduisent des mutations dans des séquences ou des régions d'expression influençant l'expression génique (promoteurs, amplificateurs) et peuvent donner lieu à des changements dans la structure ou la régulation des protéines. Les technologies de génotypage par puce SNP permettent d'obtenir des panels d'environ 50K ou même plus de 700K SNP à l'échelle du génome (Pérez-Rodríguez *et al.*, 2013).

## 5. Séquençage des génomes complets

Les méthodes de séquençage de l'ADN utilisées avant les années 1980 étaient manuelles (i.e., le séquençage Sanger). Plusieurs génomes entiers de bactériophages et de virus animaux ont été séquencés par ces techniques, mais le passage à des méthodes de séquençage plus rapides et automatisées dans les années 1990 a facilité le séquençage des plus grands génomes bactériens et eucaryotes (Alberts *et al.*, 2008).

Le premier organisme dont le génome entier a été séquencé est *Haemophilus influenzae* en 1995 (Fleischmann *et al.*, 1995). Par la suite, les génomes d'autres bactéries et de certaines archées ont été séquencés en premier, en grande partie en raison de la petite taille de leur génome. *Haemophilus influenzae* a un génome de 1 830 140 paires de bases d'ADN (Fleischmann *et al.*, 1995). En revanche, les eucaryotes, qu'ils soient unicellulaires ou multicellulaires, comme *Amoeba dubia* et l'homme (*Homo sapiens*) respectivement, ont des génomes beaucoup plus grands. *Amoeba dubia* a un génome de 700 Milliards de paires de nucléotides réparties sur des milliers de chromosomes (Pellicer *et al.*, 2010).

Les premiers génomes de bactéries et d'archées, dont celui de *Haemophilus influenzae*, ont été séquencés par séquençage Shotgun (Fleischmann *et al.*, 1995). Concernant les eucaryotes, le premier génome qui a été séquencé est celui d'un organisme eucaryote unicellulaire : *Saccharomyces cerevisiae* en 1996 et qui correspond à un génome d'environ 12 millions de paires de nucléotides (Goffeau *et al.*, 1996). Par la suite en 1998, le premier eucaryote multicellulaire : le ver nématode (*Caenorhabditis elegans*) a été séquencé (The C. elegans Sequencing Consortium, 1998). Les génomes eucaryotes sont séquencés par plusieurs méthodes, notamment le séquençage Shotgun de courts fragments d'ADN et le séquençage de clones d'ADN plus grands.

En 1999, la séquence d'ADN complète du chromosome 22 de l'homme a été publiée (Dunham *et al.*, 1999). Par la suite en 2000, le génome de la drosophile (*Drosophila melanogaster*) qui est un organisme modèle dans la recherche expérimentale a été également séquencé. En 2001, une ébauche de la séquence complète du génome humain a été publiée (Venter *et al.*, 2001). Concernant, les espèces végétales, le premier génome qui a été entièrement séquencé est celui d'*Arabidopsis thaliana* (The Arabidopsis Genome Initiative, 2000).

Le séquençage du génome entier (Whole genome sequencing) est le processus qui consiste à déterminer la totalité de la séquence d'ADN du génome d'un organisme. Il pourrait être un outil important pour guider l'intervention thérapeutique à l'avenir. Au niveau des SNP, il a

permis d'identifier les variantes fonctionnelles à partir des études d'association et d'améliorer les connaissances dont disposent les chercheurs qui s'intéressent à la biologie de l'évolution, et il pourrait également jeter les bases de la prédiction de la susceptibilité aux maladies et de la réponse aux médicaments.

## **6. Applications de la génomique des populations**

### **a. Recherche des signatures de sélection**

C'est une approche alternative à l'identification des régions des génomes avec les gènes pertinents. Il s'agit de la détection des « signatures de sélection » par l'approche dite génomique des populations (Black *et al.*, 2001 ; Luikart *et al.*, 2003). Cette approche est basée sur le fait que la sélection n'affecte que certains loci (Cavalli-Sforza, 1966) par opposition aux autres forces évolutives dites neutres agissant sur l'ensemble du génome (e.g., dérive génétique, flux de gènes...). Elle consiste en l'utilisation d'un échantillonnage à l'échelle du génome pour identifier ces loci singuliers qui sont affectés par des forces évolutives propres à un locus (e.g., la sélection et la mutation). Les deux principes fondamentaux de cette approche sont :

- Les loci en sélection se comportent souvent différemment et montrent des modèles aberrants (Outliers) de variation, un déséquilibre de liaison et un indice  $F_{ST}$  qui diminuent et une perte de diversité (hausse de diversité si les locus sont dans une sélection équilibrée).
- La sélection influencera également, par les effets "autostop", les marqueurs liés facilitant la détection d'une signature de sélection (effets aberrants).

De même, cette approche peut identifier les gènes sujets à une forte pression de sélection et éventuellement fixés au sein des races et, également, les gènes impliqués dans l'adaptation aux environnements extrêmement difficiles comme la résistance aux maladies.

L'identification des signatures génomiques des événements de la sélection se divisent en deux catégories qui vont correspondre à la recherche de signatures moléculaires de la sélection naturelle et/ou artificielle entre espèces ou entre populations. Ainsi, l'identification des signatures de sélection repose principalement sur deux approches :

- L'une est celle des haplotypes étendus, où un allèle sélectionné augmente sa fréquence si rapidement que son association avec les polymorphismes voisins n'est pas

réarrangée par les événements de recombinaisons génétiques qui s'effectuent à chaque génération.

- L'autre est une approche basée sur l'identification des allèles fortement différenciés, dont un allèle est considéré sélectionné dans une population lorsqu'il cause une plus grande différence de fréquence entre populations que pour les allèles sous évolution neutre.

Les méthodes développées pour la détection de la sélection au sein des populations d'une espèce se divisent en tests intra-population et inter-populations et présentent une efficacité différente pour la détection des balayages sélectifs forts et modérés.

Concernant les méthodes basées sur le polymorphisme au sein d'une seule population (intra-population), elles ont pour objectif de détecter des changements de variabilité d'une région du génome par rapport au reste du génome. Parmi ces méthodes, on distingue celles étudiant des spectres des fréquences alléliques comparés entre régions génomiques (Simonsen *et al.*, 1995) et qui peuvent être modélisés par des chaînes de Markov cachées (Kern & Haussler, 2010). Elles sont bien adaptées à la détection de balayages complets et sont plus sensibles aux récentes signatures de sélection, telle que la méthode freqHMM (Boitard *et al.*, 2012). Également, les méthodes basées sur le déséquilibre de liaison tel que l'iHs (Voight *et al.*, 2006) et REHH (Sabeti *et al.*, 2002) sont des méthodes puissantes pour détecter des balayages forts et récents (Vaysse, 2011). En fin, les méthodes basées sur l'hétérozygotie relative, elles recherchent une baisse de polymorphisme par la comparaison de la quantité de sites polymorphes dans la région étudiée et dans le reste du génome.

Quant aux méthodes inter-populationnelles, elles permettant la recherche de balayage sélectifs modérés et sont souvent basées sur l'indice de fixation de Wright ( $F_{ST}$ ) qui se calcule en regroupant différentes populations et représente la fraction de la variabilité de la population totale qui est due à la division en sous-populations. Cet indice varie de zéro lorsqu'il n'y a pas de structure de population à 1 quand les populations ont fixé des allèles différents. L'indice  $F_{ST}$  s'appuie sur les changements de fréquences alléliques des polymorphismes entre populations. En l'absence de sélection, le  $F_{ST}$  sera influencé par la dérive génétique qui affecterait tous les locus de la même manière alors que la sélection d'une population sur un locus donné augmentera le  $F_{ST}$  obtenu en comparant cette population aux autres. Les approches courantes visant à séparer les processus sélectifs des processus neutres se concentrent sur la variance de l'indice  $F_{ST}$  pour détecter la sélection

positive, comme le fait le test original (LK) de Lewontin et Krakauer (1973) qui repose sur la comparaison de la variation de  $F_{ST}$  entre locus par rapport à une variation théorique qui est observée si (i) les sous-populations proviennent de la sélection aléatoire d'individus d'une population générale et (ii) si le  $F_{ST}$  est identique pour chaque locus. Ce test ne tenant pas compte de la grande variabilité entre locus, différentes approches de recherche de signature de sélection ont été proposées, comme les méthodes de calcul Bayésien implémentées par l'utilisation de méthodes de Monte-Carlo sur des chaînes de Markov (Beaumont & Balding, 2004) ou l'analyse d'une valeur moyenne des  $F_{ST}$  sur des fenêtres regroupant plusieurs marqueurs (Weir *et al.*, 2005).

Les limites de ces méthodes de détection des signatures de sélection, basées sur l'utilisation de l'indice  $F_{ST}$ , ont été identifiées et bien caractérisées dans certaines études (Beaumont, 2005 ; Excoffier *et al.*, 2009 ; Bierne *et al.*, 2013). En effet, la principale limite de ce type de méthodes a été identifiée par Robertson (1975) et par Nei et Maruyama (1975) ; qui ont montré qu'un indice  $F_{ST}$  localement élevé, du fait de la structuration de la population, peut conduire à considérer un marqueur neutre comme candidat à la sélection.

Les statistiques de test sont devenues plus sophistiquées en reposant sur des modèles démographiques plus réalistes qu'auparavant (Vitalis *et al.*, 2001 ; Foll & Gaggiotti, 2008). Pour mieux différencier les effets liés à la démographie de ceux dus à la sélection, des tests ont été développés en incorporant d'autres types d'information ; comme la matrice de parenté entre populations (Bonhomme *et al.*, 2010 ; Fariello *et al.*, 2013), une variable de différenciation environnementale (de Villemereuil & Gaggiotti, 2015) ou bien une distribution neutre du  $F_{ST}$  déduite des génotypes (Whitlock & Lotterhos, 2015).

D'autre part, plusieurs méthodes inter-populationnelles, de recherche de signatures de sélection, qui exploitent la différenciation entre populations et qui sont flexibles et aboutissantes, ont été développées et sont distribuées sous forme de programmes documentés ; comme XP-EHH, hapFLK, Bayescenv ou des packages sous R (outFLANK, PCAdapt).

L'approche du XP-EHH (Cross Population Extended Haplotype Homozygosity) (Sabeti *et al.*, 2007) se base sur la comparaison des haplotypes de deux populations pour détecter des empreintes fortes de sélection. La comparaison de l'hétérozygotie relative entre deux populations peut également permettre de détecter une région génomique qui aurait perdu plus de diversité dans une population que dans une autre.



## **b. Approche des tests d'association pangénomiques**

L'approche des études d'association à l'échelle du génome (GWAS) a été proposée pour la première fois par Risch & Merikangas (1996) comme méthode statistique pour détecter des variantes communes ayant des effets génétiques modestes par rapport aux études de liaison. Un effort de collaboration mondiale appelé « Projet HapMap » a été lancé en 2003 pour caractériser les modèles d'haplotypes dans le génome humain et par la suite pour identifier le polymorphisme d'un seul nucléotide (marqueur SNP). Les ressources HapMap ont guidé la conception et l'analyse des études d'association génétique qui mettent en lumière la variation structurelle et la recombinaison, et ont identifié les locus impliqués dans la sélection naturelle au cours de l'évolution humaine.

La découverte de nouveaux gènes de susceptibilité est cruciale pour une amélioration de la compréhension des mécanismes biologiques responsables des variations phénotypiques complexes. Les régions génomiques qui sont identifiées par des études GWAS sont appelées des locus à trait quantitatif : des QTL (Quantitatif Trait Loci). La variation d'un caractère phénotypique peut être expliquée par un ou par plusieurs QTL (William & Moore, 2012). Par conséquent, la notation du caractère doit être faite le plus précisément possible et de manière quantitative pour que l'analyse GWAS sera plus puissante. Depuis la découverte des GWAS, des études d'association ont été de plus en plus utilisées pour révéler les relations entre les SNP et des maladies particulières (Libioule & Bours, 2012 ; Chouraki, 2013) et ont montré un énorme potentiel pour la détection de QTL (Buntjer *et al.*, 2005).

Ces études GWAS consistent à étudier la corrélation entre les fréquences des milliers/millions de variants, du génome, distribués sur l'ensemble des chromosomes, et les données phénotypiques, en utilisant des programmes conçus à cette fin. Le nombre très important de tests statistiques effectués nécessite une puissance de calcul importante et une correction sur tests multiples (ex : la correction de Bonferroni :  $p < 5 \times 10^{-8}$ , qui est généralement considérée comme limite de significativité). De grands effectifs sont nécessaires pour avoir une puissance statistique suffisante. La stratification de la population influence largement les résultats de ces études d'association (Korte & Farlow, 2013). Une étape de réplification des associations significatives dans une population indépendante est importante pour une validation des résultats. Au cours des dernières années, les GWAS ont permis d'identifier des centaines de nouveaux marqueurs SNP associés à diverses maladies multifactorielles et à divers caractères phénotypiques (Libioule & Bours, 2012 ; Chouraki, 2013 ; Qiao *et al.*, 2015 ; Zhang *et al.*, 2016 ; Ji *et al.*, 2017).

### III. Objectifs et travaux de la thèse

À la lumière des informations présentées dans cette revue bibliographique, nous avons tenté d'en connaître plus sur la diversité génétique des races ovines au Maroc, d'en établir une traçabilité de la création de ces races (Evolution démographique, signatures de sélection) et d'en étudier les bases génomiques de leurs variations phénotypiques liées à leurs potentiel adaptatif et productif.

Les travaux de cette thèse sont structurés en quatre axes principaux :

- La caractérisation de la diversité génomique neutre ainsi que les paramètres de la démographie de cinq races ovines au Maroc avec la considération de deux autres populations/groupes de moutons (un groupe de moutons sauvages et un autre groupe de moutons cosmopolites) afin de comparer leurs histoires démographiques en estimant l'évolution de leurs tailles efficaces au cours du temps. Dans le cadre de cet axe, nous avons utilisé les données de génomes complets de reséquençage (à une couverture de 12x) de 87 moutons, appartenant aux principales races locales marocaines, combinées avec celles de : (i) un échantillon de mouflons asiatiques (*Ovis Orientalis*) qui sont connus pour être l'ancêtre sauvage des moutons domestiques (Rezaei, 2007). Ledit échantillon a été prélevé auparavant dans le Croissant Fertile (centre de domestication des moutons). (ii) un groupe de moutons de races cosmopolites échantillonnés dans les cinq continents. La race Ouled Jellal, importée de l'Algérie, est élevée au Maroc au niveau de la région de l'Oriental depuis des décennies (Bechchari *et al.*, 2000 ; 2014) et les individus considérés dans cette étude représentent la population Ouled Jellal marocaine. Ces cinq races ovines sont représentatives de la diversité géographique du Maroc ; ce qui devrait permettre d'évaluer la diversité présente au sein de ces populations ovines du pays.
- L'identification des gènes sous sélection au niveau des cinq principales races ovines du Maroc en utilisant les données de génomes complets. Dans cet axe nous avons essayé d'identifier les signatures de sélection probables partagées et celles spécifiques à chacune de ces populations en faisant le lien avec leur variabilité phénotypique ainsi que leur adaptation locale. Cela pourra nous permettre d'apporter de nouveaux éléments sur les bases génomiques des mécanismes adaptatifs et productifs chez les races étudiées. Ces éléments pourraient être utiles lors de la conception éventuelle des schémas de sélection pour une amélioration durable de cette espèce au Maroc.

- L'étude de l'homogénéisation génétique des races ovines indigènes du Nord d'Afrique (Maroc et Algérie). Concernant cet axe, nous avons étudié certains paramètres de diversité et différenciation génétique (Distances génétiques  $F_{ST}$ , analyses des segments IBD, Structure de la population, ...) en utilisant un panel de données de 36 376 SNP, dont trois races du Maroc sont considérées comme transfrontalières avec trois races de l'Algérie : Beni Guil du Maroc/Hamra d'Algérie, Dman des deux pays et la race Ouled Jellal des deux pays.
- L'étude des bases génomiques des caractères morphométriques de 160 moutons du Maroc en utilisant leurs données de génomes complets (tous les variants du génome, avec une couverture de 12 fois). Cette étude a visé la recherche des variants du génome qui sont potentiellement responsable des variations morphométriques chez les moutons marocains. Les données de génomes complets, surtout à cette bonne résolution, devraient permettre de décrypter les sources de variations de ces phénotypes via des tests d'associations pangénomiques (GWAS).

Ces quatre axes de nos travaux de recherches sont à des stades plus ou moins avancés de réalisation. Les trois premiers axes sont finalisés et les articles scientifiques correspondants ont été publiés. Le dernier axe est en cours de finalisation. Ce travail de thèse discute les résultats obtenus à ce jour.

Tous les analyses des données génomiques dans ce travail ont été effectués en utilisant l'invite de commande linux, en raison de la massivité des données (Big data) des variants des génomes qui ne peuvent être manipulés qu'en utilisant des algorithmes qui peuvent supporter ces "Big data" et qui sont plus avancés et mieux adaptés à ce genre d'analyses de la génomique des populations. Cependant, tous ces programmes nécessitent la création des scripts sous LINUX pour les faire tourner ; ce qui nécessite de bonnes connaissances dans le domaine de Bio-informatique.

# **CHAPITRE II :**

# **MATÉRIEL ET MÉTHODES**

## **I. Echantillonnage et production des données génomiques**

### **1. Echantillonnage du matériel biologique**

La collecte des échantillons a été effectuée dans une large partie du Maroc couvrant une gamme contrastée (~400.000 km<sup>2</sup> ; partie du Maroc dans la gamme de latitude [28°- 36°]). Une grille d'échantillonnage composée de 162 cellules de 0,5° de longitude et de latitude a été établie, et un maximum de 3 animaux non apparentés a été échantillonné par troupeau dans 3 troupeaux par cellule.

Pour chaque individu, des échantillons de tissus de la partie distale de l'oreille ont été prélevés et placés dans de l'alcool pendant 24 heures, puis transférés dans un tube de gel de Silice jusqu'à l'extraction de l'ADN. Un total de 412 troupeaux d'ovins dans la zone d'échantillonnage a été couvert, parmi lesquels 164 individus ont été sélectionnés. Le critère le plus important était d'optimiser la sélection afin de représenter un large éventail de conditions environnementales parmi ces échantillons. Un autre point était de considérer l'espace géographique afin de maximiser la répartition des individus sur la zone couverte et d'assurer une représentativité spatiale de toutes les régions. Ces critères ne peuvent être pris en compte dans le cas d'un échantillonnage aléatoire traditionnel.

Afin de choisir des échantillons aussi différents que possible, une analyse en composantes principales (ACP) sur les données des échantillons (sur 117 variables extraites de la base de données de l'Unité de Recherche Climatique (New *et al.* 2002) a été effectuée. Cette analyse ACP a permis de maximiser la distance écologique entre les fermes. Ensuite et pour regrouper les fermes échantillonnées en fonction de leurs distances écologiques, une classification hiérarchique ascendante a été réalisée sur les 7 premiers axes de l'ACP qui absorbent 96% de la variance. En utilisant les critères de Ward, le nombre de classes a été réduit à 164 (Escoffier & Pages 2008).

Après regroupement, un individu par classe a été sélectionné. Afin d'assurer la représentativité spatiale, des échantillonnages aléatoires ont été effectués puis le choix a été fait pour celui qui présentait l'indice de répartition maximal (c'est-à-dire la somme maximale des distances entre chaque ferme et son plus proche voisin).

## **2. Extraction d'ADN**

L'extraction de l'ADN a été réalisée à l'aide du kit Puregene Tissue de Qiagen® en suivant les instructions du fabricant (Société QIAGEN®). Ensuite, 500ng d'ADN de chaque échantillon a été cisailé dans une gamme de 150-700 pb en utilisant l'instrument Covaris® E210 (Covaris, Inc., USA). L'ADN cisailé a été utilisé pour la préparation de bibliothèques Illumina® selon un protocole semi-automatisé. La réparation des extrémités et les adaptateurs compatibles avec Illumina® (BiooScientific) ont été effectués à l'aide du système de préparation de bibliothèque 'SPRIWorks' et de l'instrument SPRI TE (Beckmann Coulter), selon le protocole spécifié par le fabricant. Une sélection de taille de 300-600 pb a été appliquée afin de récupérer le plus grand nombre de fragments. Par la suite, les fragments d'ADN ont été amplifiés par PCR en utilisant Platinum Pfx Taq Polymerase Kit (Life® Technologies) et des amorces spécifiques aux adaptateurs Illumina®. Les librairies ont été purifiées avec des billes AMPure XP 0,8x (Beckmann Coulter). Après l'analyse du profil des librairies par le bio-analyseur Agilent 2100 (Agilent® Technologies, États-Unis) et après la quantification par qPCR ; les librairies ont été préparées dans une cellule de flux en paires sur l'Illumina HiSeq2000 (Illumina®, USA).

## **3. Données de génome complet – projet NEXTGEN**

Les séquences de génomes entiers (WGS) des 164 moutons, sélectionnés en tant que représentatifs de l'ensemble du gradient de variation climatique marocain, ont été produites à un taux de couverture de 12x. Après élimination des données de séquence de quatre individus en raison de la faible qualité de leurs séquences, les 160 restants ont été entièrement inclus pour l'étude de la structure de la population ovine marocaine et pour les études d'association pangénomiques (GWAS). Tandis que pour les études de la diversité génétique, de la démographie et de l'investigation des signatures de sélection, seuls les séquences de génome entier de 87 individus affectés aux cinq races (Beni Guil, Dman, Ouled Jellal, Sardi et Timahdite) ont été choisis, en excluant les individus des deux races Rahalya et Boujaad en raison de leur faible nombre d'individus et en excluant également les individus non affectés afin de pouvoir étudier les races pures (Tableau 1).

Comme décrit par Benjelloun (2015), les lectures de séquences d'Illumina ont été alignées sur le génome de référence du mouton (OAR v3.1, GenBank assembly GCA\_000317765.1 ; Jiang *et al.*, 2014) en utilisant BWA mem (Li et Durbin 2009). Les fichiers BAM produits ont,

ensuite, été triés en utilisant l'algorithme Picard SortSam et améliorés en utilisant les programmes : Picard Markduplicates (<http://picard.sourceforge.net>), GATK RealignerTargetCreator, GATK IndelRealigner (DePristo *et al.* 2011) et Samtools calmd (Li *et al.* 2009). La découverte des variants dans les génomes a été réalisée à l'aide de trois algorithmes différents : Samtools Mpileup (Li *et al.*, 2009), GATK UnifiedGenotyper (McKenna *et al.*, 2010) et Freebayes (Garrison & Marth, 2012).

**Tableau 1: Nombre des ovins Marocains étudiés et génotypés par race/groupe.**

Race	Beni Guil	Dman	Ouled Jellal	Sardi	Timahdite	Rahalya	Boujaad	Non-affectés
Nombre d'individus	6	30	8	27	16	4	1	68

L'ensemble de ces données ont été produites dans le cadre du projet européen NEXTGEN (UE FP7, Grant Agreement number : 244356). Ce projet qui a été mis en œuvre afin de développer des méthodologies optimisées pour la préservation de la biodiversité des animaux en faisant face à l'érosion massive de la diversité génétique au sein des animaux d'élevage. Ce projet avait comme objectif de fournir les outils nécessaires à l'exploitation des technologies génomiques et reproductives de nouvelle génération pour la caractérisation et la conservation des ressources génétiques des animaux d'élevage (FAnGR). Il vise la mise en place d'un pipeline bio-informatique pour tirer parti du séquençage du génome entier et du génotypage de marqueurs à grande échelle, ce qui n'a jamais été fait précédemment chez les espèces animales à une telle échelle.

Ces données des génomes sont accessibles via le lien : <ftp://ftp.ebi.ac.uk/pub/databases/nextgen/>

## II. Etude de la diversité neutre

Les variants du génome entier de 87 moutons appartenant aux cinq races ont été extraits de l'ensemble des données des 160 moutons re-séquencés. Cette étape d'extraction des données a été faite en utilisant le programme VCFtools (Danecek *et al.*, 2011).

Nous avons utilisé le programme VCFtools (Danecek *et al.*, 2011) pour estimer l'hétérozygotie ( $H_o$ ) et le coefficient de consanguinité ( $F$ ) en utilisant les SNP polymorphes

diploïdes bi-alléliques, ainsi que la diversité nucléotidique ( $\pi$ ) pour tous les SNP diploïdes sans inclure les SNP qui présentent des génotypes manquants. Nous avons également calculé l'indice  $F_{ST}$  (Weir & Cockerham 1984) en utilisant le même programme (VCFtools) pour chaque variant du génome (SNP), puis nous avons calculé la moyenne de ces valeurs pour avoir le  $F_{ST}$  global du génome entier entre chaque deux races étudiées.

### III. Etude de la démographie

Afin de déterminer l'histoire démographique des cinq races marocaines étudiées (87 individus), nous avons utilisé l'approche de calcul bayésien approximatif (ABC) implémentée dans le programme PopSizeABC (Boitard *et al.*, 2016a) pour estimer la taille efficace ( $N_e$ ) des populations étudiées dans le temps, de 130 K ans jusqu'au présent. PopSizeABC détermine comment  $N_e$  change dans le temps, en estimant des statistiques empiriques à partir de nos fichiers VCF et en les faisant correspondre aux statistiques simulées obtenues à partir de données génomiques simulées sous neutralité. Les simulations explorent un large ensemble de valeurs possibles de  $N_e$  pour chacune des 21 fenêtres temporelles prédéfinies, ainsi que plusieurs valeurs du taux de recombinaison par génération par paire de base ( $r$ ), tout en supposant un taux de mutation fixe et prédéfini par génération par site ( $\mu$ ).

Afin de regarder l'histoire démographique des ovins marocains dans un contexte spécifique mondial, nous avons inclus dans l'analyse les données génomiques d'un groupe d'individus sauvages et d'un autre groupe d'individus cosmopolites. Ces moutons cosmopolites ( $n = 22$ ) et mouflons asiatiques ( $n = 13$ ) ont déjà été utilisés par Alberto *et al.* (2018) et leurs données de séquences de génome entier ont été incluses ici à des fins de comparaison et pour augmenter la puissance lors de l'identification des signatures de sélection chez les moutons marocains. Le groupe des cosmopolites est composé de 22 individus, fourni par le Consortium international du génome ovin, représentant 12 races mondiales commercialisées et importées partout dans le monde (appelées dans ce manuscrit : races "cosmopolites") qui représentent des moutons d'Asie, d'Afrique, d'Amérique, d'Europe et d'Australie. Ces races cosmopolites ont été soumises à l'amélioration de leurs performances de production par une sélection intensive (Alberto *et al.*, 2018). Alors que le groupe des sauvages est composé de 13 mouflons asiatiques (*Ovis orientalis*) qui ont été collectés sur des animaux captifs ou récemment chassés et sur des échantillons congelés au Département iranien de l'environnement. Ces mouflons représentent les descendants sauvages les plus proches de



l'espèce dont les moutons domestiques actuels (*Ovis aries*) ont divergé depuis leur domestication.

Pour le taux de recombinaison, nous avons utilisé un intervalle uniforme de  $8 \times 10^{-9}$  à  $13 \times 10^{-9}$  avec une approximation de  $r = 10.65 \times 10^{-9}$ , puis il a été estimé à partir de données empiriques pour chaque population. Le seuil (mac) du nombre d'allèles mineurs pour le calcul des statistiques AFS (Allele Frequency Spectrum) et IBS (Identity By State) a été fixé pour chaque population à environ  $5 \% \times N$  (où N est le nombre d'individus de la population) et le seuil de comptage des allèles mineurs pour le calcul des statistiques LD (mac\_ld) a été fixé à environ  $20 \% \times N$ , comme recommandé par Boitard *et al.* (2016a). Le nombre de simulations a été de nb\_rep = 10 000, le nombre de segments indépendants dans chaque simulation a été de nb\_seg = 50 et la taille de chaque segment en paires de bases (pb) a été de L = 2 000 000, ce qui donne globalement un total de 1 Tera pb de données simulées.

#### **IV. Etude de la structure de la population**

La méthode sNMF (Frichot *et al.*, 2014) a été utilisée pour la réalisation d'une analyse de structure de la population de moutons du Maroc, à partir des données génomiques des 160 moutons génotypés. Cette méthode a été développée pour l'analyse rapide de grands ensembles de données génomiques. Elle est basée sur une factorisation matricielle non négative pour estimer les coefficients de mélange des individus. Tous les variants SNP de ces génomes ont été utilisés après l'exclusion de ceux pour lesquels la fréquence de l'allèle mineur est inférieure ou égale à 0.05 ( $MAF \leq 0.05$ ). Cinq répétitions indépendantes de l'analyse sNMF, pour chaque valeur de K qui représente le nombre de populations ancestrales (c'est le nombre de clusters/groupes), ont été effectuées avec des valeurs allant de K=1 à K=10. Le critère d'Entropie croisée, qui permet d'évaluer la qualité de l'estimation de l'ascendance et donc qui aidera à choisir le nombre K le plus probable, a été calculé pour chaque exécution de l'analyse (pour chaque valeur de K à chaque répétition). Le nombre de clusters (K) associé à la valeur d'entropie croisée la plus faible (Frichot *et al.*, 2014) a été pris comme le représentant le plus probable de la structure de données génomiques des 160 moutons.

## **V. Etude de l'homogénéité des races ovines du Nord-Ouest du Maghreb**

Dans cette partie, nous avons étudié certains paramètres de différenciation génétique entre les principales races ovines indigènes du Maghreb : les cinq races ovines Marocaines (87 échantillons) étudiées précédemment dans les chapitres précédents et Huit races Algériennes (93 échantillons) dont 46 échantillons Algériens de l'étude de Gaouar *et al.* (2016) et 47 autres échantillons Algériens génotypés spécialement pour cette étude. Dans cet axe, nous avons porté une attention particulière au cas des races transfrontalières (Hamra/Beni Guil, Dman et Ouled Jellal), qui sont élevées et adaptées dans les deux pays, afin de voir comment leur histoire et leurs caractéristiques génétiques peuvent fournir des indications sur l'évolution du cheptel ovin du Maghreb.

### **1. Aperçu sur les races étudiées**

Nous avons étudié dix races marocaines et algériennes représentant la plupart des races locales pour cette région du Maghreb (Annexe 1). Trois races transfrontalières ont été échantillonnées dans les deux pays : Ouled Jellal, Hamra (nom Algérien) /BeniGuil (nom Marocain) et D'man. Dans cette étude, la plupart des races étaient des "moutons laineux à queue fine", sauf la race D'man qui appartient au groupe des "moutons mixtes poils-laine", Sidaoun au groupe des "moutons poilus" et Barbarine qui est la seule race "à queue grasse". Les races algériennes ont été décrites par Gaouar *et al.* (2015 ; 2016).

La consultation de plusieurs archives historiques (Sanson, 1885 ; Cambon, 1893 ; Couput, 1900 ; Velu, 1934 ; Sagne, 1950 ; Couvreur, 1968 ; Toutain, 1979) a permis d'enregistrer des informations essentielles sur ces races locales, largement décrites par les zootechniciens et les agronomes, notamment : (i) des traits phénotypiques propres aux différentes races (forme de l'encolure, couleur de la robe, qualité de la laine, etc.) ; (ii) des descriptions détaillées des zones occupées par les races (végétation, topographie, etc.) et des facteurs géographiques impliquant un isolement plus ou moins étendu des populations ; (iii) l'histoire et les pratiques d'élevage des tribus qui ont conservé les races traditionnelles ; (iv) des expériences de croisements entreprises par les gens du protectorat français, avec des races importées mais aussi entre races locales.

## 2. Plan d'échantillonnage

L'ensemble des données comprenait 46 échantillons algériens provenant de Gaouar *et al.* (2016), 87 échantillons marocains (attribués à cinq races) décrits dans les sections précédentes et 47 échantillons algériens (14 échantillons supplémentaires de la race Hamra et 33 échantillons supplémentaires de la race Sidaoun) génotypés spécialement pour cette étude d'homogénéité. Si l'on considère, le cas de la race Hamra : les génotypes ( $n = 6$ ) précédemment disponibles (Gaouar *et al.*, 2016) n'étaient représentatifs que d'une seule ferme pilote algérienne (Aïn El Hadjar). Avec l'échantillonnage supplémentaire, 3 échantillons de deux autres fermes publiques algériennes et 11 échantillons de fermes privées ont été ajoutés à l'ensemble des données.

Le plan d'échantillonnage a été développé de telle sorte qu'il était possible d'étudier les trajectoires de différentes populations d'une même race. Les moutons ont été échantillonnés, dans la mesure du possible, dans des troupeaux différents afin de limiter la parenté entre les individus et d'optimiser la représentativité des races. Dans le cas où plusieurs échantillons ont été obtenus dans la même ferme, le choix a été basé sur les informations généalogiques. Pour quelques races, seuls quelques échantillons étaient disponibles, mais cela n'a pas affecté la robustesse des résultats, car presque toutes les méthodes analytiques utilisées étaient basées sur la prise en compte des individus (les très rares calculs basés sur des valeurs moyennes n'ont été signalés qu'à titre indicatif dans le cas de petits échantillons). De plus, nous avons utilisé l'estimateur  $F_{ST}$  de Weir et Cockerham pour quantifier la différenciation entre les races, car contrairement à la distance de Reynolds, il n'est pas significativement biaisé par une petite taille d'échantillon à condition que, comme dans notre cas, le nombre de marqueurs utilisés soit important (Willing *et al.*, 2012 ; Nazareno *et al.*, 2017).

## 3. Génotypage et contrôle qualité des SNP

Les échantillons de sang ont été cryoconservés jusqu'à ce que l'extraction et l'analyse de l'ADN soient effectuées. L'ADN génomique a été purifié à partir du sang total par digestion à la protéase K. Tous les animaux algériens ont été génotypés pour 54 241 SNP, à l'aide de la puce Illumina® Ovine SNP50 BeadChip (Illumina, Inc.), en suivant les procédures opératoires standard recommandées par le fabricant. Le génotypage a été réalisé par le Van Haeringen Laboratorium (Wageningen, Pays-Bas). Les données SNP marocaines ont été extraites de la variation WGS à l'aide des coordonnées Ovine SNP50 BeadChip des SNP sur l'assemblage du génome de référence OAR v3.1 à l'aide de Vcftools (Danecek *et al.*, 2011).

Une concordance élevée entre les données de reséquençage 12x et la puce BeadChip SNP50 ovine a été démontrée chez les moutons par Benjelloun *et al.* (2015). Les ensembles de données marocaines et algériennes ont été fusionnés, et les SNP et les animaux ont été élagués avec PLINK v1.07 (Purcell *et al.*, 2007) en utilisant les paramètres de filtrage suivants : (i) taux d'appel SNP  $\leq 97$  %, (ii) fréquence des allèles mineurs SNP (MAF)  $\leq 1$  % et (iii) animaux présentant  $\geq 10$  % de génotypes manquants.

#### **4. Paramètres de diversité génétique**

Pour évaluer le coefficient de consanguinité par individu ( $F_{IS}$ ) pour chaque race et calculer le coefficient de différenciation  $F_{ST}$ , nous avons utilisé le programme PLINK (Purcell *et al.*, 2007).

D'autre part et pour détecter le nombre de segments IBD, nous avons utilisé le programme BEAGLE 4.1 (Browning & Browning, 2007), après avoir exclu les individus présentant des valeurs  $F_{IS} > 0,1$  de l'analyse.

#### **5. Structure génétique des races Maghrébines**

L'étendue de la subdivision de la population a été examinée en calculant les valeurs  $F_{ST}$  selon Weir et Cockerham (1984) par paires de races. Un graphique NeighborNet basé sur la distance génétique  $F_{ST}$  a été construit à l'aide de Splitstree (Hudson, 1998).

Le logiciel ADMIXTURE (Alexander *et al.*, 2009) a été utilisé pour étudier la relation entre les races de moutons. Dix exécutions indépendantes de l'analyse ADMIXTURE, pour chaque valeur de K (nombre de clusters) allant de K=2 à K=14, ont été réalisées. Ensuite, Le programme CLUMPAK (Kopelman *et al.*, 2015) a été utilisé pour analyser les multiples exécutions indépendantes pour un seul K et visualiser les résultats.

L'approche de fineSTRUCTURE (Lawson *et al.*, 2012) basée sur les haplotypes a été également utilisée pour étudier la relation entre les races de moutons étudiées. L'ensemble de données a été filtré en utilisant SHAPEIT version 2 (Delaneau, *et al.*, 2012). Dans cette optique, nous avons utilisé CHROMOPAINTER de fineSTRUCTURE pour analyser le jeu de données constitué afin d'identifier les groupes ou clusters homogènes. La visualisation de la distribution postérieure des clusters a été ensuite réalisée à l'aide de l'algorithme de construction d'arbres de fineSTRUCTURE.

## VI. Recherche de signatures de sélection

Nous avons défini un cadre intégré pour identifier les signatures de sélection chez les races étudiées. Il a été basé sur l'application de deux approches complémentaires, telles que proposées dans Boitard *et al.* (2016b) pour l'étude de 4 races bovines européennes. La première approche permet de détecter la sélection au sein (freqHMM) d'une même population, et la seconde (FLK & hapFLK) permet de détecter la sélection différenciant les populations.

### 1. Méthode de recherche de signatures de sélection intra-population

Un scan des génomes à l'aide du programme freqHMM (Boitard *et al.*, 2012) nous a permis d'identifier indépendamment les régions supposées sous sélection au sein de chacune des cinq races étudiées. Cette méthode est basée sur le contraste entre les distributions locales et à l'échelle du génome des fréquences alléliques en utilisant les données d'une seule population en supposant que chaque SNP a un état caché qui peut prendre trois valeurs différentes :

- "3 = sélection", attribué aux SNP qui sont situés dans un balayage sélectif.
- "2 = intermédiaire", pour les SNP non sélectionnés mais situés à proximité d'un balayage sélectif.
- "1 = neutre", pour les SNP qui sont éloignés de tout balayage sélectif.

L'objectif est d'identifier les signatures de sélection récentes (Hard Sweeps) issues de nouveaux variants comme décrit par Boitard *et al.* (2012). Les allèles ancestraux à chaque marqueur ont été définis en utilisant les homozygotes du génome caprin de référence (CHIR\_1.0 ; Dong *et al.*, 2013) pour les locus correspondants, en supposant que ce sont les allèles ancestraux qui ont muté chez les ovins (*Ovis*) pour produire des SNP. Ces allèles ancestraux ont été ajoutés aux fichiers VCF d'entrée à l'aide d'un script Shell (Unix) interne. Ensuite, cinq ensembles différents de données représentant les variants SNP du génome entier avec un total de 31 Millions SNP de chacune des cinq races ont été extraits à l'aide du programme VCFtools (Danecek *et al.*, 2011) et les données relatives à chaque chromosome ont été placées dans un fichier séparé pour chaque race. Ensuite, le nombre d'allèles dérivés et d'allèles ancestraux ont été calculé pour chaque SNP en utilisant VCFtools.

Un paramètre K de sensibilité de la méthode freqHMM a été calibré pour chaque race en simulant les données à l'aide de l'algorithme ms (Hudson, 2012) sous neutralité, en tenant compte de l'histoire démographique précédemment estimée pour la race par PopSizeABC (cf.

sections précédentes) et en exécutant freqHMM sur ces données neutres (simulées), comme décrit par Boitard *et al.* (2016b). Cette étape de simulation des données et d'exécution de freqHMM sur ces données a été faite juste pour calibrer le paramètre (K) de sensibilité de la méthode freqHMM.

La valeur de K obtenue par cette approche, pour chacune des cinq races, a ensuite été utilisée pour exécuter l'analyse freqHMM sur les données empiriques. Puis, l'outil VEP (Variant Effect Predictor) (McLaren *et al.*, 2010) a été utilisé pour classer les variants sélectionnés (introns, exons, intergéniques,) et pour identifier les gènes associés.

## **2. Méthode de recherche de signatures de sélection inter-population**

La deuxième approche pour détecter les balayages sélectifs a été une combinaison des méthodes FLK (Bonhomme *et al.*, 2010) et hapFLK (Fariello *et al.*, 2013) implémentées dans le programme hapFLK (version 1.4) (<https://forge-dga.jouy.inra.fr/projects/hapflk/files>). Ce dernier a été utilisé pour détecter les signatures de sélection en différenciant les haplotypes parmi les populations hiérarchiquement structurées, comme décrit par Fariello *et al.* (2013). Cela a été fait en utilisant les variants SNP des chromosomes autosomes après suppression des génotypes manquants.

En effet, FLK est un test d'hétérogénéité qui utilise des relations estimées phylogénétiquement entre les populations. Les fréquences alléliques sont rééchelonnées en utilisant une matrice de parenté de population qui est estimée à partir des données génomiques, mesurant ainsi la dérive génétique attendue dans le cadre d'une évolution neutre. HapFLK utilise les différences de fréquences d'allèles d'haplotypes entre les populations et la structure hiérarchique des sous-populations.

Les variants partagés entre nos cinq races étudiées et les 13 individus sauvages '*Ovis Orientalis*' (inclus en tant qu'Outgroup) ont été combinés en utilisant l'option " -T CombineVariants " de GATK (McKenna *et al.*, 2010). Le jeu de données résultant, composé de 31 721 507 SNP, a été utilisé pour l'analyse FLK afin de calculer les distances de Reynolds et la matrice de parenté résultante. Ensuite, cet ensemble de données a été subdivisé en plusieurs fichiers relatifs à des fenêtres de 10 Millions de paires de bases (pb) avec un chevauchement de 1 Million de pb entre chaque deux fenêtres successives. Ensuite, nous avons lancé FLK/hapFLK sur tous les fichiers un par un avec un (K) nombre spécifié de clusters fixé à K=25. L'analyse a été lancée avec l'option de conserver l'Outgroup lors du calcul des scores FLK/hapFLK.

Pour aider à identifier les populations sélectionnées, parmi les cinq races marocaines étudiées en plus de l'Outgroup (IROO : mouflons sauvages Iraniens), et estimer les relations de parenté entre elles, l'arbre phylogénétique du génome entier et des arbres phylogénétiques locales de la population ont été construits, à partir des distances de Reynolds locales (Reynolds *et al.*, 1983) sur la base de l'algorithme NJ (Neighbor-Joining).

L'approche de Storey & Tibshirani (2003), mise en œuvre dans le paquet R q-value (Storey *et al.*, 2015), a été utilisée pour contrôler le taux de fausses découvertes/Faux positifs (FDR) sur la base des p-valeurs de FLK/hapFLK. L'outil VEP (Variant Effect Predictor) (McLaren *et al.*, 2010) a été utilisé pour classer les variants sélectionnés (introns, exons, intergéniques,) et pour identifier les gènes associés.

### **3. Analyse d'enrichissement**

Une analyse d'enrichissement de l'Ontologie des Gènes (GO) a été réalisée à l'aide de GOwinda (Kofler & Schlötterer, 2012) afin d'explorer les processus biologiques dans lesquels les gènes identifiés sous sélection sont impliqués. GOwinda corrige efficacement le biais lié à la longueur des gènes tout en identifiant les catégories GO clairement surreprésentées, en considérant que seuls les SNP situés dans un exon sont associés au gène correspondant (en utilisant l'option : --gene-definition exon). Un seuil FDR de 5% a été appliqué. Les termes GO identifiés dans chaque population ont été regroupés en groupes homogènes à l'aide de REVIGO (Supek *et al.*, 2011).

## **VII. Etudes d'association pangénomiques (GWAS)**

Les traits phénotypiques chez tous les êtres vivants dépendent de l'expression des gènes (Boggs, 2001) et donc des variants du génome. Les progrès dans le domaine de la bio-informatique ont permis le développement des outils efficaces pour l'investigation des associations entre Génotypes et Phénotypes.

Dans cette partie de notre travail, nous avons cherché à identifier des associations entre tous les marqueurs SNP, à l'échelle du génome, avec un certain nombre de caractères morphométriques. Ces analyses ont été menées sur les 160 moutons marocains en utilisant leurs variants SNP bi-alléliques dans les chromosomes autosomes, en excluant tous les SNP dont des génotypes sont manquants ainsi que ceux dont la fréquence allélique est inférieure à 0.05 (MAF  $\leq$  0.05).

## 1. Programme GEMMA

Les tests d'association Génotypes/Phénotypes à l'échelle du génome ont été mis en place en utilisant l'une des méthodes les plus précises et conçues pour identifier ces types de tests d'associations des variations génétiques avec des traits observables. Il s'agit du programme GEMMA ("Genome-wide Efficient Mixed Model Association") développé par Zhou et Stephens (2012) qui met en œuvre un algorithme de l'Association de Modèles Mixtes Efficaces à l'échelle du génome pour les études d'association pangénomiques. Il incorpore des modèles mixtes linéaires qui tiennent compte de la structure de la population ainsi que d'autres facteurs de fond génétique pouvant affecter les tests d'association.

## 2. Les Variables morphométriques

Les 160 moutons marocains génotypés (Tableau 1) ont été phénotypés pour certains caractères d'intérêt qui sont liés à leurs potentiels adaptatifs et productifs. Ces caractères ont été testés pour leurs corrélations avec les variants SNP des 160 moutons (Tableau 2 ; Annexe 2).

**Tableau 2: Le nombre de moutons Marocains et les caractères phénotypiques utilisés pour les tests d'association pangénomiques**

Populations	Nombre d'individus	Variables qualitatives				Variables quantitatives		
		FO	Col.	P.	Ch.	HG	LO	TC
BeniGuil	6	<b>145 inclus</b>  (15 NA)	<b>151 inclus</b>  (9 NA)	<b>104 inclus</b>  (15 NA)	<b>154 inclus</b>  (6 NA)	<b>114 inclus</b>  (56 NA)	<b>114 inclus</b>  (56 NA)	<b>105 inclus</b>  (55 NA)
D'man	30							
Ouled Jellal	8							
Sardi	27							
Timahdite	16							
Boujaad	1							
Rahalya	4							
Non attribués	68							

- **FO** : Forme des Oreilles - **Col.** : Couleur - **P.** : Pampilles - **Ch.** : Forme du Chanfrein
- **HG** : Hauteur au Garrot - **LO** : Longueur des Oreilles - **TC** : Tour de Canon
- **NA** : Valeur manquante



### 3. Les étapes de l'analyse d'association Génotypes – Phénotypes

Après avoir obtenu les résultats des associations, package R « q-value » (Storey *et al.*, 2015) a été utilisé pour calculer le taux de fausses découvertes (FDR) sur la base des p-valeurs des variants SNP. Le seuil choisi pour le control des faux positifs (FDR) a été fixé à 5%. Ensuite, l'outil VEP (Variant Effect Predictor) (McLaren *et al.*, 2010) a été utilisé pour classer les variants identifiés (introns, exons, intergéniques,) et pour identifier les gènes associés (Figure 5).

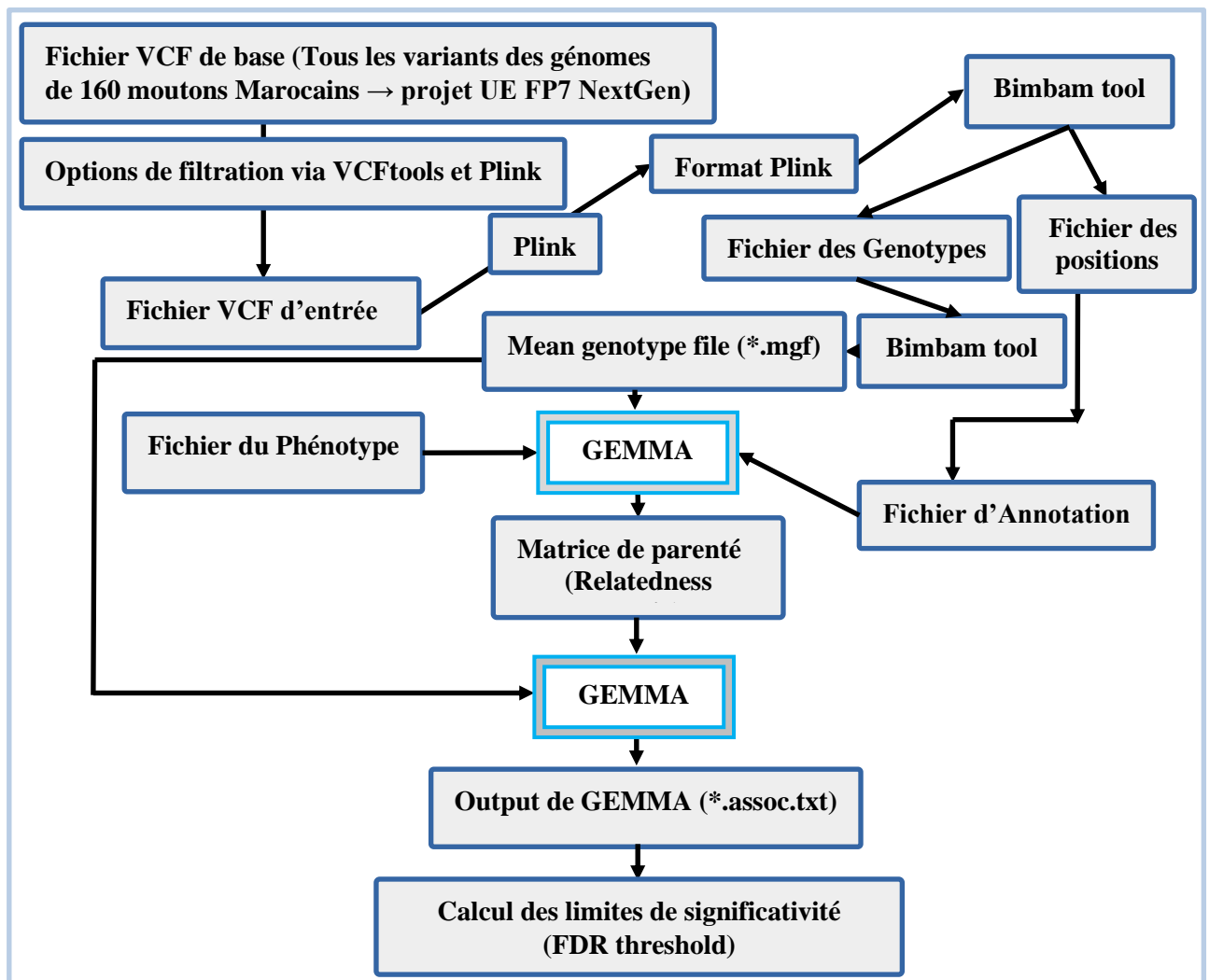


Figure 5: Le pipeline appliqué dans les analyses d'association Génotypes – Phénotypes.

# **CHAPITRE III :**

# **RÉSULTATS ET DISCUSSION**

## I. RESULTATS

### 1. Polymorphisme génomique et diversité neutre

#### a. Les variants SNP du génome

Le polymorphisme des génomes de 160 moutons Marocains a été étudié (Benjelloun, 2015) par les marqueurs de type SNP (Single Nucleotide Polymorphism). Dans ce type de polymorphisme, les variants génétiques diffèrent au niveau d'un seul nucléotide.

L'appel des variants a été effectué en utilisant les données de séquençage du génome entier avec un taux de couverture de 12X. 39 millions de variants ont été identifiés avec succès chez tous les 160 moutons domestiques génotypés au Maroc, dont 6,8% sont de courtes insertions/délétions, 2,1% montre plus de deux allèles et le reste constitue des SNP bi-alléliques (91,1%).

#### b. Paramètres de diversité neutre

Les résultats obtenus (Ouhrouch *et al.*, 2021a) montrent que l'hétérozygotie individuelle observée ( $H_o$ ) chez les cinq races (les 87 moutons étudiés en race pure) varie de 0,22 chez la race Dman à 0,35 chez la race Beni Guil avec une moyenne de 0,28 (Tableau 3). Concernant le coefficient de consanguinité (F), il varie de 0,0007 chez la race Beni Guil à 0,095 chez la race Dman. Ce résultat montre que cette dernière est la race la plus consanguine parmi les cinq races marocaines (Tableau 3).

Quant à la diversité nucléotidique du génome ( $\pi$ ) calculée sur les 87 moutons, elle est de 0,29 en moyenne. Les races Dman, Sardi et Timahdite ont montré des valeurs de  $\pi$  assez proches, de 0,247, 0,25 et 0,274, respectivement, alors que les deux races Ouled Jellal et Beni Guil ont montré des valeurs de  $\pi$  relativement plus élevées avec 0,32 et 0,346 respectivement (Tableau 3).

Les variants SNP exclusifs varient fortement entre les cinq races (Tableau 3). Les plus faibles valeurs ont été enregistrées chez la race Beni Guil et la race Ouled Jellal (341 000 et 460 000, respectivement), alors que les plus élevées ont été enregistrées chez les races Sardi et Dman (1,6 Millions et 1,78 Millions, respectivement).

**Tableau 3: Les variants exclusifs et les paramètres de diversité génétique chez les cinq races locales étudiées**

Paramètre \ Race	Beni Guil	Dman	Ouled Jellal	Sardi	Timahdite
<b>Variants exclusifs</b>	341 296	1 783 651	460 461	1 621 728	934 212
<b>Hétérozygotie (Ho)</b>	0.345	0.222	0.313	0.242	0.273
<b>F</b>	0.0007	0.095	0.021	0.026	0.007
<b><math>\pi</math></b>	0.346	0.247	0.321	0.250	0.274

Une matrice des distances génétiques entre les races prises deux à deux, a été établie afin d'évaluer les relations entre les cinq races étudiées en utilisant l'indice de différenciation  $F_{ST}$  (Weir & Cockerham, 1984). Les valeurs obtenues varient de 0 entre la race Beni Guil et les deux races Dman et Ouled Jellal à 0,004 entre la race Sardi et les deux races Dman et Ouled Jellal (Tableau 4). Ce résultat témoigne d'une diversité génétique relativement importante (en comparaison avec les autres races étudiées) entre la race Sardi et les deux races Dman et Ouled Jellal. Cependant, une valeur nulle a été enregistrée entre la race Beni Guil et les deux races Dman et Ouled Jellal, ce qui montre bien un rapprochement génétique entre ces races.

**Tableau 4: Distances génétiques ( $F_{ST}$ ) entre les cinq races locales étudiées**

Race	Beni Guil	Sardi	Ouled Jellal	Dman	Timahdite
<b>Beni Guil</b>	-				
<b>Sardi</b>	0.002	-			
<b>Ouled Jellal</b>	0.000	0.004	-		
<b>Dman</b>	0.000	0.004	0.001	-	
<b>Timahdite</b>	0.001	0.002	0.003	0.002	-

Pour estimer les relations de parenté entre les cinq races étudiées en plus d'une population de mouflons sauvages Iraniens (IROO) incluse comme un 'Outgroup', la méthode de construction des arbres phylogénétiques basée sur l'algorithme NJ (Neighbor-joining) a été utilisée.

L'arbre phylogénétique est construit à partir des distances de Reynolds calculées pour chaque SNP du génome (Reynolds *et al.*, 1983). L'analyse de cet arbre phylogénétique montre que la race Timahdite est étroitement groupée avec les deux races Sardi et Dman (Figure 6). Par ailleurs, la race Beni Guil est la race la plus divergente parmi les races marocaines et la population de mouflons sauvages est divergente des races marocaines.

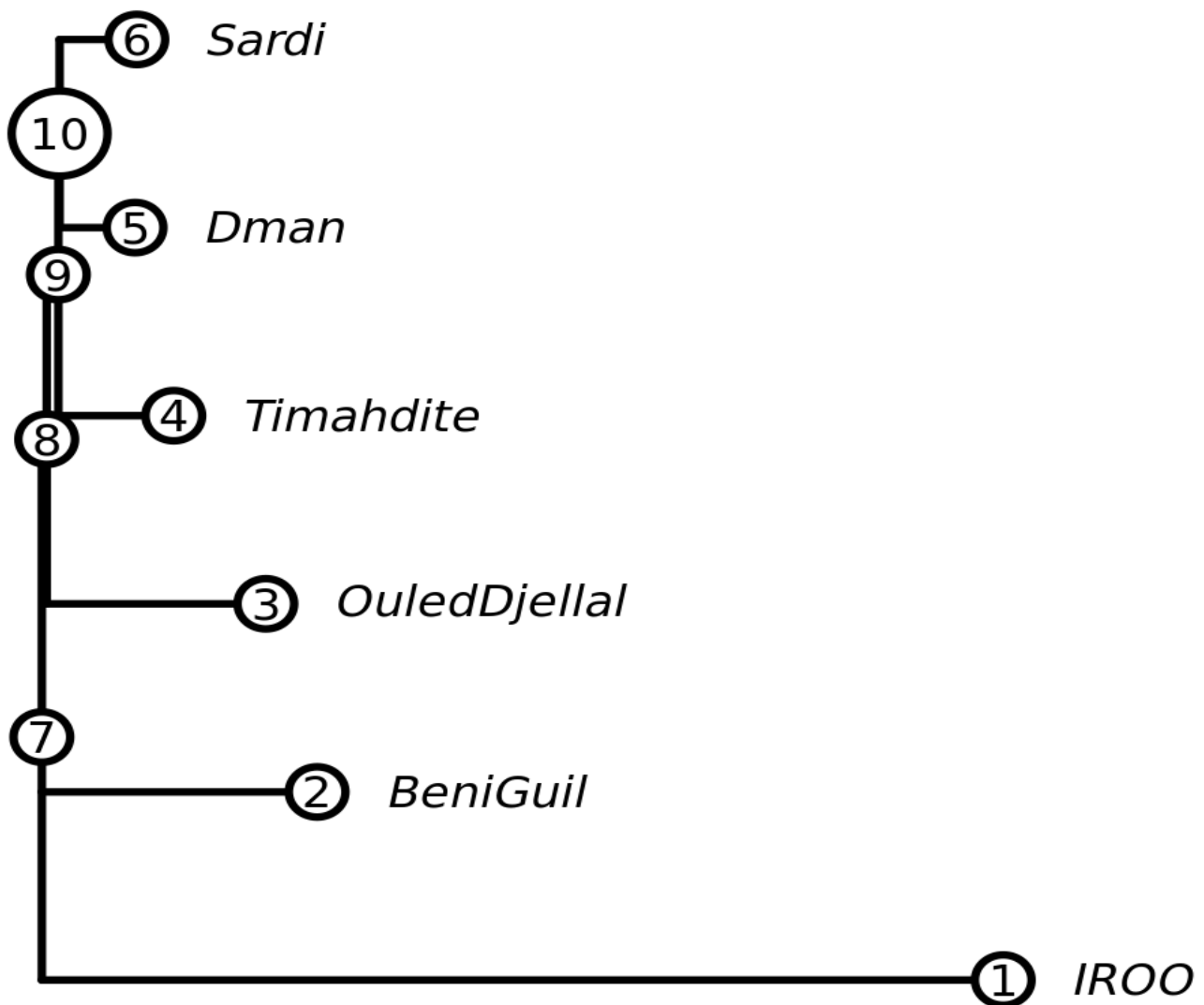


Figure 6: Arbre phylogénétique, du génome entier, de cinq races locales de moutons au Maroc en plus d'un groupe de mouflons asiatiques (IROO). (Ouhrouch *et al.*, 2021a).

## 2. Etude de la démographie

Dans cette partie de travail, nous avons utilisé le programme PopsizerABC pour estimer, au cours du temps, les tailles efficaces des populations étudiées ; les cinq races marocaines en plus de deux autres groupes de moutons (un groupe de moutons sauvages de l'Iran et un groupe de moutons cosmopolites) pour des raisons de comparaison.

Cette analyse a mis en évidence que à une ère postérieure à 10 000 ans, les tailles efficaces ( $N_e$ ) estimées dans toutes les populations analysées étaient très similaires (Figure 7). A partir de cette période, les moutons domestiques et sauvages ont connu des évolutions distinctes de la taille efficace de leur population.

Pour les populations domestiques, il y a eu un fort goulot d'étranglement correspondant probablement à l'événement de domestication, ce qui n'était pas le cas pour les populations sauvages. Pour les moutons marocains, ce goulot d'étranglement s'est poursuivi jusqu'à environ 1 000 ans avant le présent, après quoi la taille efficace de la population a commencé d'augmenter. Toutes les races marocaines ont connu une trajectoire très similaire, à l'exception de la race Timahdite qui montre une taille efficace légèrement plus élevée dans le passé récent. A l'inverse, chez les moutons cosmopolites, le goulot d'étranglement a d'abord été moins prononcé, mais au cours des 1 000 dernières années, la taille efficace de population de ces moutons a régulièrement diminué pour atteindre environ 300 actuellement. Cependant, nous n'excluons pas, concernant ce groupe de moutons cosmopolites, que l'utilisation d'un ensemble d'individus représentant de nombreuses races différentes pourrait avoir un certain impact sur la précision des estimations par la méthode utilisée.

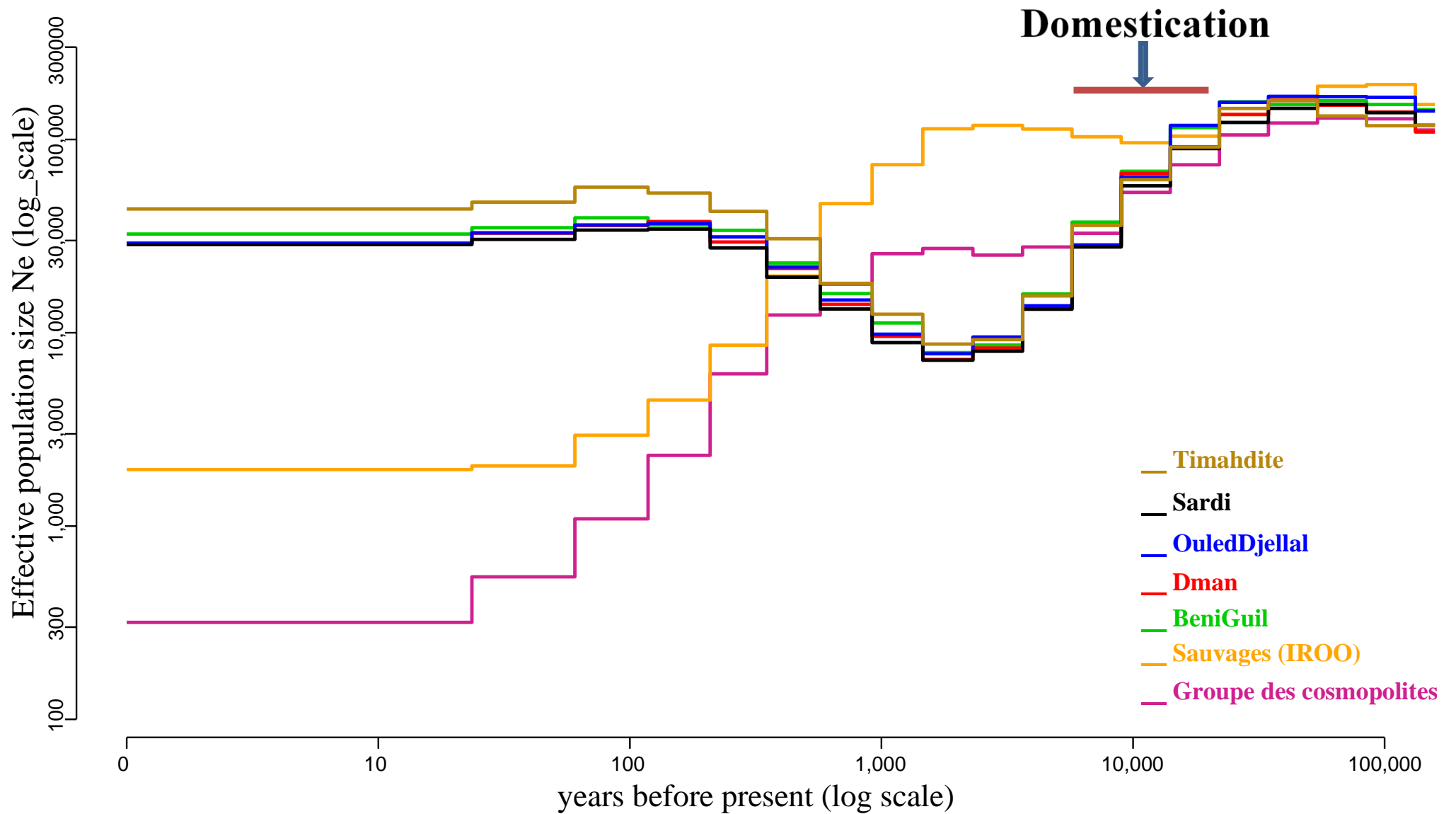
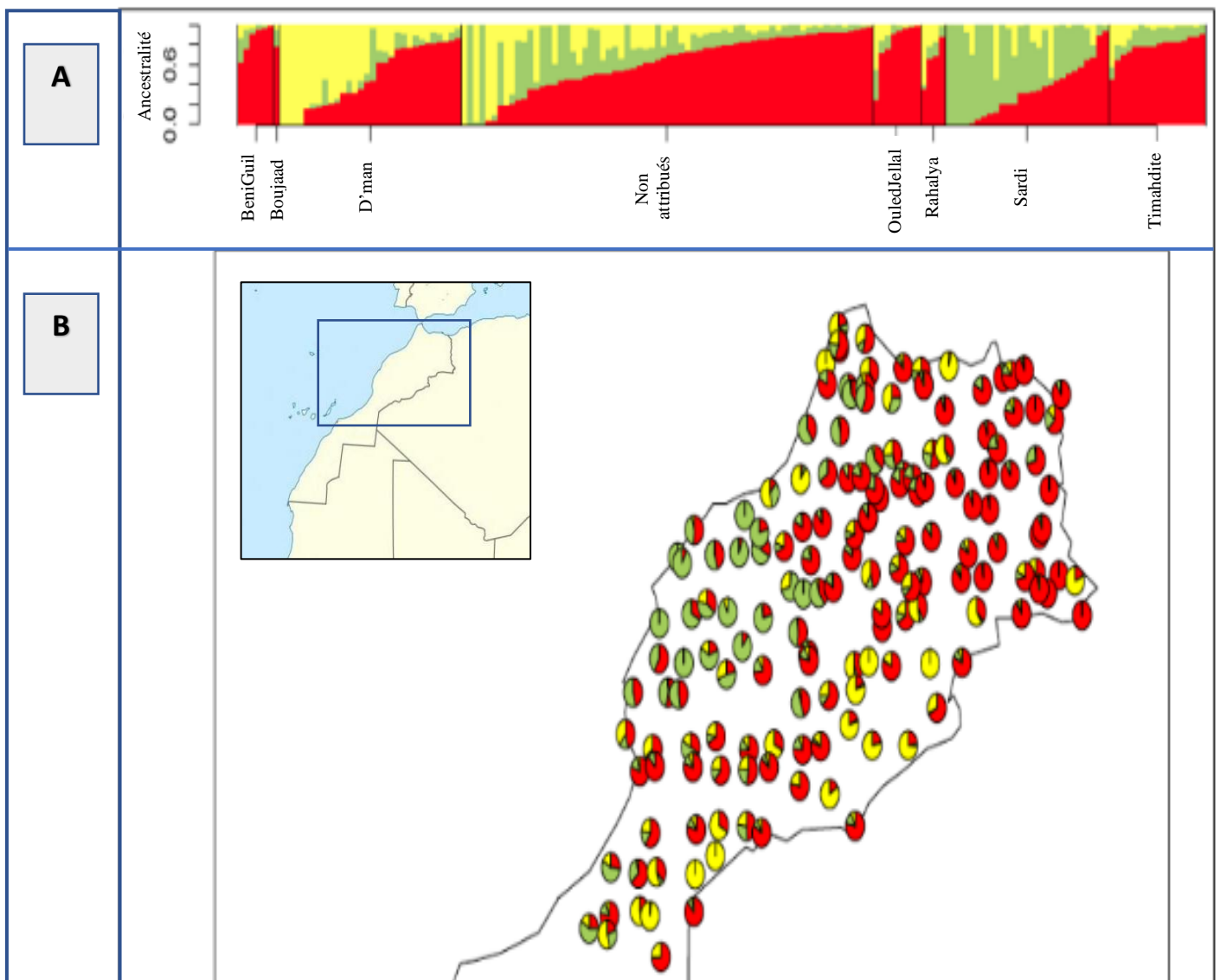


Figure 7: Evolution de la taille efficace de population des cinq races marocaines étudiées en comparaison avec les moutons sauvages et un groupe d'individus cosmopolites. Les estimations ont été obtenues indépendamment pour chaque groupe par l'algorithme popsizeABC. (Ouhrouch *et al.*, 2021a).

### 3. Structure de la population

Une analyse de la structure de la population ovine marocaine (tous les 160 individus génotypés) a été réalisée en utilisant le programme sNMF. Cette analyse a suggéré une faible structure (groupe homogène) du troupeau ovin national, dont les données des génomes, des 160 moutons, étaient mieux expliquées en considérant l'existence d'un seul groupe de moutons. Cependant, un modèle de faible structuration géographique apparaît lorsque l'on suppose l'existence de trois groupes distincts (Figure 8), où la composante verte dans la Figure 8.B occupe le Nord-Ouest, la composante rouge est plus importante au Nord-Est et la composante jaune est plus importante au Sud-Est de la grille d'échantillonnage.



**Figure 8: Structure de la population des 160 moutons du Maroc et leur distribution géographique en considérant l'ancestralité. (A) Estimations du coefficient de d'ancestralité pour les moutons étudiés :  $K = 3$  groupes. Chaque barre représente un individu. Différentes couleurs illustrent la proportion d'affectation des Q-scores à chacun des groupes pris en charge. (B) Distribution géographique des valeurs individuelles des Q-scores.**



#### **4. Etude d'homogénéité des races ovines du Nord du Maghreb (Maroc et Algérie)**

Le privilège des races plus productives, qui sont majoritairement importées, conduit à un nombre élevé de ressources génétiques exotiques diminuant ainsi la fréquence des allèles natifs dans la population. Ceci favorise l'homogénéisation génétique par la perte de variants locaux ou spécifiques qui peuvent être rares. Cette homogénéité des races affecte l'intégrité et la viabilité des populations locales qui présentent un riche patrimoine génétique et qui sont bien adaptées à leurs différentes conditions climatiques et à leurs habitats diversifiés (montagnes, steppes, désert, oasis...). Dans ce contexte, nous avons réalisé des analyses de la structure et de l'homogénéité génétique des principales races ovines de deux pays Maghrébins : Maroc et Algérie (Annexe 1), qui représentent une partie importante de la zone du Maghreb (Nord-Ouest de l'Afrique). Pour cela, nous avons combiné les données génomiques disponibles de tous les individus étudiés et nous avons pu avoir un panel de données de 36 376 SNP (après contrôle de qualité et filtrations nécessaires).

##### **a. Diversité génétique des races Maghrébines**

La valeur moyenne du  $F_{IS}$  est plutôt faible (moyenne = -0,044), dont la majorité des individus (71% des individus) présentent des valeurs négatives. Un total de 22 individus a montré un déficit prononcé d'hétérozygotie avec des valeurs  $F_{IS} > 0,1$  ; ce déficit apparaît particulièrement chez la race Barbarine Algérienne (BRBA) et chez la race Dman Marocaine (DMNM), avec 40% et 43,3% des individus présentant de telles valeurs, respectivement.

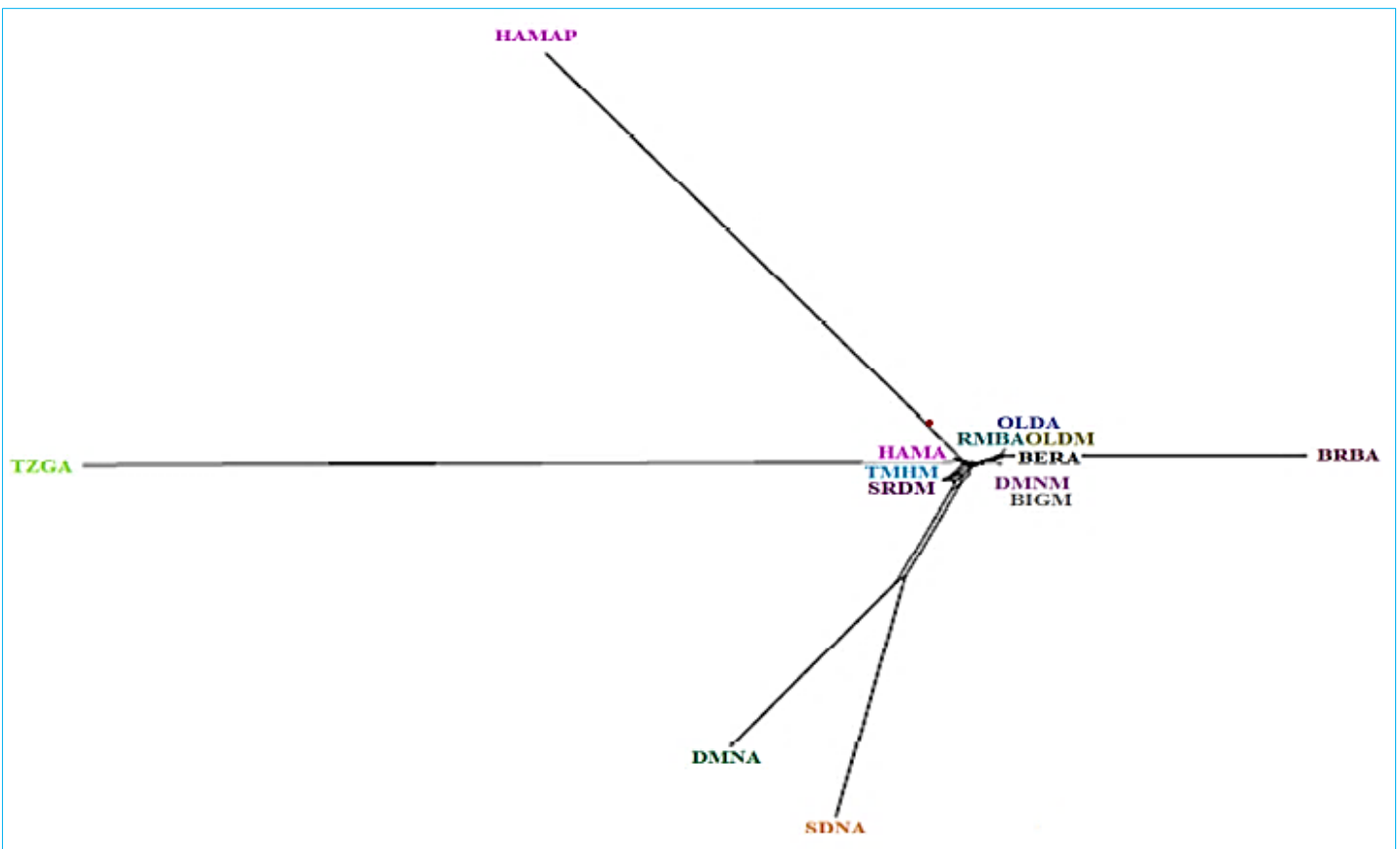
Par la suite, les valeurs de la  $F_{ST}$  par paire ont été utilisées pour explorer les relations génétiques entre les races. Deux groupes ont été identifiés :

- Le premier groupe est composé des sous-populations Ouled Jellal d'Algérie et du Maroc (OLDM, OLDA), Dman du Maroc (DMNM), Hamra d'Algérie (HAMA, appelée Beni Guil au Maroc), Beni Guil du Maroc (BIGM), Berbère de l'Algérie (BERA), Sardi (SRDM), Timahdite (TMHM), et Rembi (RMBA) ; Les races de ce groupe ont une valeur moyenne de  $F_{ST}$  globale de 0.0024 et présentent des valeurs très faibles de  $F_{ST}$  par paire ( $<0.006$ ).
- Le deuxième groupe est composé des cinq races algériennes restantes (Sidaoun, Dman, Hamra des fermes pilotes, Barbarine et Tazegzawth). Ces races présentent des valeurs de  $F_{ST}$  par paires allant de 0,022 (Barbarine, BRBA/Rembi, RMBA) à 0,113 (Hamra conservée algérienne, HAMAP/Tazegzawth, TZGA).

Considérant le cas des races transfrontalières, nous avons constaté que :

- La race Beni Guil du Maroc (BIGM, appelé Hamra en Algérie) n'est pas différenciée de la race Hamra algérienne (HAMA) échantillonnée dans des fermes privées algériennes ( $F_{ST}$  très proche de zéro ;  $F_{ST} = 0.002$ ). Cependant, elle est clairement différenciée de la population algérienne Hamra conservée dans des fermes pilotes (HAMAP) ( $F_{ST} = 0.051$ ).
- Les populations Dman du Maroc et de l'Algérie (DMNM et DMNA) ont montré une  $F_{ST}$  par paire de 0.026.
- Les populations Ouled Jellal du Maroc et de d'Algérie (OLDM et OLDA) ont montré une  $F_{ST}$  par paire proche de zéro ( $F_{ST} = 0.002$ ).

Les résultats des phylogénies obtenus via l'arbre de NeighborNet basé corrobore les distances génétiques obtenus par la  $F_{ST}$  (Figure 9).



**Figure 9: Graphique NeighborNet basé sur la distance génétique  $F_{ST}$  considérant les races ovines marocaines et algériennes. (Belabdi & Ouhrouch *et al.*, 2019).**

**Abbréviations :** HAMAP = Hamra des fermes pilotes ; HAMA = Hamra ; BIGM = Beni Guil ; SDNA = Sidaoun ; BRBA = Barbarine ; BERA = Berbère ; OLDA = Ouled Jellal d'Algérie ; OLDM = Ouled Jellal du Maroc ; DMNA = Dman d'Algérie ; DMNM = Dman du Maroc ; SRDM = Sardi ; TMHM = Timahdite ; RMBA = Rembi ; TZGA = Tazegzawth.

L'analyse des segments IBD (Tableau 5) a révélé que toutes les races sont caractérisées par l'absence ou la quasi-absence de segments IBD, à l'exception de la race Tazegzawth (TAZ), de la race Hamra préservée dans la ferme pilote (HAMAP) et la race Dman algérienne (DMNA).

**Tableau 5 : Nombre et longueurs des segments IBD dans les races locales marocaines et algériennes.**

Race	Nombre d'individus	Nombre de segments IBD	% de segments IBD intra-race	Longueur moyenne (Mb)
Hamra (fermes pilotes)	10	456	100	14.11
Hamra	10	0	—	—
Tazegzawth	5	245	100	14.92
Dman (Algerie)	5	19	100	14.06
Ouled Jellal (Algerie)	6	1	100	4.99
Sidaoun	36	4	100	9.91
Berber	6	0	-	-
Barbarine	3	0	-	-
Rembi	6	0	-	-
Beni-Guil	6	0	-	-
Dman	17	0	-	-
Ouled Jellal (Maroc)	8	0	-	-
Sardi	24	1	100	8.45
Timahdite	16	7	29	7.15

#### **b. Structure des populations des races ovines Maghrébines**

L'analyse de l'ancestralité obtenue par ADMIXTURE a révélé que les moutons étudiés peuvent être subdivisés en deux groupes distincts selon la valeur de l'entropie croisée (Cross-Entropy) obtenue par le programme (la valeur la plus faible a été obtenue pour la valeur de  $k=2$ ) :

- Le premier groupe que nous avons appelé " non-homogène " a été représenté par la race algérienne Sidaoun (SDNA) qui a été différenciée de toutes les autres races, mais elle a montré un chevauchement génétique avec la race Dman algérienne (DMNA). En augmentant la valeur de  $K$  de 3 à 6, on a attribué des clusters à la race Hamra préservée de la ferme pilote (HAMAP), Tazegzawth (TZGA), Barbarine (BRBA) et Dman d'Algérie (DMNA).

- Le second groupe "homogène", est caractérisé par un important mélange génétique (Admixture) et il comprend toutes les races restantes.

Pour  $K = 7$ , quelques individus Dman du Maroc (DMNM) ont présenté une distinction génétique. Pour  $K > 7$ , une structuration intra-race était également apparente pour les races SDNA, HAMAP, BRBA et DMNA.

La carte thermique de co-ancestralité obtenue avec CHROMOPAINTER/fineSTRUCTURE présente le nombre d'haplotypes partagés entre les individus algériens et marocains (Figure 10). Comme recommandé par Van Dorp *et al.* (2015), les individus présentant des valeurs élevées de  $F_{IS}$  ( $>0,1$ ) ont été exclus de l'analyse. Les individus appartenant aux races Sidaoun (SDNA) et Dman algérienne (DMNA) se sont regroupés et ont été séparés des autres populations sur la base d'haplotypes partagés. Les races Tazegzawth (TZGA) et Hamra Algérienne préservée (HAMAP) (plus un mouton HAMA) ont également été clairement individualisées en tant qu'animaux présentant le plus grand nombre de segments génomiques partagés dans l'ensemble des données. Tandis que les autres races apparaissent clairement mélangées. En considérant Sidaoun (SDNA) plus en détail, il s'avère que le nombre d'haplotypes partagés au sein de la race était significatif mais que ces haplotypes partagés étaient également caractérisés par leur taille relativement petite, ce qui explique le fait que l'analyse IBD précédente ne les a pas détectés (Tableau 5).

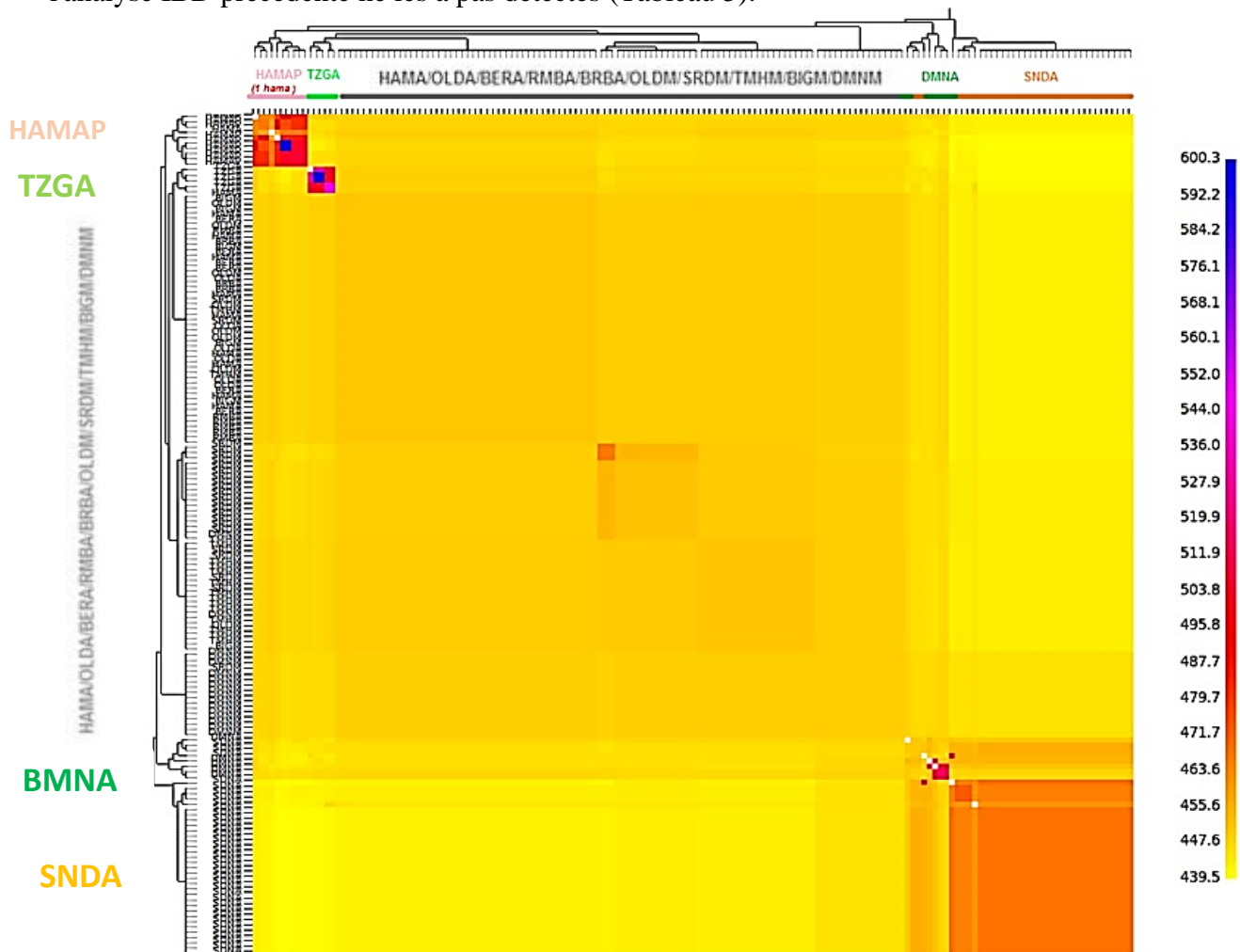


Figure 10: Clustering de la co-ancestralité chez les races ovines marocaines et algériennes. La couleur de chaque case de la matrice indique le nombre de "segments génomiques" copiés d'un donneur (colonne) à un individu receveur (ligne). (Belabdi & Ouhrouch *et al.*, 2019).

## **5. Recherche des signatures de sélection au sein de cinq races marocaines**

Dans cette partie, nous avons utilisé des méthodes de détection des signatures de sélection pour localiser dans les génomes des cinq races ovines marocaines (Beni Guil, Dman, Ouled Jellal, Sardi et Timahdite) les traces laissées par la sélection. L'analyse des variants du génome entier des 87 animaux, appartenant à ces cinq races, a permis de détecter des signatures de sélection à l'aide de deux méthodes ; FreqHMM et hapFLK, visant à identifier les régions génomiques qui ont subi des événements de sélection (Ouhrouch *et al.*, 2021a).

Ces deux méthodes peuvent être considérées comme complémentaires l'une de l'autre, puisque la première, « FreqHMM » (Boitard *et al.*, 2012) permet d'identifier les empreintes de sélection au sein d'une même population, alors que la seconde « hapFLK » (Fariello *et al.*, 2013) permet de d'identifier les signatures de sélection entre différentes populations.

### **a. Signatures de sélection intra-races marocaines**

Sur la base des résultats par le programme PopsizABC, qui ont permis de faire des simulations sous neutralité des données génomiques relatives à 87 moutons répartis sur les cinq races étudiées, nous avons effectué une étape de calibration du paramètre K de la méthode FreqHMM (Boitard *et al.*, 2012). Les valeurs de K estimées pour chaque population sont les suivantes : 30 pour les deux races Beni Guil et Timahdite, 25 pour la race Ouled Jellal, 20 pour la race Sardi et 13 pour la race Dman.

Dans les génomes des cinq races marocaines étudiées, nous avons identifié 182 337 SNP dans 364 régions génomiques sous sélection en utilisant FreqHMM. En effet, on désigne d'une région sous sélection tous les SNP voisins sur la même région chromosomique et qui sont identifiés d'être sous sélection (qui ont le score 3). En comparant les races étudiées, nous avons constaté que la race Dman affiche le plus grand nombre de régions sous sélection (203 régions), suivie respectivement par la race Ouled Jellal (109 régions), la race Sardi (96 régions), la race Beni Guil (95 régions) et enfin la race Timahdite au sein de laquelle nous avons identifié 59 régions génomiques sous sélection seulement (Tableau 6).

**Tableau 6: Nombre de régions génomiques et de SNP identifiés sous sélection, avec les gènes correspondants, dans chaque race ovine étudiée**

Race	Beni Guil	Dman	Ouled Jellal	Sardi	Timahdite
<b>Nombre de regions</b>	95	203	109	96	59
<b>Nombre de SNP</b>	54845	56218	53346	43616	34909
<b>Nombre de genes</b>	183	202	187	146	131

Les signatures de sélection identifiées en commun ont été considérables. Les résultats obtenus ont montré que les moutons Dman partagent plus de SNP/gènes sous sélection avec la race Sardi et avec la race Timahdite (14 000 SNP/70 gènes et 9 000 SNP/60 gènes, respectivement ; Tableau 7).

**Tableau 7: Nombre de variants SNP (au-dessus de la diagonale) et de gènes (en dessous de la diagonale), sélectionnés en commun chez chaque paire de races ovines marocaines.**

Race	Beni Guil	Dman	Ouled Jellal	Sardi	Timahdite
<b>Beni Guil</b>		8180 SNP	5307 SNP	6311 SNP	5880 SNP
<b>Dman</b>	45 gènes		5795 SNP	14568 SNP	9436 SNP
<b>Ouled Jellal</b>	36 gènes	44 genes		8238 SNP	6846 SNP
<b>Sardi</b>	40 gènes	82 gènes	46 gènes		9708 SNP
<b>Timahdite</b>	34 gènes	78 gènes	47 gènes	58 gènes	

Un total de 219 SNP ont été identifiés sous sélection en commun chez les cinq races, dont 203 étaient intergéniques et 16 (9 introns et 7 variants up/downstream) appartenant à trois gènes : *HMGA2* (3 SNP), *RCOR1* (9 SNP) et *SBF2* (4 SNP).

#### **b. Signatures de sélection inter-races marocaines**

Un control des faux positifs (FDR) a été appliqué aux résultats de hapFLK afin de déterminer un seuil de sélection fiable. Ce seuil a été fixé à 0,1% FDR (q-valeurs <0,001) afin d'être suffisamment conservateur. L'ensemble du processus a permis d'identifier 8 887 SNP dans 27 régions différentes, dont 4 131 sont associés à 20 gènes et les 4 756 sont des variants intergéniques. Parmi les valeurs aberrantes identifiées, cinq régions associées à 9 gènes (dont 7 gènes avec 31 variants missense), correspondent aux 3 908 SNP les plus significatifs qui avaient des p-valeurs inférieures à  $10^{-12}$  (Figure 11).

Parmi les principales régions identifiées, la signature de sélection située sur le **Chromosome 10** à la région comprise entre la position **29363691** et la position **29806294**, est la plus forte selon sa p-valeur. Cette région montre une forte différenciation de la race Dman par rapport aux autres races, comme le montre les arbres locaux (Figure 12) où la race Dman présente de fortes p-valeurs indiquées par l'intensité des couleurs des branches (Plus la couleur est intense plus la p-valeur est petite) : dans l'arbre local des SNP construit par les scores FLK (Figure 12.A) et l'arbre local d'haplotype construit par les scores hapFLK (Figure 12.B). Également dans la figure 13, la race Dman présente un haplotype différent des autres races ; sachant que le même haplotype est représenté par la même couleur chez toutes les races. Cette région, différenciant la race Dman des autres races, est associée aux gènes : *RXFP2* et *ENSOARG00000011616*.

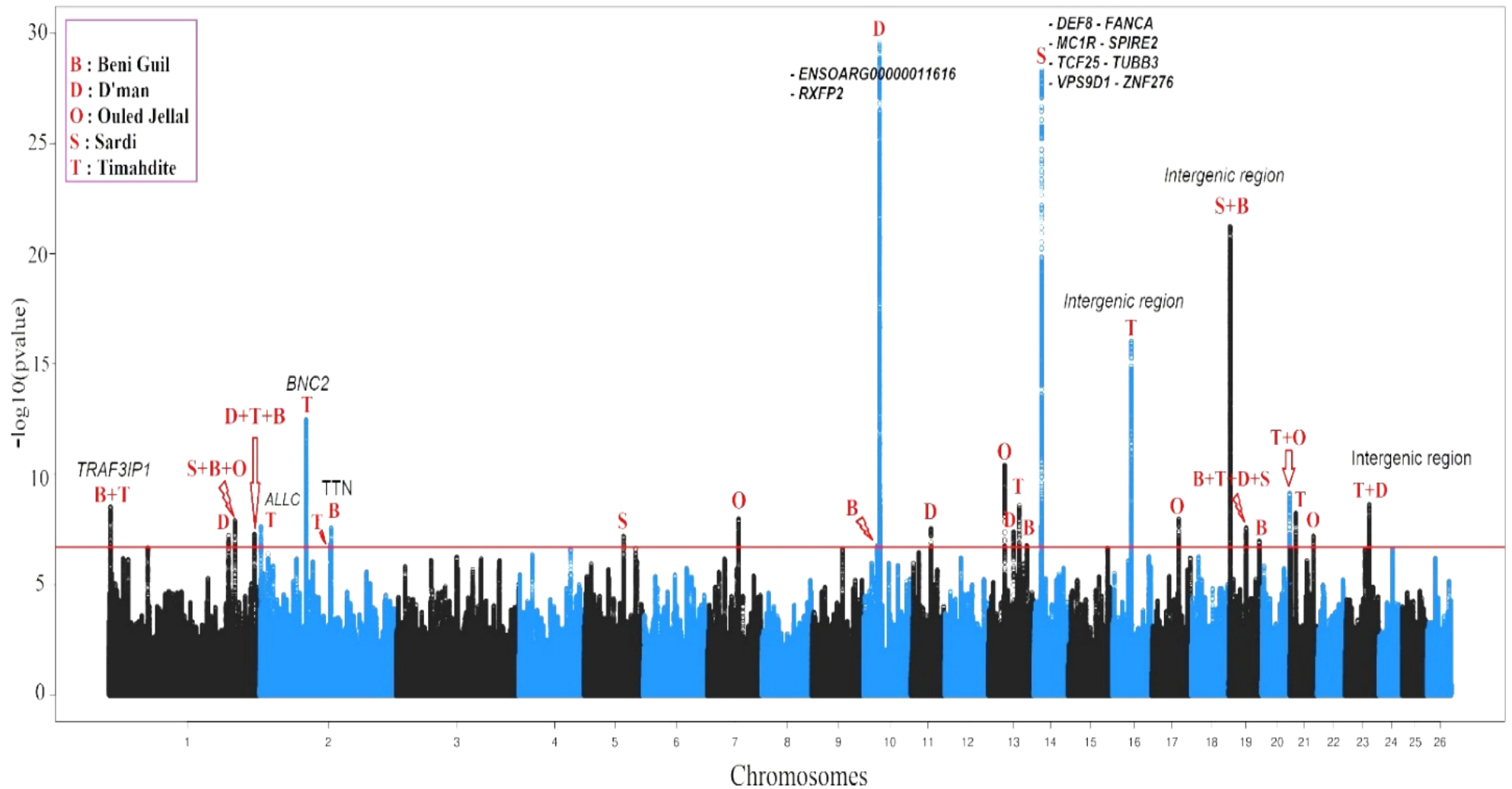


Figure 11: Diagramme de Manhattan illustrant les scores hapFLK pour chaque SNP le long des chromosomes autosomiques des cinq races de moutons étudiés. Chaque point représente un SNP. La ligne rouge horizontale représente le seuil de signification du FDR de 0,1 %. (Ouhrouch *et al.* 2021a)



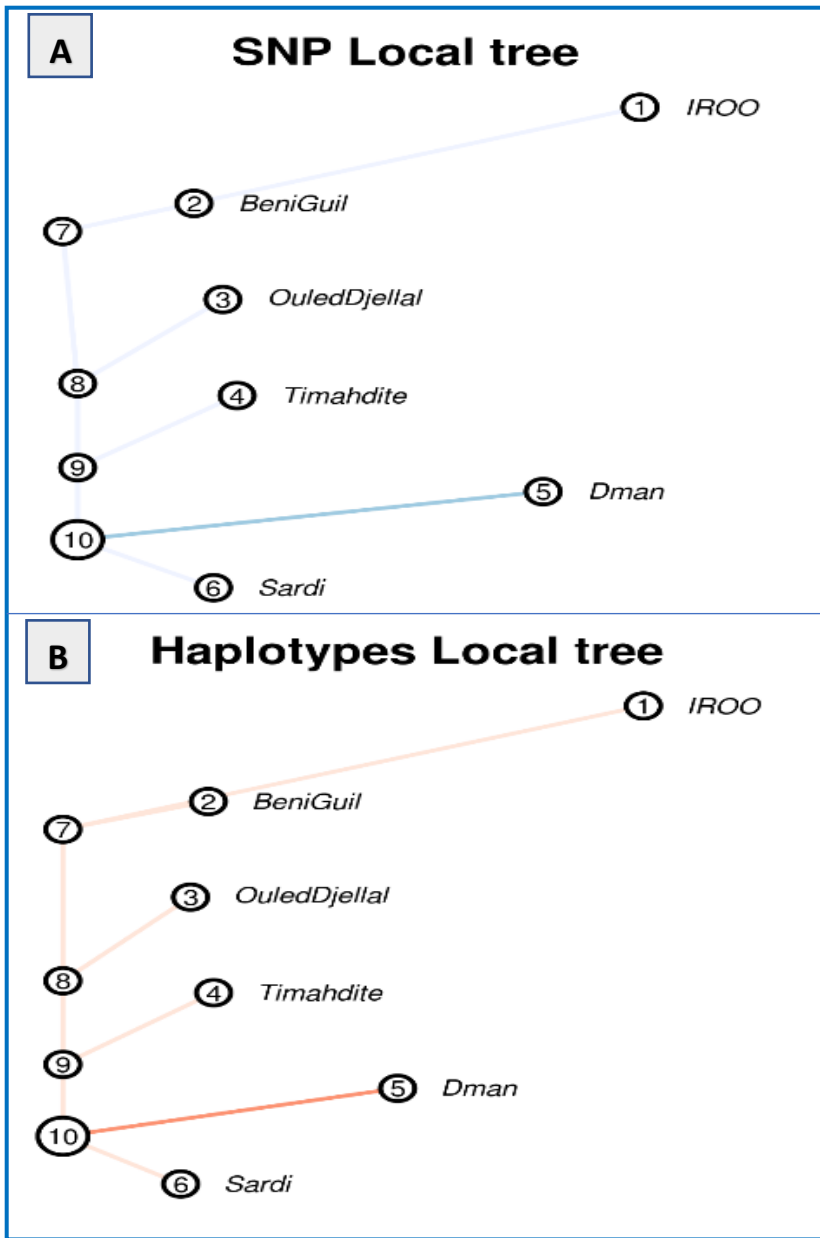


Figure 12: Arbres locaux de la région 29363691 - 29806294 du chromosome 10, sélectionnée chez la race Dman.

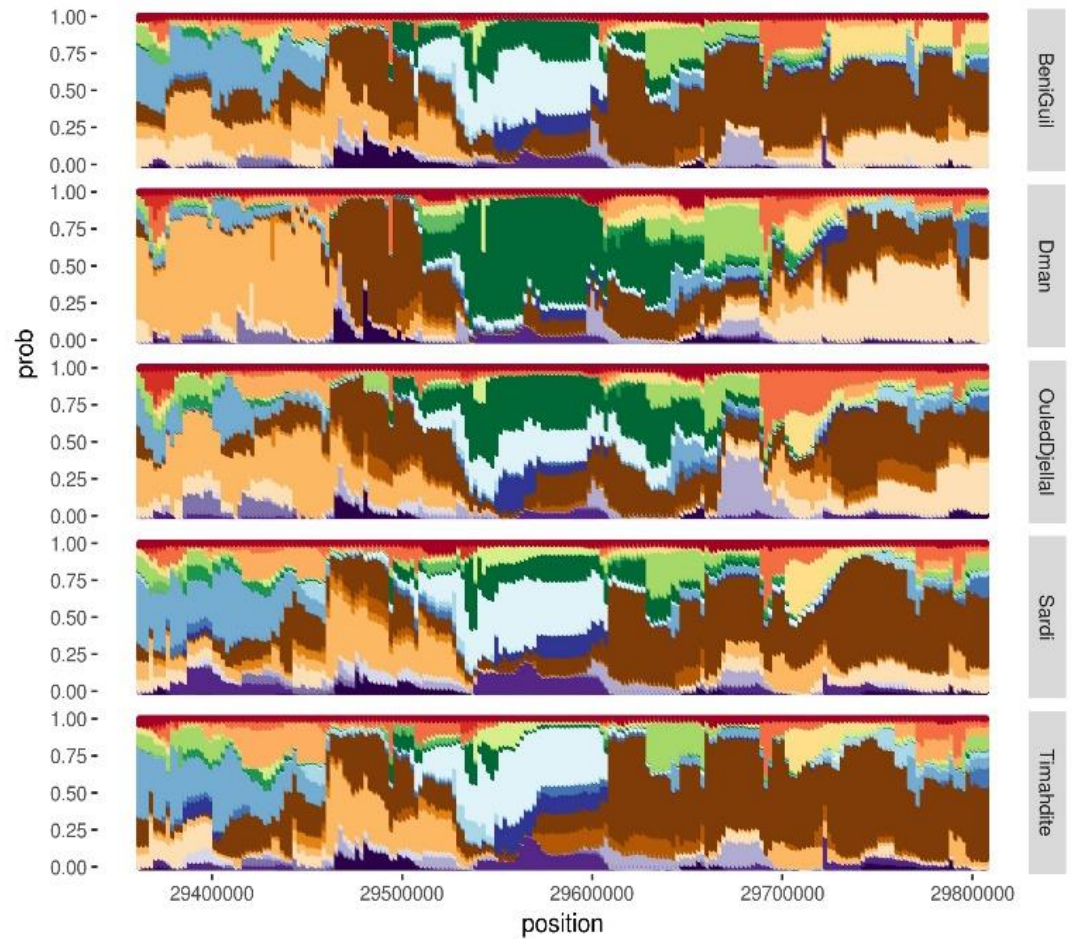


Figure 13: Diagramme des clusters des fréquences haplotypiques de la région du chromosome 10 : 29363691-29806294, sélectionnée chez la race Dman.

Les autres régions du génome qui ont marquées les plus fortes signatures de sélection (les p-valeurs les plus faibles) sont respectivement les suivantes :

- La région : **Chr14:13329709-14250423**, différenciant la race Sardi des autres races et elle est associée à 8 gènes.
- La région : **Chr19:2143797-2261064**, différenciant les deux races Sardi et Beni Guil des autres races. Cette région est une région intergénique.
- La région : **Chr16:34551942-34646856**, différenciant la race Timahdite des autres races et elle est associée à des SNP intergéniques.
- La région : **Chr2:84619111-84759276**, différenciant la race Timahdite des autres races et elle est associée au gène *BNC2* et à certains SNP intergéniques.

### **c. Signatures globales de sélection dans les principales races ovines marocaines**

L'ensemble de l'analyse utilisant freqHMM et hapFLK pour la détection des signatures de sélection nous a permis d'identifier un grand nombre de régions sous sélection au sein des races étudiées. Sur un total de 31 721 507 de SNP analysés, nous avons identifié : 46 799 variants associés à 155 gènes chez la race Sardi, 37 511 SNP associés à 138 gènes chez la race Timahdite, 59 351 variants associés à 206 gènes chez la race Dman, 56 995 associés à 186 gènes chez la race Beni Guil et 53 990 variants associés à 189 gènes chez la race Ouled Jellal.

Les diagrammes de Venn de la figure 14 illustrent le nombre de régions, de SNP et de gènes, sous sélection, qui sont spécifiques et communs aux races étudiées. Le nombre de régions identifiées sous sélection commune dans toutes les races étudiées était de 7, avec un nombre de 219 variants SNP qui sont associés à 3 gènes : *HMGA2*, *RCOR1* et *SBF2*.

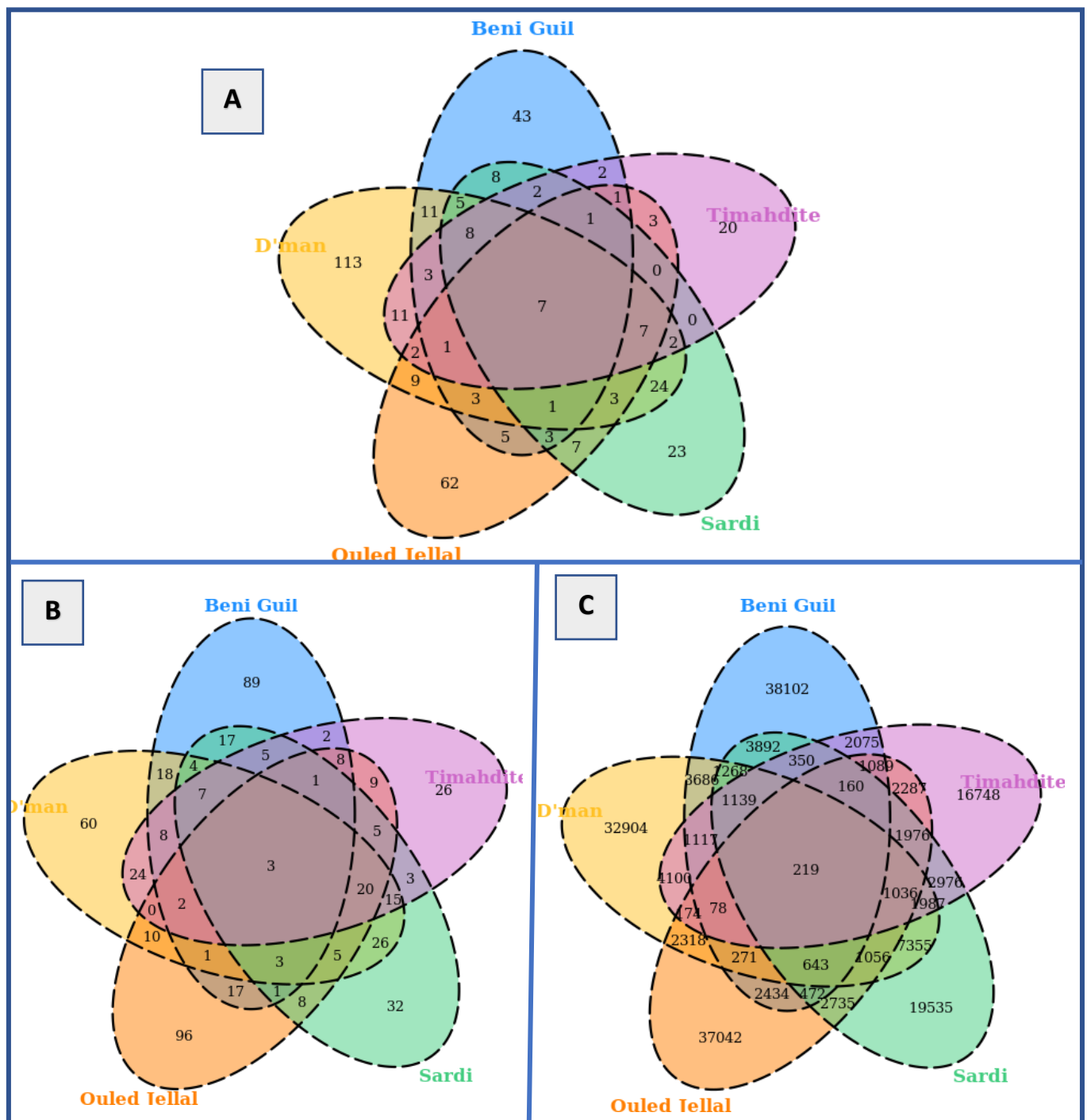


Figure 14: Diagrammes de Venn des régions, des SNP et des gènes, sélectionnés par freqHMM et hapFLK. (A) Diagramme de Venn des régions. (B) Diagramme de Venn de gènes. (C) Diagramme de Venn des SNP.

#### d. Processus biologiques sélectionnés chez les cinq races ovines marocaines

En utilisant l'union des signatures de sélection détectées par les deux méthodes utilisées (c'est-à-dire freqHMM et hapFLK), nous avons identifié des milliers de termes GO enrichis chez les cinq races (7 735 termes GO au total) tout en tolérant juste 5% de faux positifs (FDR<5%). Ces termes GO (Gene Ontology) décrivent les connaissances du domaine biologique en

fonction de trois aspects : Fonctions des gènes, Composantes cellulaires (où le produit d'un gène remplit une fonction) et Processus biologiques impliqués. Le nombre le plus faible de GO enrichis par race est de 1465 qui sont regroupés en 223 groupes homogènes de processus biologiques et c'est chez la race Timahdite. Cependant, Le nombre le plus élevé de termes GO enrichis est de 1611, qui sont regroupés en 229 groupes de processus biologiques, chez la race Sardi. Considérant ce grand nombre de processus biologiques enrichis, nous avons limité notre discussion à ceux dont les rôles est compréhensible et explicable en lien avec les pratiques d'élevage des races étudiées et leurs traits phénotypiques connus.

## **6. Etudes d'association pangénomiques (GWAS)**

Chez les 160 moutons marocains étudiés, environ 39 millions de variants ont été identifiés. En effet, le très fort polymorphisme de leurs génomes avec la faible structuration de leur diversité montre que ces moutons représentent un modèle biologique favorable aux tests d'association génotype/phénotype à l'échelle génomique (Ouhrouch *et al.*, 2021b).

Les analyses GWAS nous ont permis d'identifier plusieurs signaux significatifs importants au niveau génomique chez les moutons qui seraient associés à la variation de certains caractères morphométriques. Pour la présentation des résultats, nous avons généré des graphes pour chaque test d'association (des génotypes à une variable phénotypique) :

- Les Q-Q plots : qui illustrent la distribution sous l'hypothèse d'absence d'association (représentée par une ligne noire fine) et la distribution des p-valeurs observées qui sont représentées en couleur bleue. Ces p-valeurs observées sont obtenues après contrôle génomique de la stratification de la population, puisque la méthode utilisée (GEMMA) pour les tests d'association prend en compte la structure de la population.
- Les Manhattan plots : qui représentent les p-valeurs d'association de chaque SNP testé avec le phénotype étudié, en fonction des positions de ces SNP sur le génome. Au sein de chaque chromosome (axe des abscisses), les résultats du GWAS sont représentés de la gauche vers la droite. Sur l'axe des ordonnées l'unité est le :  $-\log_{10}(\text{p-valeur})$  (par exemple, la valeur 8 correspond à une p-valeur =  $10^{-8}$ ). La ligne en rouge représente un seuil de contrôle des faux positifs de (FDR) 5%.

Les p-valeurs considérées dans ces graphes représentent le rapport de vraisemblance LRT (Likelihood Ratio Test) entre chaque SNP avec la variable phénotypique considérée. Parmi

tous les autres tests de corrélation connus, ce test (LRT) est le plus souvent utilisé pour les études GWAS et qui a été jugé comme le test dont la puissance la plus élevée en achevant les p-valeurs les plus significatives (Xing *et al.*, 2012 ; Qian & Shao, 2013 ; Liu, 2014).

Après l'application des filtrations sur tous les variants du génome des 160 moutons marocains étudiés, nous avons obtenu un jeu de données de 17 millions SNP que nous avons utilisé pour lancer les scripts d'association. En effet, la méthode adoptée a permis ainsi d'identifier plusieurs SNP en association potentielle avec l'expression de certains paramètres phénotypiques (Annexe 2). Nous décrivons ci-après les résultats obtenus pour certains caractères.

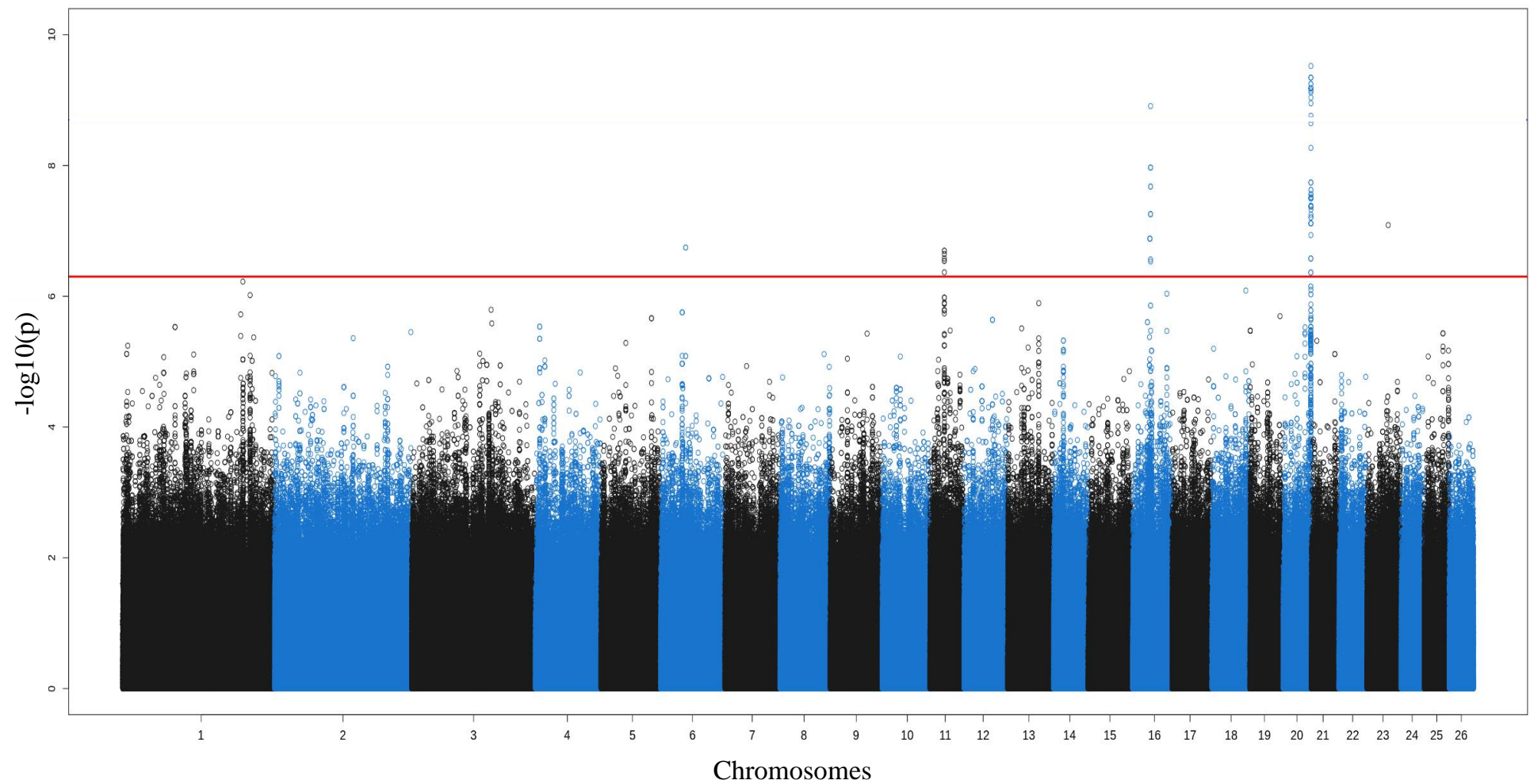
#### a. Hauteur au garrot

Les résultats relatifs au caractère « Hauteur au garrot » montrent une corrélation significative entre ce phénotype avec des pics de SNP voisins sur les chromosomes 11, 16 et 20, en plus de certains autres SNP isolés (Figure 15). Les 5 SNP les plus importants en termes de p-valeur qui ont été associés avec ce paramètre phénotypique sont représentés dans le tableau 8.

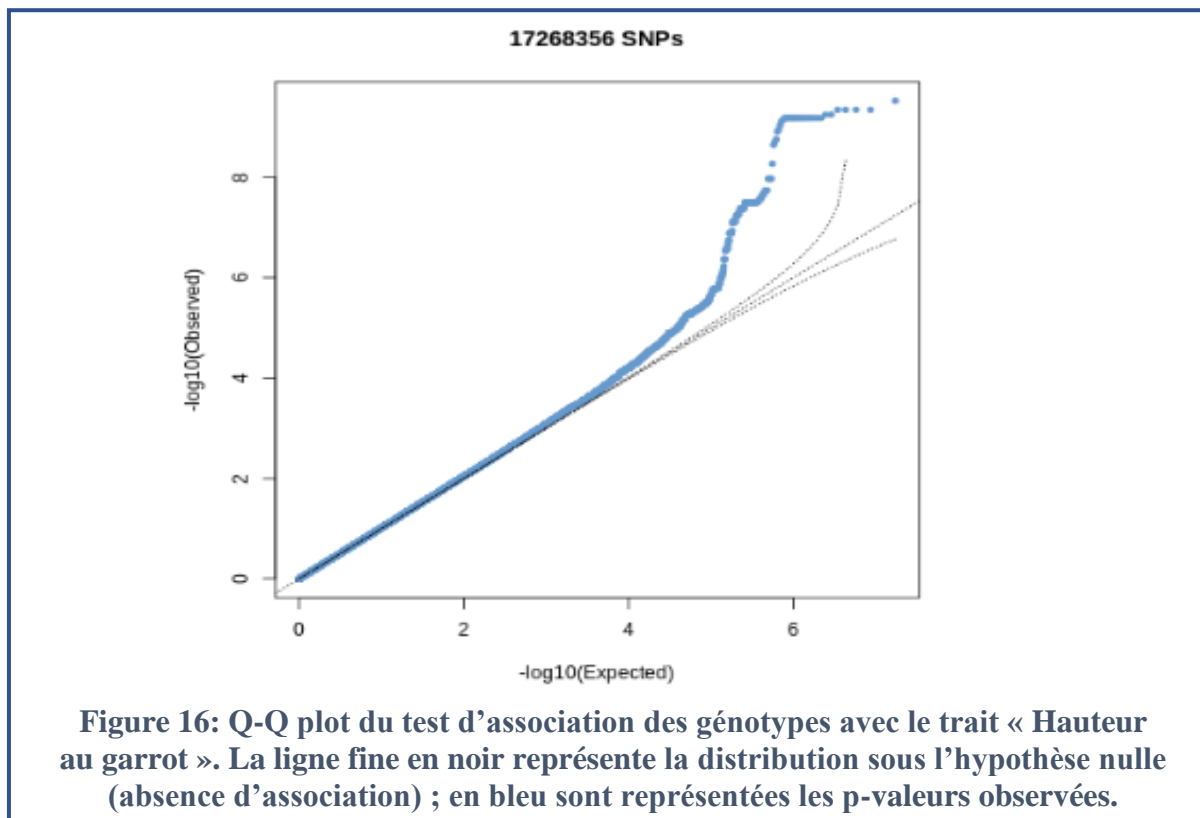
**Tableau 8: Les 5 SNP en forte corrélation ( $p < 5 \times 10^{-10}$ ) avec le phénotype Hauteur au garrot**

Chromosome	Position	Allèle mineur	Allèle majeur	P-valeur (LR_Test)	Gènes associés
20	50531155	T	C	$6.987196 \times 10^{-10}$	Variant intergénique
20	50531195	T	C	$6.987196 \times 10^{-10}$	Variant intergénique
20	50534012	G	A	$6.987196 \times 10^{-10}$	Variant intergénique
20	50534132	C	T	$4.672458 \times 10^{-10}$	Variant intergénique
20	50534185	T	C	$6.987196 \times 10^{-10}$	Variant intergénique

Selon le graphe Q-Q (Figure 16), les p-valeurs observées montrent une déviation de la distribution attendue pour les p-valeurs extrêmes qui reflètent vraisemblablement de réelles associations.



**Figure 15: Diagramme de Manhattan de l'association des génotypes avec le trait Hauteur au garrot chez les 160 moutons marocains étudiés. Chaque point représente un SNP le long de 26 chromosomes du génome. La ligne horizontale en rouge représente une limite de significativité à 5 % FDR.**

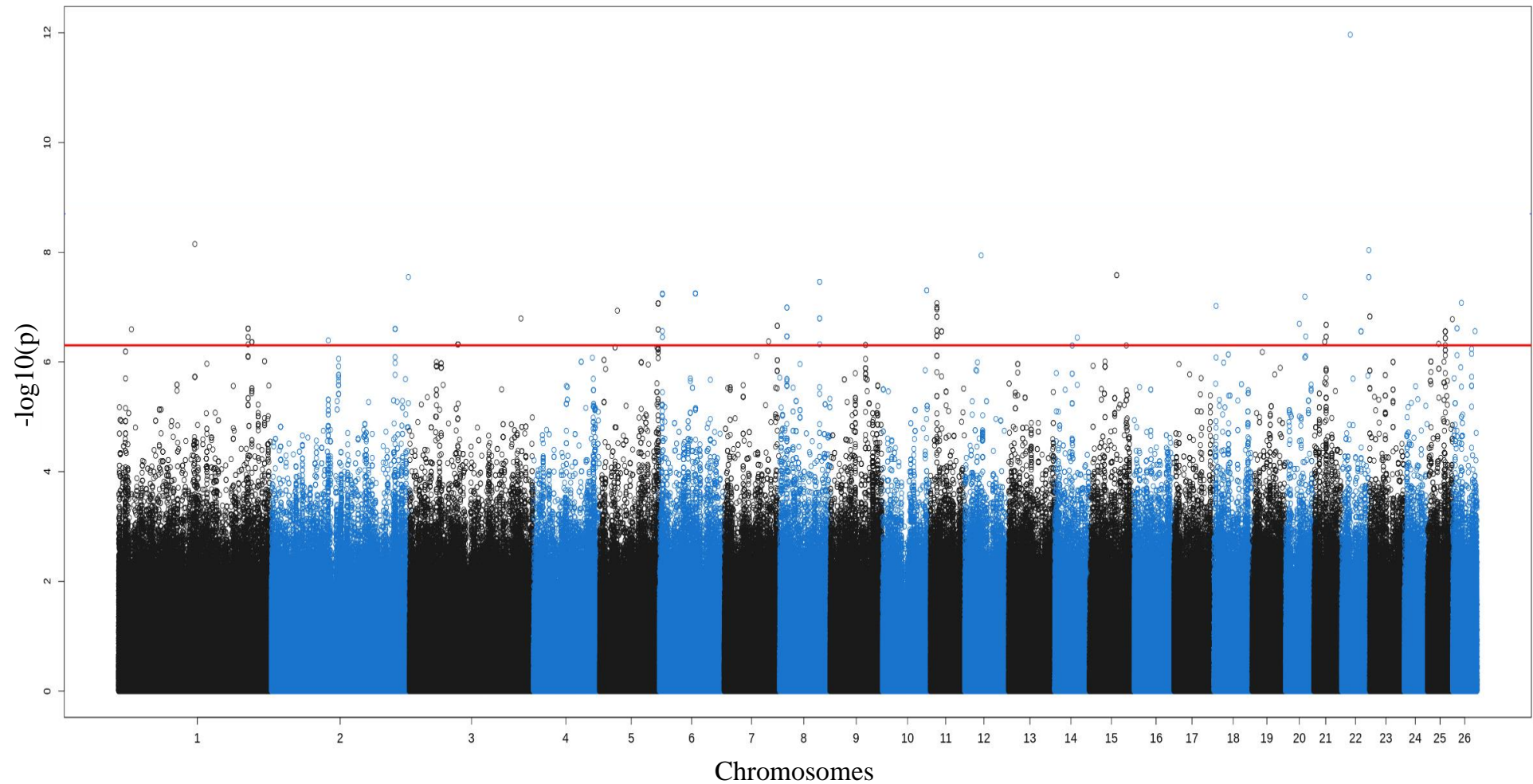


### b. Tour de canon

Les résultats obtenus pour ce paramètre morphométrique « Tour de canon » révèlent une association candidate pour certains SNP isolés (Figure 17), dont les SNP associés les plus importants, en terme de p-valeur, sont représentés dans le tableau 9. On note deux pics des SNP situés sur les chromosomes 15 et 22 qui montrent de fortes associations, surtout celui du chromosome 22 dont un SNP (Chr22 :15790648) a été marqué par une p-valeur inférieure à  $10^{-13}$ . Ainsi, le graphe Q-Q, suggère une vraisemblance réelle pour cette association (Figure 18).

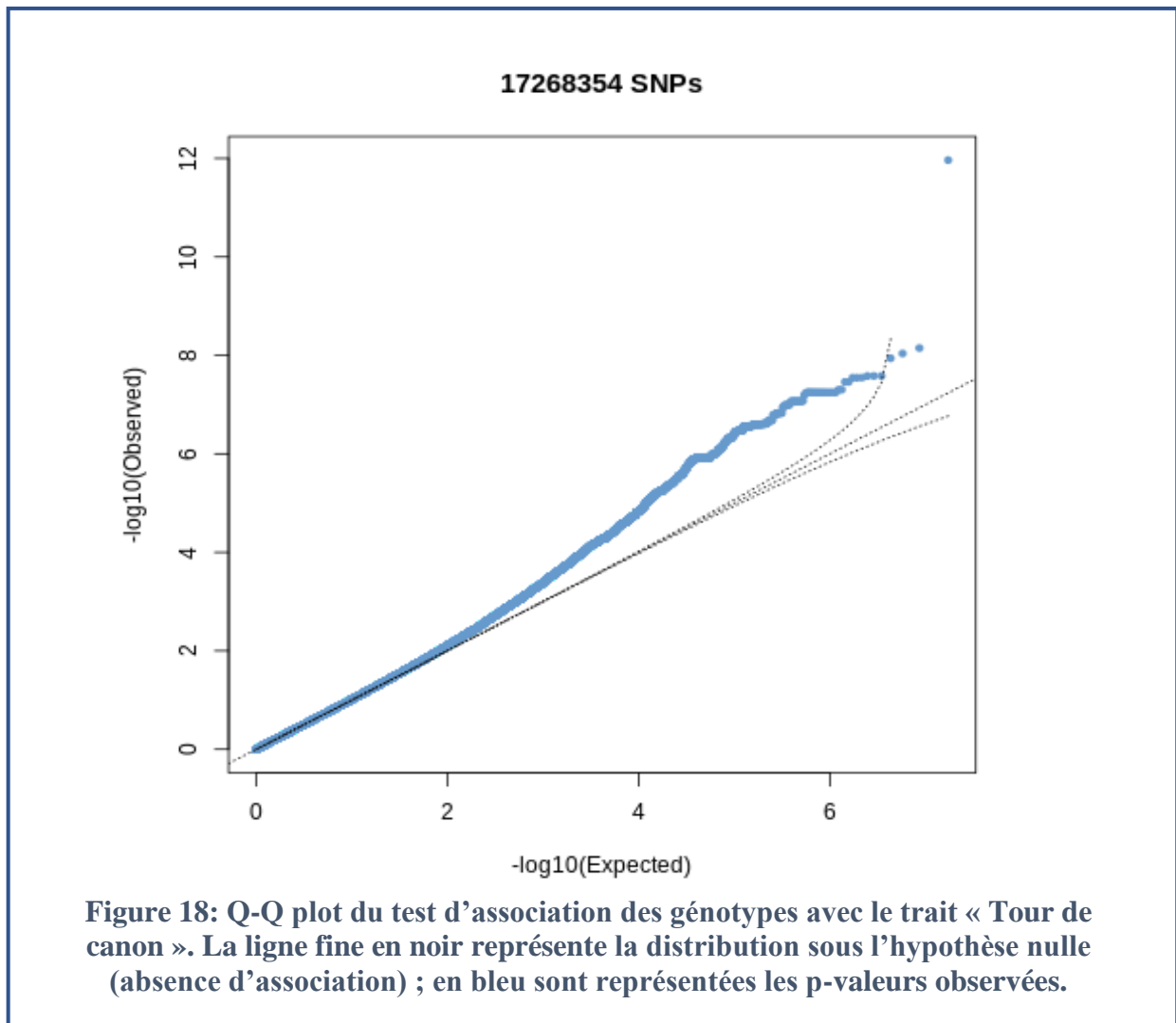
**Tableau 9: Les 10 SNP en forte corrélation ( $p < 5 \times 10^{-8}$ ) avec le paramètre Tour de canon**

Chromosome	Position	Allèle mineur	Allèle majeur	P-valeur (LR_test)	Gène associé
1	137712248	T	C	$1.055353 \times 10^{-08}$	<i>U6</i>
2	247472061	C	G	$4.144454 \times 10^{-08}$	Intergénique
12	29729269	C	A	$1.706743 \times 10^{-08}$	Intergénique
15	49436661	A	G	$3.831311 \times 10^{-08}$	<i>STIM1</i>
15	49440262	A	G	$3.831311 \times 10^{-08}$	<i>STIM1</i>
15	49444054	A	G	$3.831311 \times 10^{-08}$	<i>STIM1</i>
22	15790648	G	A	$1.994689 \times 10^{-12}$	Intergénique
22	49319016	A	C	$4.142396 \times 10^{-08}$	Intergénique
22	49322118	A	G	$4.142396 \times 10^{-08}$	Intergénique
22	49322966	A	G	$1.370384 \times 10^{-08}$	Intergénique



**Figure 17: Diagramme de Manhattan de l'association des génotypes avec le trait « Tour de canon » chez les 160 moutons marocains étudiés. Chaque point représente un SNP le long de 26 chromosomes du génome. La ligne horizontale en rouge représente une limite de significativité à 5 % FDR.**



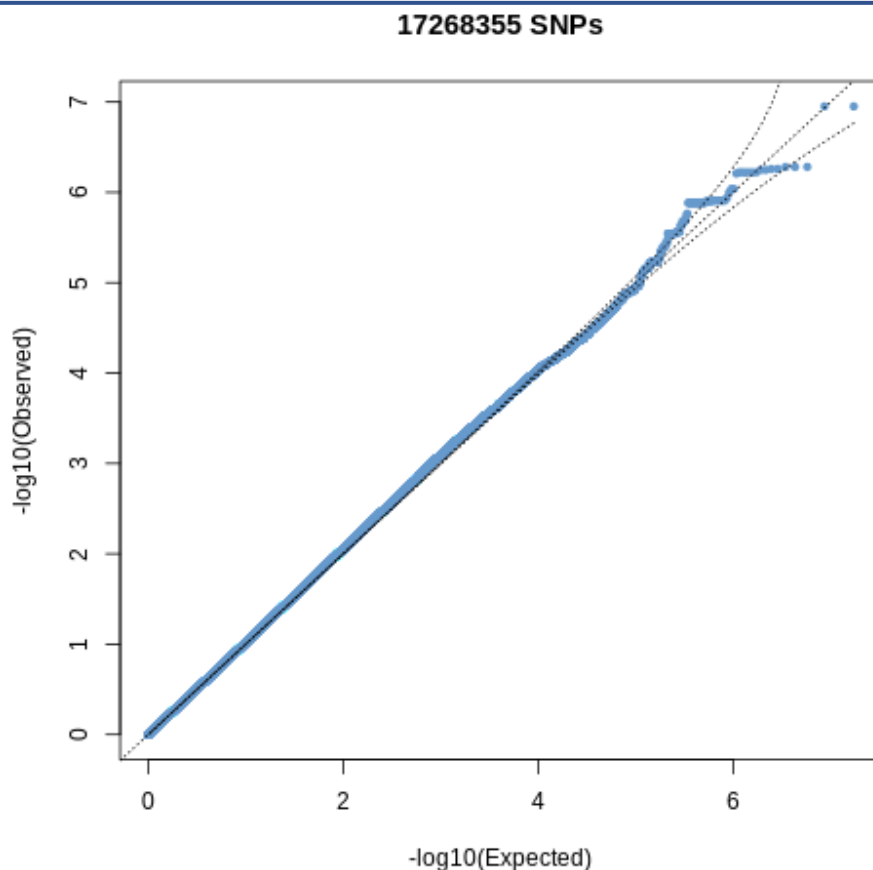


### c. Longueur des oreilles

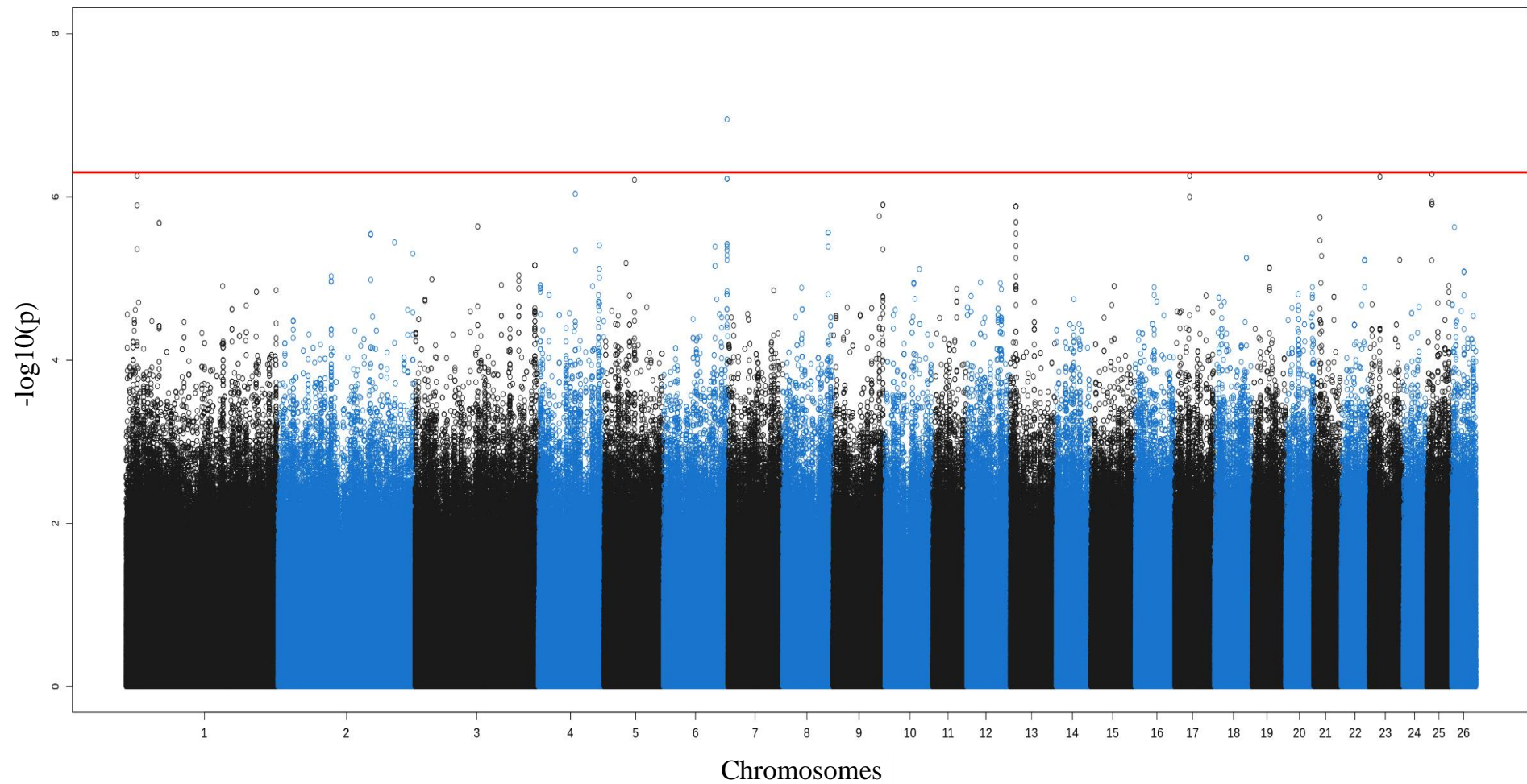
Les résultats obtenus pour ce caractère phénotypique montrent une association significative avec certains SNP isolés (Figure 20). Les SNP les plus corrélés avec la longueur des oreilles sont représentés dans le tableau 10. Le graphe Q-Q (Figure 19) ne montre pas d'une façon claire de déviation de l'hypothèse nulle des p-valeurs observées, ce qui suggère une faible vraisemblance pour ce test d'association.

**Tableau 10: Les top SNP corrélés ( $p < 7 \times 10^{-7}$ ) avec le paramètre Longueur des oreilles**

Chromosome	Position	Allèle mineur	Allèle majeur	P-valeur (LR_test)	Gène associé
1	19980317	T	C	$5.916397 \times 10^{-07}$	Intergénique
5	55183017	T	C	$8.210575 \times 10^{-07}$	Intergénique
6	115577377	C	T	$7.968201 \times 10^{-07}$	Intergénique
6	115577654	C	G	$7.968201 \times 10^{-07}$	Intergénique
6	115577773	A	G	$7.968201 \times 10^{-07}$	Intergénique
6	115577868	A	C	$7.968201 \times 10^{-07}$	Intergénique
6	115578593	A	G	$7.968201 \times 10^{-07}$	Intergénique
6	115578599	T	C	$7.968201 \times 10^{-07}$	Intergénique
6	115579004	C	T	$1.535724 \times 10^{-07}$	Intergénique
6	115579008	C	T	$1.535724 \times 10^{-07}$	Intergénique
17	27267133	T	C	$7.326166 \times 10^{-07}$	Intergénique
23	19625749	T	C	$7.280235 \times 10^{-07}$	Intergénique
23	19625798	T	C	$7.280235 \times 10^{-07}$	Intergénique
25	9485749	A	T	$6.961447 \times 10^{-07}$	<i>MTR</i>
25	9489455	G	A	$6.961447 \times 10^{-07}$	<i>MTR</i>
25	9489457	C	A	$6.961447 \times 10^{-07}$	<i>MTR</i>



**Figure 19: Q-Q plot du test d'association des génotypes avec le trait « Longueur des oreilles ». La ligne fine en noir représente la distribution sous l'hypothèse nulle (absence d'association) ; en bleu sont représentées les p-valeurs observées.**



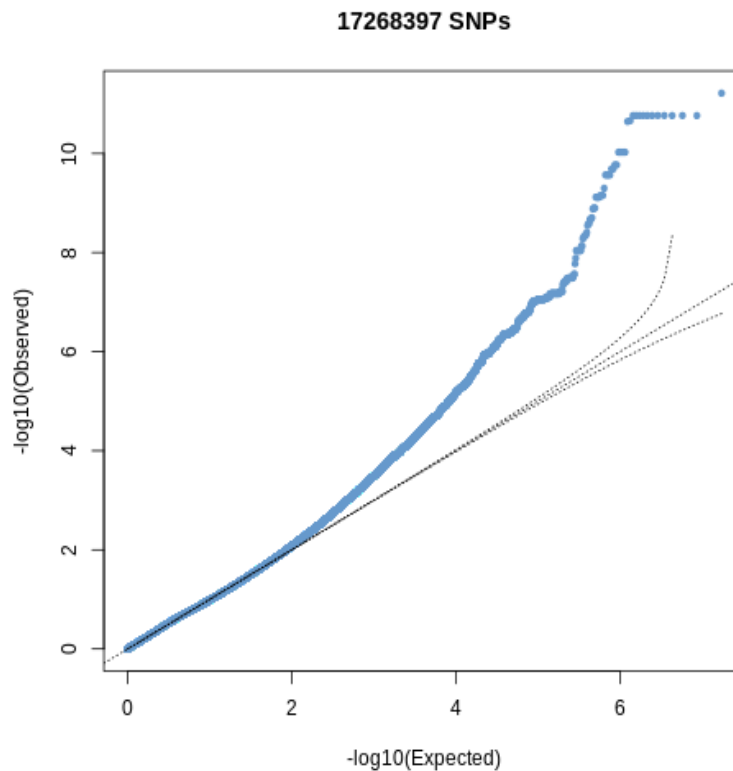
**Figure 20: Diagramme de Manhattan de l'association des génotypes avec le trait « Longueur des Oreilles » chez les 160 moutons marocains étudiés. Chaque point représente un SNP le long de 26 chromosomes du génome. La ligne horizontale en rouge représente une limite de significativité à 5 % FDR.**

#### d. Pampilles

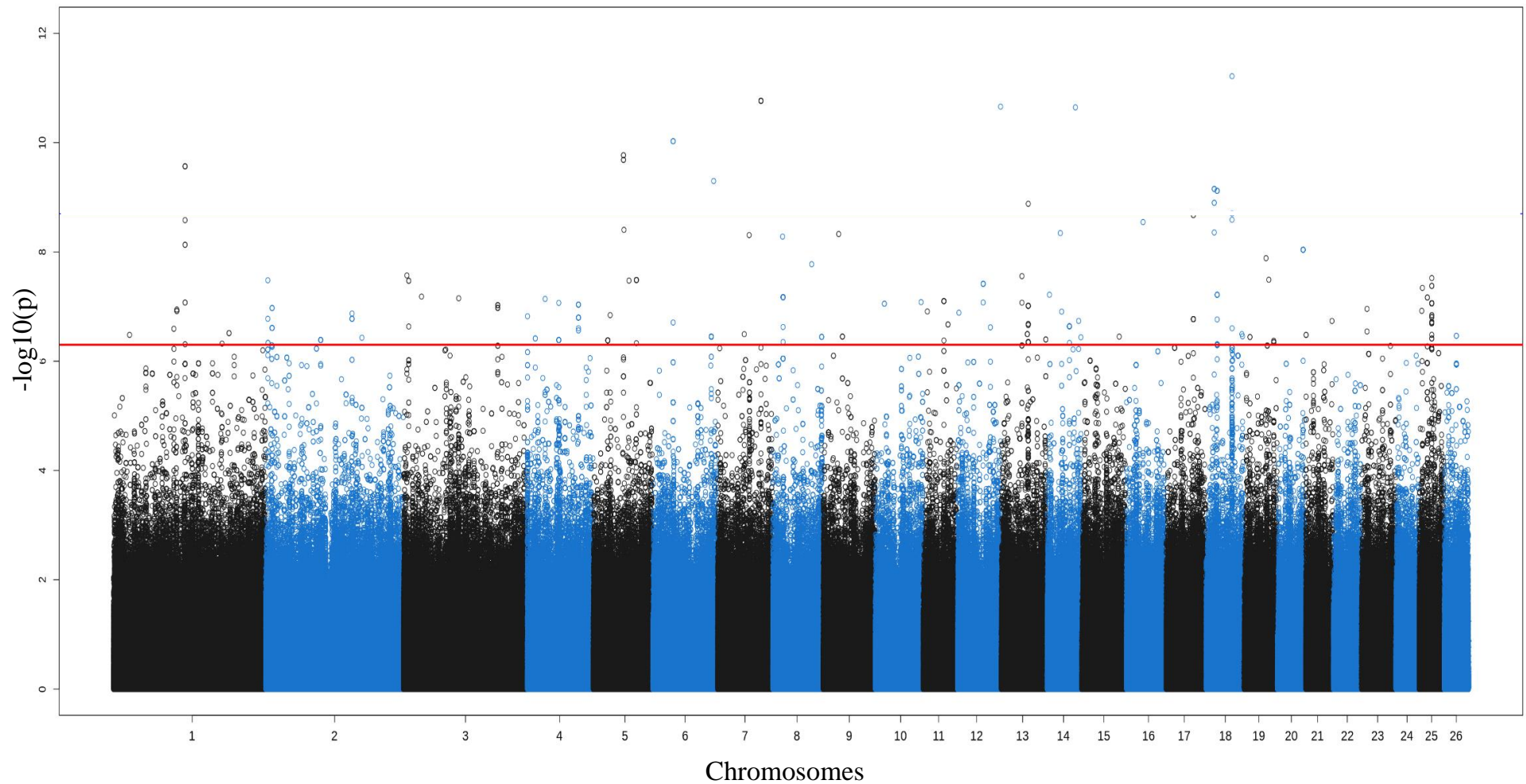
Les résultats d'association des génotypes avec la présence ou absence des pampilles montrent de fortes associations pour plusieurs SNP isolés et des pics de SNP sur les chromosomes 1, 5 et 18 (Tableau 11 ; Figure 22). En outre, le graphe Q-Q (Figure 21) montre une déviation importante des p-valeurs extrêmes observées, ce qui reflète une vraisemblance importante.

**Tableau 11: Les top 10 SNP en forte corrélation ( $p < 10^{-10}$ ) avec la présence des pampilles**

Chromosome	Position	Allèle mineur	Allèle majeur	P-valeur (LR_test)	Gène associé
6	36667700	G	C	$1.371559 \times 10^{-10}$	Intergénique
6	36667947	T	A	$1.371559 \times 10^{-10}$	Intergénique
7	78491914	T	A	$6.357670 \times 10^{-11}$	Intergénique
7	78492902	A	G	$6.357670 \times 10^{-11}$	Intergénique
7	78498073	G	T	$6.357670 \times 10^{-11}$	Intergénique
7	78498559	A	G	$6.357670 \times 10^{-11}$	Intergénique
7	78500048	T	C	$6.357670 \times 10^{-11}$	Intergénique
7	78503643	T	C	$6.357670 \times 10^{-11}$	Intergénique
14	51122229	G	A	$3.190788 \times 10^{-11}$	<i>ENSOARG00000008978</i>
18	46899087	C	G	$1.080422 \times 10^{-11}$	Intergénique



**Figure 21: Q-Q plot du test d'association des génotypes avec le trait « Présence/Absence de pampilles ». La ligne fine en noir représente la distribution sous l'hypothèse nulle (absence d'association) ; en bleu sont représentées les p-valeurs observées.**



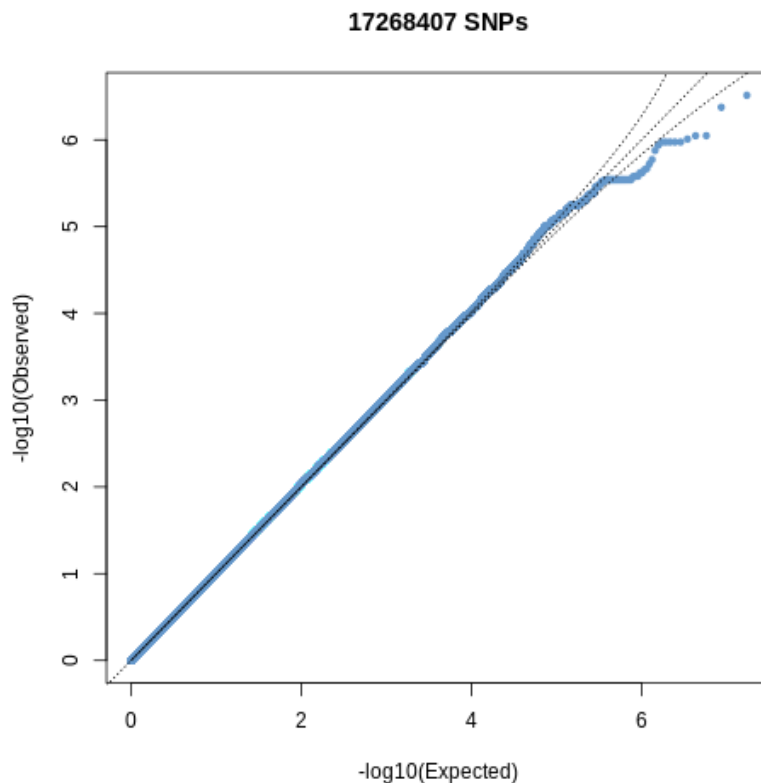
**Figure 22: Diagramme de Manhattan de l'association des génotypes avec le trait « présence/absence de pampilles » chez les 160 moutons marocains étudiés. Chaque point représente un SNP le long de 26 chromosomes du génome. La ligne horizontale en rouge représente une limite de significativité à 5 % FDR.**

### e. Chanfrein

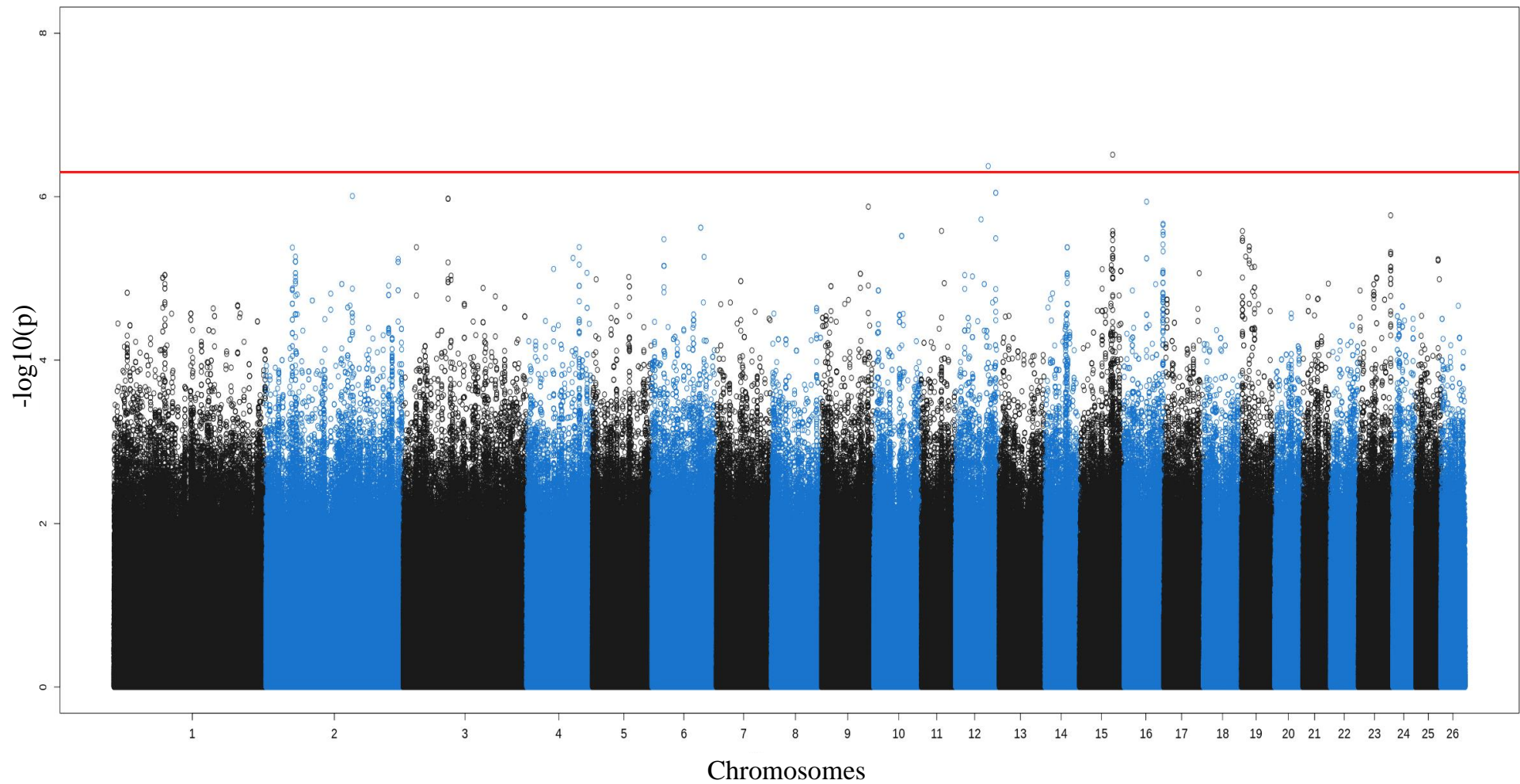
Pour les résultats d'association du phénotype « Forme du Chanfrein » avec les 17 millions SNP, ils révèlent une association modérée dont certains pics des SNP (Figure 18) sur les chromosomes 12, 15, 16 et 19 montrent une association potentielle avec ce paramètre. Les deux SNP en forte association sont associés aux deux gènes : *CEP350* et *ENSOARG00000015875* (tableau 12). Le Q-Q plot ne montre aucune déviation de l'hypothèse nulle (pas d'association).

**Tableau 12: Les SNP en forte corrélation ( $p < 7 \times 10^{-7}$ ) avec la forme du Chanfrein**

Chromosome	Position	Allèle mineur	Allèle majeur	P-valeur (LR_test)	Gène associé
12	59346849	C	A	$5.232909 \times 10^{-07}$	<i>CEP350</i>
15	60244989	A	G	$3.821374 \times 10^{-07}$	<i>ENSOARG00000015875</i>



**Figure 23: Q-Q plot du test d'association des génotypes avec le trait « Forme du Chanfrein ». La ligne fine en noir représente la distribution sous l'hypothèse nulle (absence d'association) ; en bleu sont représentées les p-valeurs observées.**



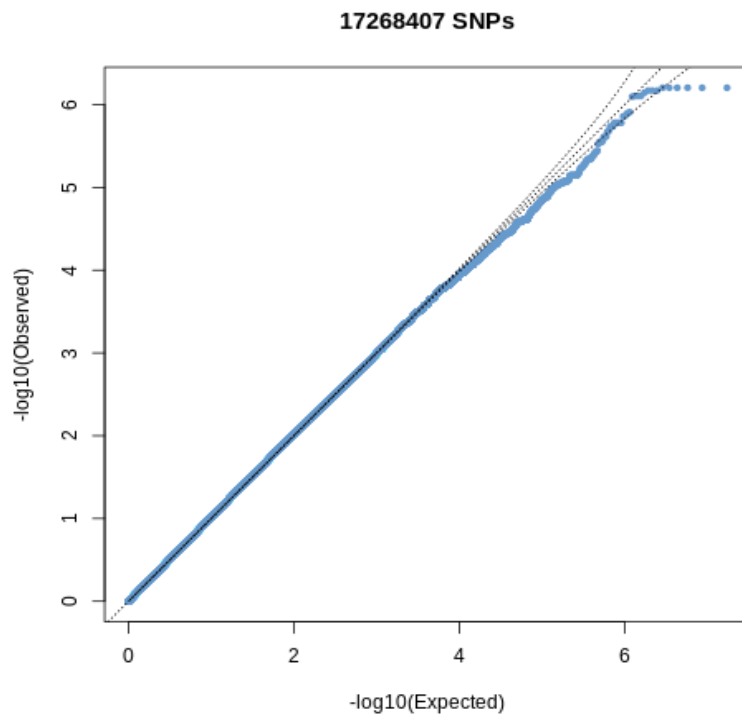
**Figure 24: Diagramme de Manhattan de l'association des génotypes avec le trait « Forme du chanfrein » chez les 160 moutons marocains étudiés. Chaque point représente un SNP le long de 26 chromosomes du génome. La ligne horizontale en rouge représente une limite de significativité à 5 % FDR.**

## f. Forme des oreilles

Concernant les résultats d'association des génotypes avec la forme des oreilles, nous avons constaté quelques associations de ce paramètre avec des SNP isolés avec des pics plus ou moins importants (Figure 26). Plusieurs de ces SNP sont situés dans des introns de certains gènes. Le tableau 13 présente les variants dont les p-valeurs de vraisemblance sont les plus significatives. Cependant, le Q-Q plot ne montre aucune déviation des scores de vraisemblance observés (Figure 25).

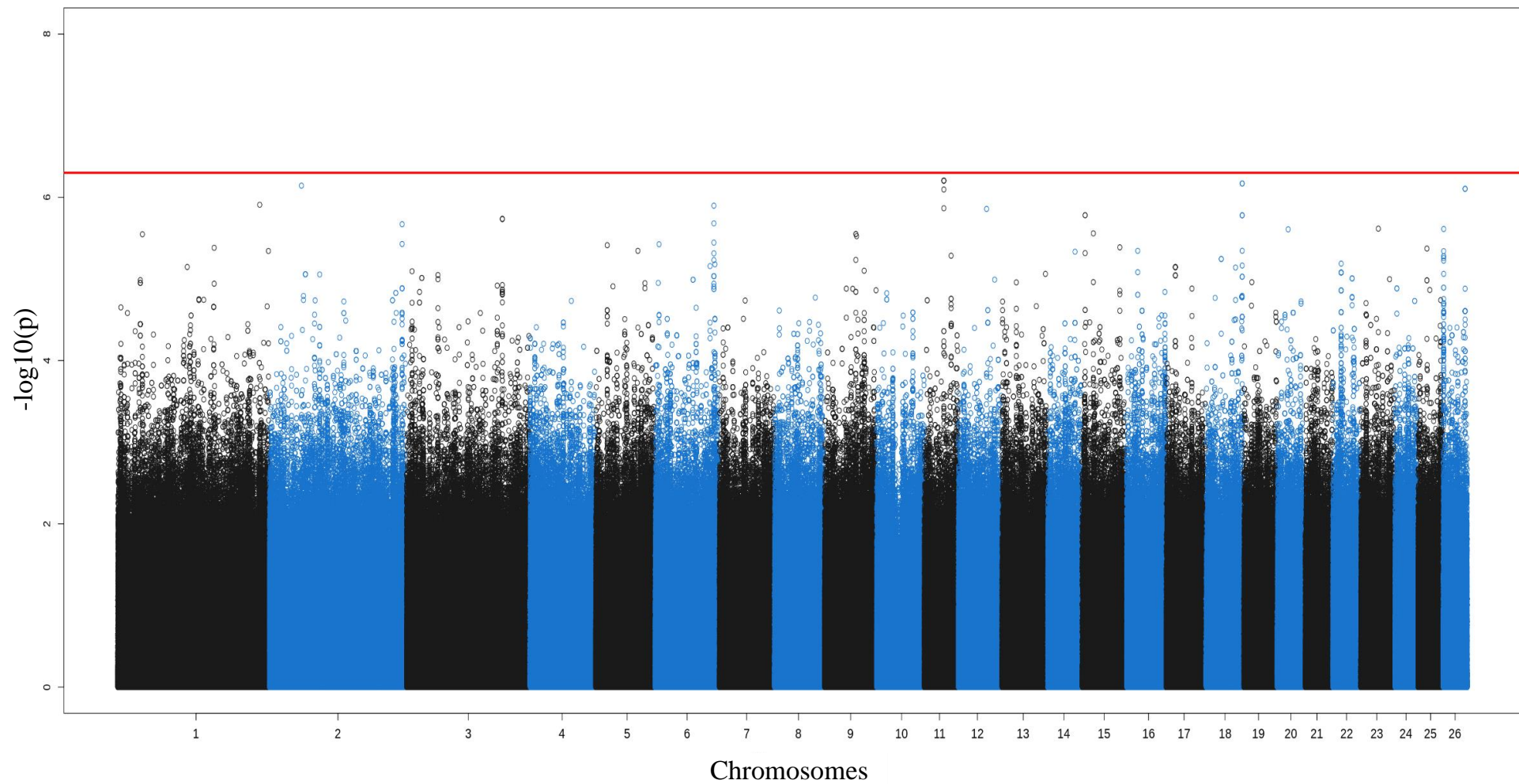
**Tableau 13: Les SNP en forte corrélation ( $p < 7 \times 10^{-7}$ ) avec la forme des oreilles**

Chromosome	Position	Allèle mineur	Allèle majeur	P-valeur (LR_test)	Gène associé
11	35835268	A	G	$4.452487 \times 10^{-07}$	<i>EME1</i>
11	35837537	T	C	$4.452487 \times 10^{-07}$	<i>MRPL27</i>
11	35842001	T	C	$4.452487 \times 10^{-07}$	<i>MRPL27</i>
11	35843801	A	G	$4.452487 \times 10^{-07}$	<i>MRPL27</i>
11	35844226	T	C	$4.452487 \times 10^{-07}$	<i>MRPL27</i>
11	35844574	C	A	$4.452487 \times 10^{-07}$	<i>MRPL27</i>
18	65852375	T	C	$8.439126 \times 10^{-07}$	<i>CINP</i>
18	65856246	C	T	$8.439126 \times 10^{-07}$	Intergénique
18	65859375	T	C	$8.439126 \times 10^{-07}$	<i>TECPR2</i>



**Figure 25: Q-Q plot du test d'association des génotypes avec le trait « Forme des oreilles ». La ligne fine en noir représente la distribution sous l'hypothèse nulle (absence d'association) ; en bleu sont représentées les p-valeurs observées.**





**Figure 26: Diagramme de Manhattan de l'association des génotypes avec le trait « Forme des oreilles » chez les 160 moutons marocains étudiés. Chaque point représente un SNP le long de 26 chromosomes du génome. La ligne horizontale en rouge représente une limite de significativité à 5 % FDR.**

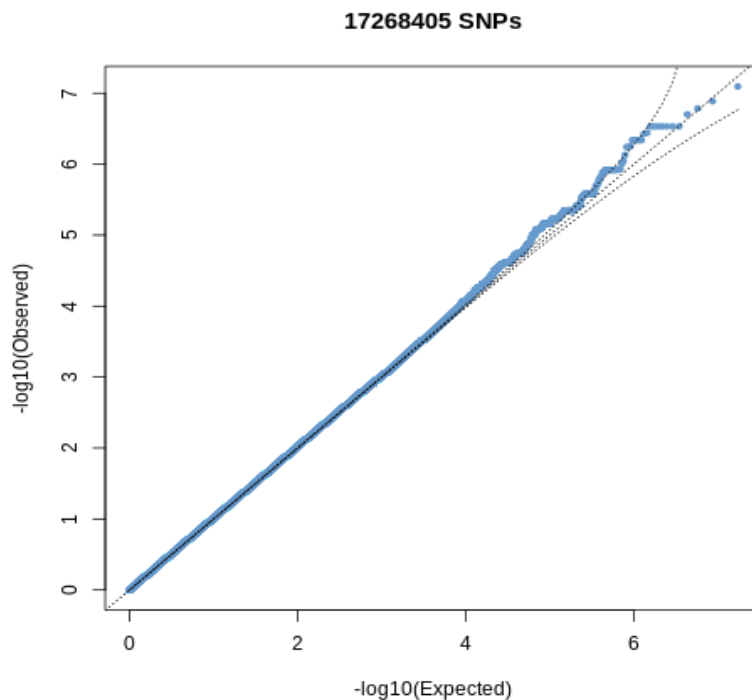
### g. Couleur de la robe

Les résultats relatifs au phénotype « Couleur de la robe » montrent une corrélation significative avec des pics, constitués de nombreux SNP, qui sont situés sur les chromosomes 2, 3, 6 et 23 (Figure 28). Le pic le plus important marqué par les p-valeurs les plus significatives, est celui situé sur le chromosome 3.

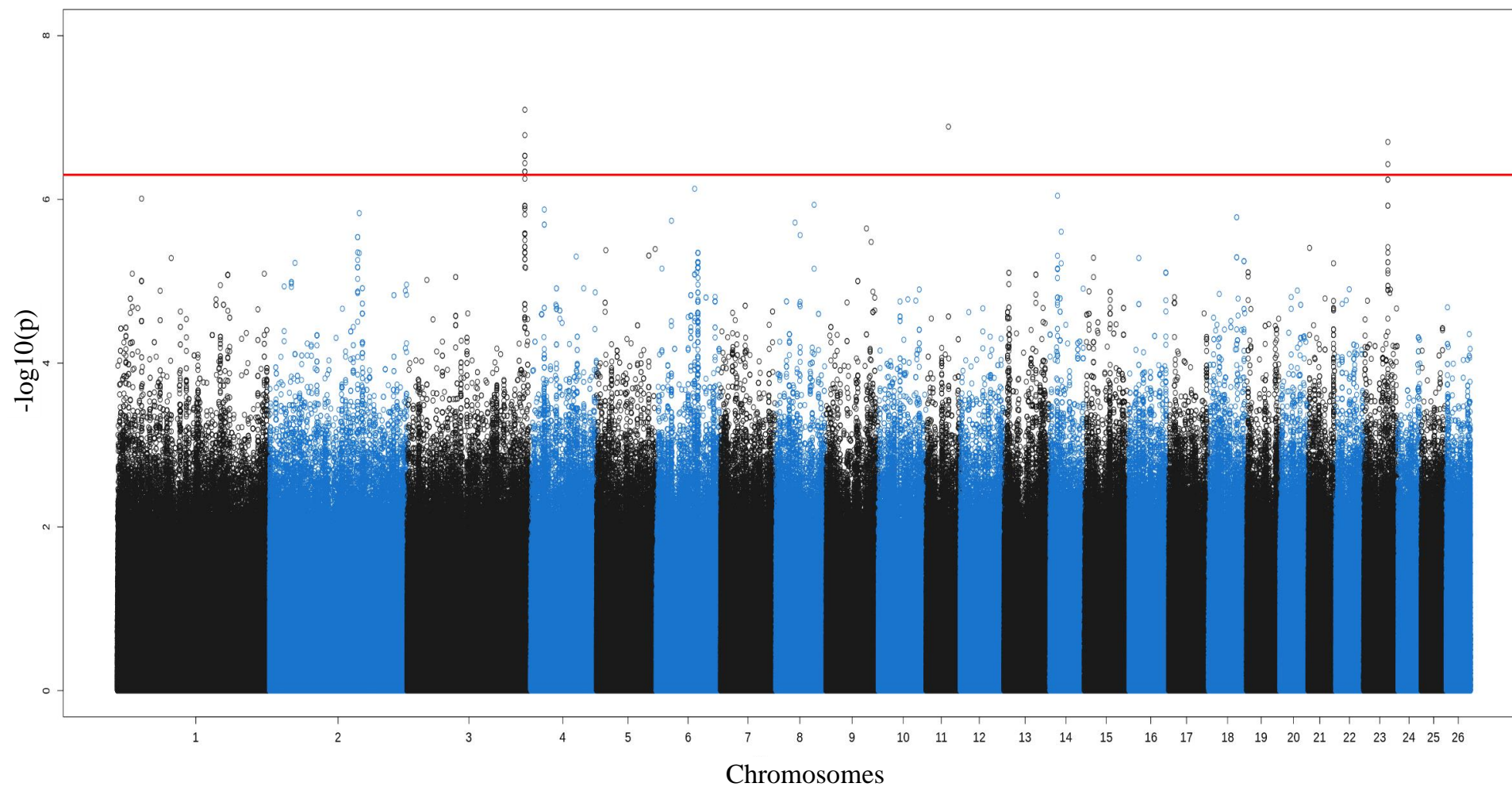
**Tableau 14: Les SNP en forte corrélation ( $p < 4 \times 10^{-7}$ ) avec la Couleur de la robe du mouton**

Chromosome	Position	Allèle mineur	Allèle majeur	P-valeur (LR_test)	Gène associé
3	213803493	T	A	$3.673363 \times 10^{-07}$	Intergénique
3	213803947	C	G	$3.673363 \times 10^{-07}$	Intergénique
3	213804270	T	G	$3.673363 \times 10^{-07}$	Intergénique
3	213805431	C	G	$3.673363 \times 10^{-07}$	Intergénique
3	213805498	A	G	$1.026830 \times 10^{-07}$	Intergénique
3	213807920	C	A	$2.070611 \times 10^{-07}$	Intergénique
11	41026358	C	T	$1.639636 \times 10^{-07}$	Intergénique
23	43954713	T	C	$2.502057 \times 10^{-07}$	Intergénique
23	43960008	G	T	$4.635491 \times 10^{-07}$	Intergénique

Le Q-Q plot montre des observations pas assez éloignées de l'hypothèse nulle (pas d'association).



**Figure 27: Q-Q plot du test d'association des génotypes avec le trait « Couleur de la robe ». La ligne fine en noir représente la distribution sous l'hypothèse nulle (absence d'association) ; en bleu sont représentées les p-valeurs observées.**



**Figure 28: Diagramme de Manhattan de l'association des génotypes avec le trait « Couleur » chez les 160 moutons marocains étudiés. Chaque point représente un SNP le long de 26 chromosomes du génome. La ligne horizontale en bleu représente une limite de significativité à 5 % FDR.**

## II. Discussion

### 1. Diversité neutre

D'une façon générale, l'hétérozygotie obtenue chez les races marocaines est modérée (Tableau 3). Elle varie de 0,22 chez la race Dman à 0,34 chez la race Beni Guil, avec une moyenne de 0,28. Ces valeurs sont inférieures aux valeurs rapportées par Deniskova *et al.* (2018) pour les races ovines locales de la Russie (0,377 en moyenne) et également assez inférieures à celles obtenues par Beynon *et al.* (2015) pour les races ovines domestiques galloises (0,349 en moyenne). D'autre part, les races Dman et Sardi ont enregistré des valeurs beaucoup plus faibles en hétérozygotie. Concernant les valeurs obtenues du coefficient de consanguinité  $F$ , elles montrent une faible consanguinité chez les cinq races marocaines étudiées ( $\sim 0,03$  en moyenne). Ces résultats sont comparables à ceux rapportés par Beynon *et al.* (2015) ( $F_{\text{moyen}} = 0,095$ ), sauf pour la race Dman qui est la plus consanguine ( $F=0,1$ ). D'autre part, les valeurs de l'indice de différenciation  $F_{ST}$  n'ont pas montré de différenciation claire entre les races marocaines, avec une moyenne de  $\sim 0,002$  (Tableau 4). Ces valeurs sont inférieures à ceux trouvés chez les moutons locaux gallois (Beynon *et al.*, 2015) mais restent comparables à ceux trouvés chez les moutons locaux russes (Deniskova *et al.*, 2018). On note que ces deux études ont également utilisé des données de génomes complets (WGS). Quant à la diversité nucléotidique ( $\pi$ ) obtenue chez les cinq races marocaines ( $\pi_{\text{moyen}} = 0,287$ ) montre que la race Dman ( $\pi=0,247$ ) est la moins diversifiée par rapport aux autres races.

Ces valeurs obtenues, en termes de diversité, restent légèrement faibles que celles obtenues par Beynon *et al.* (2015) chez les races ovines galloises. La consanguinité légèrement plus élevée chez Dman s'expliquerait par son isolement dans sa zone d'élevage et par des pratiques d'élevage consistant à accoupler des individus étroitement apparentés et à utiliser des béliers d'accouplement pendant une longue période (Bouix & Kadiri, 1974 ; Darfaoui, 2000).

### 2. Histoire démographique

L'analyse de l'histoire démographique (Figure 7), en utilisant PopsizerABC, tout en associant un pool d'animaux représentant l'ancêtre sauvage du mouton domestique a révélé une cohérence avec l'histoire probable connue de l'événement de domestication concentré qui s'est produit il y a environ 10 500 ans dans le Croissant Fertile (Rezaei *et al.*, 2010 ; Vigne, 2011 ; Demirci *et al.*, 2013). En effet, avant 10 500 ans, les tailles efficaces de toutes les populations

étaient similaires, ce qui est cohérent avec le fait que toutes les races provenaient de la même population ancestrale (VIGNE, 2011). Vers 10 000 ans avant le présent, le fort goulot d'étranglement lié à la domestication chez tous les ovins domestiques (y compris les marocains et les cosmopolites) a été illustré sur la figure 7. Le déclin durable des tailles des races marocaines entre environ 10 000 et 2 000 ans correspondrait à un processus migratoire durable consistant à coloniser progressivement de nouveaux environnements plus contraignants. En effet, le processus de colonisation a duré des millénaires (Taberlet *et al.*, 2008) et le Maroc se situe à l'extrémité de nombreuses voies migratoires marquées par deux arrivées essentielles de moutons domestiques. La première vers 8 600 ans avant le présent, qui est peut-être associée aux premiers Berbères qui se sont installés au Maroc et la seconde en provenance d'Ibérie vers 7 100 ans avant le présent (kandoussi *et al.*, 2020).

Entre 2 000 et 1 000 ans avant le présent, les races marocaines ont progressivement augmenté de manière groupée leurs tailles efficaces ce qui corrobore un scénario basé sur une histoire commune des races étudiées durant cette période et l'absence d'un isolement des races ovines marocaines à cette époque. Seule la race Timahdite montre une augmentation plus importante de la taille efficace de la population pendant environ cinq siècles par rapport aux autres races marocaines. Inversement, l'histoire démographique du groupe composé des races cosmopolites montre un déclin continu au cours du dernier millénaire qui s'est accentué au cours du dernier siècle. De même, la dynamique démographique des sauvages montre un déclin progressif de leur taille efficace depuis environ un millénaire. Ceci semble être lié à la dégradation de leur habitat par l'évolution des populations humaines et l'intensification de l'activité de chasse (Rezaei *et al.*, 2010). Plus récemment, les  $N_e$  des races marocaines et des cosmopolites ont fini par diverger au cours des 700 dernières années avec une chute énorme chez les cosmopolites, ce qui est cohérent avec l'intensification progressive des pratiques d'élevage et l'utilisation d'un matériel génétique productif limité. Cependant, les  $N_e$  des cinq races marocaines restent très proches, ce qui suggère la formation récente de ces races telle que nous les connaissons de nos jours.

**Tableau 15: Les caractéristiques démographiques estimées pour les groupes de moutons étudiés marocains, cosmopolites et la population sauvage**

Race	Beni Guil	Dman	Ouled Jellal	Sardi	Timahdite	Sauvages (IROO)	Cosmopolites
Nombre d'individus	6	30	8	27	16	13	22
r: Taux de recombinaison	$8.7 \cdot 10^{-9}$	$9.96 \cdot 10^{-9}$	$9.98 \cdot 10^{-9}$	$9.90 \cdot 10^{-9}$	$9.82 \cdot 10^{-9}$	$9.6 \cdot 10^{-9}$	$9.87 \cdot 10^{-9}$
Taille efficace ( $N_e$ ) actuelle	32399	29122	27718	28553	43654	1959	317

Les résultats sur la taille efficace ( $N_e$ ) actuelle (Tableau 15) et les paramètres de diversité précédents (Tableau 3) illustreraient le caractère unique des races ovines locales marocaines. Les  $N_e$  actuels que nous avons obtenus pour les races marocaines sont considérés comme très élevés par rapport à ce qui est rapporté dans la littérature pour les races ovines (Maiwashe & Blackburn, 2004 ; Tapio *et al.*, 2005 et Beynon *et al.*, 2015). La  $N_e$  la plus élevée est enregistrée par la race Timahdite ( $N_e \sim 44\ 000$ ). Nos estimations de  $N_e$  pour les populations de moutons sauvages dans le centre de la domestication ( $N_e \sim 2\ 000$ ) sont comparables à celles rapportées par Beynon *et al.* (2015) chez les moutons domestiques gallois. Cependant, les estimations pour les temps récents utilisant popsizeABC peuvent atteindre parfois 5 à 10 fois les estimations basées sur les données généalogiques ou moléculaires à de nombreuses générations récentes (Boitard *et al.*, 2016b). La même observation a été faite chez une race bovine, comme rapporté par Boitard *et al.* (2016b). Ces résultats montrent clairement la forte diversité et ainsi le potentiel adaptatif probablement exceptionnel des races ovines marocaines et l'opportunité de mettre en place des programmes efficaces pour les élevages moutonniers en préservant cette richesse. A l'inverse, la très faible taille efficace du groupe des cosmopolites ( $N_e=317$ ), même regroupées et bien que présentes en très grand nombre dans le monde, montre l'énorme menace représentée par l'utilisation à grande échelle de ce matériel génétique et de leur remplacement des races locales, et de leur diffusion continue (Taberlet *et al.*, 2008).

### 3. Structure et homogénéisation des races du Nord-Ouest du Maghreb

La région du Maghreb constitue une unité cohérente, du point de vue géographique et historique récent, pour l'objectif de cette étude comparative du patrimoine génétique entre ses principales races ovines locales. Vu la présence de plusieurs risques, surtout les croisements incontrôlés, qui peuvent menacer les races locales partout dans le monde et qui peuvent entraîner une dilution génétique du cheptel ovin et en raison des adaptations exceptionnelles

des races ovines locales du Maghreb ; ces dernières représentent des ressources génétiques précieuses et représentent donc une étude de cas idéale pour évaluer l'impact potentiel de l'homogénéisation génétique en tant que menace potentielle à l'avenir.

L'ensemble des analyses effectuées dans cette étude, ont révélé un niveau élevé d'homogénéisation génétique pour la plupart des races des deux pays. Plus spécifiquement, les races touchées par ce phénomène d'homogénéité étaient Ouled Jellal (populations du Maroc et de l'Algérie), Timahdite, Sardi, Hamra/Beni-Guil (populations du Maroc et des fermes privées algériennes, mais pas celles des fermes étatiques algériennes), Dman (la population du Maroc mais pas celle de l'Algérie), Rembi et Berber. Nous avons observé un patron spatial fort avec deux zones principales identifiées. La première était la zone Nord, correspondant à la majeure partie du Maroc et à la partie Nord de l'Algérie délimitée au Sud par la steppe. Cette zone est apparue homogène pour toutes les races précédemment citées à l'exception de deux races différenciées, à savoir la race Hamra conservée dans des élevages pilotes et la race Tazegzawth des Monts Kabyles. La seconde zone identifiée est la zone Sud, regroupant les races des régions sahariennes et orientales du Grand Erg, soit les races Sidaoun et Barbarine. Cette deuxième zone est apparue nettement différenciée de celle du Nord.

En se concentrant sur les races présentes dans les deux pays Maghrébins, il est intéressant de noter que la spécificité génétique de la race Dman algérienne, échantillonnée dans des fermes de l'Etat qui ont été chargées de la préservation de la race, n'a pas été observée dans les échantillons de la race Dman marocaine, qui ont été collectés dans des fermes privées très éparpillées géographiquement. Dans la population Dman marocaine, on a constaté de forts niveaux de consanguinité récente pour un certain nombre d'individus. Cette race, très adaptée aux milieux oasiens et rencontrée au Maroc et en Algérie, a une origine marocaine probable. En effet, son nom algérien est "mouton Filali", ce qui laisse penser que le berceau de la race pourrait bien être le Tafilalet (au Maroc).

Dans notre étude, une autre race transfrontalière, Beni Guil (équivalente de la race Hamra en Algérie), a été échantillonnée à partir de différentes sources, avec des échantillons prélevés à la fois au Maroc et en Algérie, et dans différents types de fermes (fermes pilotes qui ont été chargées de préserver la race, et fermes privées). L'étude de cette race à travers ces différentes populations a été particulièrement instructive. Parmi les trois sites d'échantillonnage, seuls les moutons élevés dans les fermes pilotes algériennes ne semblent pas être génétiquement dilués (avec également un individu échantillonné dans une ferme privée algérienne). La principale

ferme d'État chargée de la préservation de la race Hamra (Algérie) a rassemblé son premier troupeau à la fin des années 1980. Depuis lors, quelques géniteurs soigneusement sélectionnés dans des fermes privées ont été occasionnellement introduits dans le noyau initial, au fil des années. En outre, un programme d'élevage strict a été mis au point pour éviter la consanguinité. Nous supposons que la dilution génétique de BeniGuil s'est probablement intensifiée au cours des 30 dernières années. En effet les fermes pilotes d'état ont été mises en place à cette époque, pourtant elles ont visiblement permis de préserver au moins une partie de la spécificité génétique de la race, même si l'effet fondateur ressenti lors de la création de la ferme a sans doute conduit à une réduction de la diversité génétique. Cette hypothèse est largement étayée par diverses études anthropologiques. Celles-ci ont montré qu'au cours des dernières décennies, il y a eu une intensification importante des pratiques de croisement entre la race Ouled Jellal et cette race dans les élevages privés : Bechchari *et al.* (2015) ont décrit un « phénomène d'invasion » caractérisé par un nombre croissant d'Ouled Jellal en Troupeaux de BeniGuil. Selon les entretiens menés par Bechchari *et al.* (2015), il semble que l'expansion de la race Ouled Jellal soit principalement le résultat de la sédentarisation et de l'intensification de l'agriculture, c'est-à-dire que les éleveurs, qui sont sous pression croissante pour améliorer la productivité, favorisent la race Ouled Jellal pour sa valeur marchande. Ces résultats confirment ceux obtenus par Brisebarre (2009) qui a, par ailleurs, fait état d'un afflux massif d'Ouled Jellal en provenance d'Algérie ; un chiffre de 200 000 à 500 000 têtes d'Ouled Jellal (selon la source interrogée) a été estimé entrer illégalement au Maroc chaque année (Brisebarre, 2009).

En raison de leurs adaptations exceptionnelles, les races ovines locales du Maghreb représentent des ressources génétiques précieuses dont la présente étude représente un cas idéal pour évaluer l'impact potentiel de l'homogénéisation génétique en tant que menace potentielle à l'avenir. En outre, le fait d'étudier cette homogénéisation des races, tout en incluant celles de l'Algérie, peut aider à comprendre plus sur la diversité des races marocaines et peut servir, à côté des autres parties (démographie, signatures de sélection, ...), l'objectif global de la présente thèse qui est l'étude de la traçabilité génomique des races ovines marocaines.



#### 4. Signatures de sélection et quelques gènes d'intérêt chez cinq races marocaines

Les signatures de sélection communément identifiées chez les différentes races ainsi que celles identifiées exclusivement dans une race donnée permettraient de mettre en lumière les processus biologiques qui sous-tendent les traits adaptatifs et zootechniques sélectionnés dans chaque race.

Les résultats obtenus au cours de ce travail ont montré que la plupart des régions identifiées sous sélection, par les deux méthodes FreqHMM & HapFLK, étaient intergéniques (64%) et seulement 36% correspondent aux régions intragéniques. Cela illustrerait le rôle important de la régulation dans les processus biologiques et les traits différenciés dans différentes populations, comme l'a signalé le Consortium du projet ENCODE (ENCODE Project Consortium *et al.*, 2007). En outre, cela pourrait être dû dans certains cas à des mécanismes d'auto-stop génomiques mais aussi à certaines limitations probables dans l'annotation fonctionnelle de ces régions.

D'après la littérature, les trois gènes communément identifiés (*HMGA2*, *RCOR1* et *SBF2*) comme faisant l'objet d'une sélection dans les cinq races étudiées sont généralement impliqués dans le fonctionnement cellulaire. En effet, l'expression du gène *HMGA2* est fortement associée à la taille du corps et à la croissance chez les souris, les humains et les chiens (Tie-Lin *et al.*, 2010 ; Webster *et al.*, 2015 ; Vignali & Marracci, 2020). En outre, l'inactivation de *HMGA2* chez les porcs a entraîné une énorme réduction de la taille du corps (Chung *et al.*, 2018). Concernant le gène *RCOR1*, qui a un rôle dans la régulation transcriptionnelle a été identifié comme étant impliqué dans la répression de l'expression des gènes neuronaux dans les cellules non neuronales (Coulson, 2005). Pour le gène *SBF2*, des mutations ont été associées à la maladie de Charcot-Marie-Tooth autosomique récessive de type 4B2 chez l'homme (Senderek *et al.*, 2003). De même, ce gène a été associé à des traits de croissance chez les bovins (Jahuey-Martínez *et al.*, 2016) et chez les chevaux (Al Abri *et al.*, 2018).

Le facteur de transcription associé à la microphthalmie (*MITF*) est un gène couramment sélectionné chez les quatre races : Beni Guil, Dman, Sardi et Timahdite. C'est un facteur de transcription basique qui régule la différenciation et le développement des mélanocytes et la transcription spécifique aux cellules pigmentaires des gènes des enzymes de la mélanogénèse (Saravanaperumal *et al.*, 2014). D'autres travaux ont montré que ce gène est également associé à la couleur des taches des yeux et du pelage chez des races de chiens (Rothschild *et al.*, 2006 ;

Stritzel *et al.*, 2009). Nous pourrions émettre l'hypothèse que ce gène pourrait interagir avec d'autres gènes pour aboutir à différentes couleurs de pelage spécifiques à chacune de ces races.

Les gènes associés à plusieurs signatures de sélection, que nous avons identifié, sont impliqués dans l'enrichissement de nombreux termes GO associés à de grandes catégories telles que : le développement des organes, les voies de la pigmentation, la prolifération et le métabolisme des lipides. Nous discutons ici des gènes identifiés pour lesquels nous avons pu expliquer leur rôle dans les races étudiées.

Nous avons également identifié des régions exclusivement sous sélection dans une race particulière. Elles comprennent certains gènes qui sont impliqués dans différents processus fonctionnels liés à la morphologie, la pigmentation ou la coloration de la peau, les performances zootechniques et d'autres liés aux performances de prolifération.

#### **a. La race Sardi**

Le gène *MC1R a* été associé à un large panel de couleurs de peau ou de robe (Sturm & Duffy, 2012). Il est sélectionné exclusivement dans la race Sardi et il semble être responsable du phénotype de coloration particulier et spécifique à cette race pour laquelle les préférences des consommateurs vont vers un modèle de coloration spécifique (Figure 1.C) associé à la cérémonie religieuse de l'Aid Al Adha ; il a une tête blanche dépourvue de laine avec des taches noires autour des yeux, du museau, des pattes (pieds) et au bout des oreilles (Boujenane 1999 ; ANOC, 2021). De même, le gène *SLC9A3* est sélectionné exclusivement chez cette race. La déficience en ce gène est rapportée qu'elle provoque une azoospermie obstructive sévère et une infertilité chez les souris mâles (Wang *et al.*, 2017) ; il se peut que ce gène ait le même effet chez les moutons que chez les souris, mais son rôle reste à élucider par d'autres études.

#### **b. La race Timahdite**

Les gènes *BNC2* et *EDN3*, identifiés exclusivement sous sélection chez la race Timahdite, ont été signalés comme potentiellement associés à la pigmentation de la peau (Hider *et al.*, 2013 ; Fariello *et al.*, 2014). En effet, les moutons Timahdite sont marqués par un patron de coloration spécifique (Figure 2.D) avec une tête brune, sans taches ni noires ni jaunes, cette coloration est toujours très claire, parfois plus foncée chez certains sujets et elle s'étend derrière les oreilles et dans la zone du creux (Boujenane, 1999). Des mutations dans ces deux gènes pourraient être à l'origine de la coloration spécifique de la robe de cette race.

De même, le gène *ESR1* a été identifié sous sélection chez cette race. Il s'agit d'un médiateur majeur de l'action des œstrogènes et il est fortement lié à la masse osseuse et à l'ostéoporose chez la souris (Nakamura *et al.*, 2007 ; Börjesson *et al.*, 2010) et certains variants communs de ce gène ont été identifiés comme étant significativement associés à la taille humaine adulte (Wood *et al.*, 2014). Par ailleurs, le gène *MRAP2* a également été identifié sous sélection chez la race Timahdite. Il code pour une protéine qui module la signalisation des récepteurs de la mélanocortine. Il a été démontré que la protéine codée interagit avec tous les récepteurs de la mélanocortine connus. Des mutations dans ce gène ont été associées à une obésité sévère chez des patients humains (Asai *et al.*, 2013 ; Schonnop *et al.*, 2016). Ainsi, ces deux gènes joueraient probablement un rôle important dans la croissance de la race Timahdite.

### c. La race Dman

Le gène *RXFP2* a été associé au phénotype corné/pollué chez de nombreuses races ovines (Johnston *et al.*, 2011 ; Dominik *et al.*, 2012 ; Kijas *et al.*, 2012 ; Wang *et al.*, 2014, Benjelloun *et al.*, 2019). Ce gène a été identifié sous sélection, par la méthode hapFLK, dans la race Dman qui est la seule race marocaine à ne pas avoir de cornes (Figure 1.E) chez les mâles et les femelles (Boujenane 2006, Boujenane *et al.*, 2013). De plus, l'expression saisonnière qui y est liée a été corrélée avec la différenciation des cellules de Leydig dans le testicule (Hombach-Klonisch *et al.*, 2004, Serranito *et al.*, 2021), ce qui suggérerait l'implication de ce gène dans la fertilité connue chez la race Dman. De même, *BNC1* et *FSHR* ont été identifiés spécifiquement dans la race Dman qui est connue pour sa prolificité exceptionnellement plus élevée par rapport aux autres races marocaines avec un taux d'ovulation de 2,78 en moyenne contre 1,3 comme maximum chez les autres races et sa capacité à se reproduire toute l'année avec un intervalle entre deux agnelages qui peut atteindre 190 jours seulement selon les pratiques d'élevage (Boujenane, 2006). Elle est également caractérisée par sa puberté précoce (210 jours en moyenne, Boujenane 2006). En effet, il a été rapporté que la protéine codée par le gène *FSHR* est localisée dans le testicule et les cellules de la granulosa des ovaires (Kwok *et al.*, 2005) et qu'elle est impliquée dans la maturation des follicules et la prolifération des cellules de la granulosa (Sudo *et al.*, 2002). Des travaux réalisés chez l'Homme ont montré que des mutations dans ce gène ont été associées au syndrome des ovaires polykystiques, qui se caractérise par l'obésité et l'infertilité anovulatoire (Gu *et al.*, 2010 ; Laven *et al.*, 2019). Par ailleurs, *BNC1* code pour la protéine à doigt de zinc présente dans la couche cellulaire basale de l'épiderme et dans les follicules pileux et qui est également exprimée dans les cellules germinales du testicule et de l'ovaire (Luchi & Green, 1999). En effet,

cette protéine jouerait un rôle régulateur dans la prolifération des kératinocytes et elle pourrait également être un régulateur de la transcription de l'ARNr, et la perturbation de ce gène a été impliquée dans l'insuffisance ovarienne prématurée ainsi que dans le vieillissement prématuré des testicules (Zhang *et al.*, 2018 ; Li *et al.*, 2020). De même, c'est un facteur de transcription crucial pour la spermatogenèse et la fertilité masculine (Li *et al.*, 2020). Nous pourrions donc émettre l'hypothèse que ces deux gènes jouent un rôle important dans les performances de reproduction de la race ovine Dman, en termes de prolificité et d'atteinte de la puberté à un âge précoce.

#### **d. La race Beni Guil**

Le gène *TTN* a été identifié sous sélection (5 variants faux sens inclus) exclusivement dans la race Beni Guil. D'autres travaux ont montré que ce gène est associé aux caractéristiques de la viande et de la carcasse chez les porcs (Braglia *et al.*, 2013) et a été rapporté par Wimmers *et al.* (2007) comme étant associé à la couleur de la viande, au pH et à la conductivité de la longe 24h post-mortem. En effet, la race Beni Guil est l'une des meilleures races à viande du Maroc, sa carcasse est caractérisée par une haute qualité et un état d'engraissement élevé avec un gras de couverture blanc et ferme, ce qui la rend très appréciée par les professionnels et les consommateurs (Belhaj *et al.*, 2020) et, depuis 2011, elle est devenue certifiée par le label IGP (Indication Géographique Protégée) qui représente l'excellence de la production agroalimentaire européenne (Belhaj *et al.*, 2018). Les résultats obtenus au cours de ce travail ont montré que le gène *PID1* est identifié spécifiquement chez la race Beni Guil. En effet, ce gène module la signalisation de l'insuline et la fonction mitochondriale dans les adipocytes et les cellules musculaires et a été signalé comme un gène candidat pour le dépôt de graisse, chez l'homme, sur la base de sa forte expression dans le tissu adipeux des sujets obèses par rapport aux sujets normaux (Wang *et al.*, 2006) et récemment, il a été signalé que son expression dans le foie affecte les niveaux de lipoprotéines pro-athérogènes circulantes (Fischer *et al.*, 2018). Ces deux gènes peuvent être responsables de la qualité de la viande et de l'important pourcentage de graisse connu de cette race.

#### **e. La race Ouled Jellal**

La régulation à la hausse du gène *SDF4* (également appelé *CAB45*) dans les cellules PC12 (lignée cellulaire de phéochromocytome de rat), s'est avérée protéger contre les dommages induits par les UV (Zhu *et al.*, 2008) et a été révélée comme un modulateur de la prolifération cellulaire et de la croissance tumorale (Chen *et al.*, 2016). Les mutations de ce gène peuvent être produites, comme une forme d'adaptation, en réponse à l'effet de la lumière du soleil (c'est-à-dire l'exposition aux

rayons ultraviolets) sur la couleur de la peau entièrement blanche de la race Ouled Jellal (Chellig, 1992) ; en fait, les types de couleur de peau claire/clair se révèlent, chez les humains, être significativement plus sensibles aux rayons UV que les types de peau plus foncés (Halder & Bridgeman-Shah, 1995 ; Hemminki *et al.*, 2002). Nous pouvons émettre l'hypothèse qu'un mécanisme analogue de protection est développé chez cette race.

## **5. Etudes d'association pangénomiques (GWAS)**

L'étude d'associations pangénomiques (GWAS) des variations relevées des génomes (17 Million de SNP) avec les sept variables morphométriques d'intérêt, nous a permis d'identifier plusieurs signaux d'association pour l'ensemble des phénotypes étudiés. Certaines de ces variables affectent le potentiel productif (hauteur au garrot, tour de canon) ou adaptatif (longueur des oreilles) chez les moutons. En effet, cette association a permis de ressortir certains variants SNP en forte association avec les phénotypes étudiés ainsi que les gènes qui y sont associés.

Une autre étape d'annotation des gènes identifiés par ces associations est nécessaire pour ressortir les éventuelles mutations génomiques responsables de ces variations phénotypiques observées chez les races des moutons ; pour qu'on pourra identifier celles impliquées dans l'adaptation aux différents environnements climatiques et celles impliquées dans les performances zootechniques. Nous identifierons par la suite les variants causaux parmi ceux que nous avons identifiés par ces études.

### **a. Variants corrélés avec des traits liés au potentiel productif**

Les traits « Hauteur au garrot » et « Tour des canons » sont connus par leur relation affectant le potentiel productif chez les ruminants. Plusieurs études ont montré une forte corrélation positive entre ces caractères et le poids et la taille du corps chez les moutons ; ces deux paramètres sont hautement héréditaires et corrélés avec les caractères de croissance : poids au sevrage et poids à un an (Michael *et al.*, 2016 ; Delport, 2016 ; Hossain *et al.*, 2019).

Pour la « Hauteur au garrot », les résultats de l'association GWAS ont montré une corrélation significative entre ce phénotype avec des pic de SNP voisins, et c'est peut-être par l'effet du déséquilibre de liaison (LD), sur les chromosomes 11, 16 et 20, en plus de certains autres SNP isolés. Ainsi, les p-valeurs observées, selon le Q-Q plot, reflètent vraisemblablement de réelles associations. Un ou plusieurs parmi ces SNP peuvent donc être les variants responsables de l'expression de ce caractère phénotypique. Les 5 SNP en forte corrélation avec ce phénotype sont des variants intergénomiques.

Concernant le paramètre « Tour de canon », les résultats obtenus révèlent une association candidate pour certains SNP isolés. Deux pics de SNP situés sur les chromosomes 15 et 22 présentent une forte association, surtout celui du chromosome 22 dont l'un des SNP (position Chr22:15790648) a été marqué par une p-valeur inférieure à  $2.10 \times 10^{-12}$ . Le QQ plot ainsi suggère une vraisemblance réelle pour cette association dont tous les SNP suivaient l'hypothèse nulle indiquant des SNP significatifs. Les gènes associés aux SNP les plus significatifs sont les deux gènes : *U6* et *STIM1*. Le gène *STIM1* a été identifié, chez la souris, comme une molécule dérivée du stroma de la moelle osseuse (Oritani & Kincade, 1996) et sa région extracellulaire présentait des propriétés spécifiques de liaison à la surface des cellules hématopoïétiques et de stimulation de la croissance (Williams *et al.*, 2001). Liou *et al.* (2005) ont suggéré que les protéines du gène *STIM1* fonctionnent comme des capteurs de stockage de  $Ca^{2+}$  dans la voie de signalisation reliant l'épuisement des réserves de  $Ca^{2+}$  à l'afflux de  $Ca^{2+}$ . Ce gène pourrait donc avoir un rôle dans la croissance chez les moutons ; ce qui reste à être élucidé par d'autres études.

#### **b. Variants corrélés avec des traits liés au potentiel adaptatif**

La variable morphométrique « Longueur des Oreilles » est associée à l'adaptation, chez de nombreux animaux (ex : l'éléphant, la gerboise, le lièvre, le renard, ...) qui ont développé de grandes oreilles pour s'adapter aux variations de température : une adaptation vitale aux températures élevées (National Geographic, 2019). Ceci a été expliqué par les flux sanguins vers les pavillons des oreilles qui permettent la régulation de la température du corps de l'animal selon la température ambiante (Hill *et al.*, 1980). Ce paramètre est révélé en association significative avec certains SNP. Les SNP les plus corrélés sont localisés dans des régions intergéniques, avec quelques-uns associés au gène *MTR*. Le QQ plot suggère une faible vraisemblance pour le test d'association de ce paramètre morphométrique.

Concernant le paramètre « Forme des Oreilles », qui est aussi en relation probable avec le potentiel adaptatif chez les mammifères, nous avons constaté quelques associations de ce phénotype à des SNP isolés avec des pics plus ou moins importants. Plusieurs de ces SNP sont situés dans des introns de certains gènes, notamment les variants dont les p-valeurs de vraisemblance sont les plus significatives. Parmi les gènes associés, on trouve le gène *TECPR2* qui a été rapporté, pour le mouton Tuva, comme étant directement impliqué dans des neuropathies sensorielles et autonomes héréditaires qui s'accompagnent souvent d'une incapacité à ressentir la douleur et le froid (Heimer *et al.*, 2016).

### **c. Variants associés à la présence ou absence des Pampilles**

Le caractère phénotypique « Pampilles » est commun chez les chèvres domestiques et parfois chez les moutons. La fonction de la présence des Pampilles reste inconnue et fait toujours débat ; peut-être qu'elles sont le résultat d'une sélection naturelle ou bien qu'elles aient servi dans le processus évolutif des ruminants.

Les résultats d'association des génotypes avec la présence ou absence des pampilles obtenus au cours de ce travail, montrent de fortes associations pour plusieurs SNP plus ou moins isolés et des pics de SNP sur les chromosomes 1, 5 et 18. Le QQ plot montre une déviation importante des p-valeurs extrêmes observées, ce qui reflète une vraisemblance importante.

Une étude GWAS sur les chèvres ont suggéré que ce caractère phénotypique est associé à une région sur le chromosome 10 (Reber *et al.*, 2015). Cependant, nous avons détecté des associations très significatives sur des régions sur les chromosomes 1, 5, 6, 7, 14 et 18 ; dont les SNP les plus associés ont été marqué par des p-valeurs inférieures à  $10 \times 10^{-10}$ . Le gène associé aux SNP les plus significatifs est le gène : ENSOARG00000008978.

### **d. Variants associés à la forme du Chanfrein**

Les résultats d'association du phénotype « Forme du Chanfrein » avec les 17 millions SNP révèlent une association modérée dont certains pics des SNP sur les chromosomes 12, 15, 16 et 19 montrent une association potentielle pour le phénotype étudié. Les deux SNP en forte association sont associés aux deux gènes : *CEP350* (ENSOARG00000017949) et *DCDC1* (ENSOARG00000015875).

Chez l'homme, le gène CEP350 code pour la protéine 350 associée au centrosome. Cette protéine est nécessaire pour ancrer les microtubules au centrosome et elle augmente également la stabilité des centrioles en croissance (Le Clech, 2008). En outre, l'autre gène (*DCDC1*) est principalement exprimé dans les testicules adultes et code pour une protéine incapable de se lier aux microtubules et de réguler la polymérisation des microtubules (RefSeq, 2010). Cependant, le rôle de ces gènes reste à élucider par de futures études et la même chose pour la découverte des gènes responsable du phénotype « Forme du Chanfrein ».

#### e. Variants corrélés avec la Couleur de la robe

Le trait de la couleur du pelage est l'un des plus identifiables lorsqu'on regarde un animal et il fait souvent partie de la définition même de la race. Même le prix d'un animal (surtout dans le cas de race Sardi) peut dépendre de la couleur de son pelage. De même, la couleur du pelage était également liée à un rôle dans la tolérance à la chaleur (Peters *et al.*, 1982).

Les résultats relatifs au phénotype « Couleur » montrent une corrélation significative, entre ce phénotype et des pics, constitués de nombreux SNP, qui sont situés sur les chromosomes 2, 3, 6, 8, 11, 14 et 23. Le plus grand pic, avec des p-valeurs les plus significatives, est celui sur le chromosome 3, mais on note également des pics importants sur les chromosomes 23, 6, 11 et 14. En effet, une mutation qui entraîne une couleur spécifique chez les chevaux concerne près d'un tiers de la longueur du chromosome 3 (Brooks *et al.*, 2007 ; Haase *et al.*, 2008). En plus, un autre pattern de couleur de la robe chez les chevaux a été associé à l'interaction des deux gènes : *PAX3* (chromosome 6) et *MITF* (chromosome 16) (Hauswirth *et al.*, 2012). Également, un gène sur le chromosome 14 (*MC1R*) a été associé à la couleur de la robe chez plusieurs mammifères, tels que la souris (Robbins *et al.*, 1993), l'homme (Valverde *et al.*, 1995), le cheval (Marklund *et al.*, 1996), le mouton (Våge *et al.*, 1999), le bovin (Rouzaud *et al.*, 2000) et le chien (Everts *et al.*, 2000), dans lesquels les mutations de gain de fonction produisent une couleur noire, alors que les mutations de perte de fonction provoquent une couleur rouge ou blanche de la robe (Fontanesi *et al.*, 2009). En effet, ce gène est proche du pic du chromosome 14 qui est en forte association avec le paramètre « Couleur de la robe » et en plus on a identifié une signature de sélection dans ce gène (*MC1R*) dans la section précédente ; ce qui suggère une forte probabilité qu'il est responsable de la couleur spécifique des individus de la race Sardi.



**CONCLUSION GENERALE ET  
PERSPECTIVES**

La diversité neutre, l'histoire démographique et les signatures de sélection ont été étudiées en utilisant les variantes du génome entier au sein de cinq principales races ovines au Maroc représentés par des échantillons très distants géographiquement. De même, les individus considérés ici ne sont pas forcément encadrés/liés à l'ANOC. Les résultats obtenus montrent que les cinq races étudiées ne présentent pas de différenciation génétique considérable entre elles, mais elles présentent un nombre élevé de variants génomiques exclusifs et des tailles efficaces ( $N_e$ ) très élevées, ce qui en fait des ressources précieuses et rares pour la conservation et la préservation de l'espèce ovine à l'échelle mondiale ainsi que pour leur développement durable. Cela montre que les races indigènes marocaines sont susceptibles de développer des caractéristiques adaptatives clés pour faire face aux défis environnement actuels et futures ainsi que des caractéristiques de production améliorées.

De même, les résultats obtenus suggèrent que la sélection qui s'est produite au fil du temps, dans les cinq races locales de moutons étudiées, semble avoir favorisé les traits spécifiques de chaque race, qui sont liés à plusieurs processus biologiques tels que la pigmentation, la prolifération, le comportement alimentaire, la croissance, le développement des organes et autres, sans pour autant affecter la diversité génétique. Les pressions de sélection qu'elles ont subie n'auraient pas causé de forts goulots d'étranglement et ont permis un maintien d'une très forte diversité précieuse.

D'autre part, les signatures de sélection identifiées ont fourni des informations précieuses sur les gènes et les processus biologiques essentiellement impliqués dans la pigmentation, les performances zootechniques, l'adaptation et les traits de reproduction. Elles ont apporté de nouvelles connaissances à propos des mécanismes génétiques et biologiques impliqués dans certains traits clés chez certaines races. Notons ici les gènes probablement liés à la qualité de la viande chez la race Beni Guil. Ces mécanismes devront être considérés lors du développement de tout programme de sélection génomique des ovins au Maroc et ailleurs. De nombreuses autres signatures qui ont été mises en évidence ici doivent faire l'objet d'investigations supplémentaires pour déchiffrer leurs rôles spécifiques dans les races étudiées. Enfin, cette étude a donné un aperçu de certains mécanismes intéressants qui semblent différencier les principales races ovines du Maroc.

Les races ovines marocaines en plus de celles de l'Algérie, d'après notre étude comparative des races Maghrébines, présentent une diversité phénotypique intra-race importante et peuvent être qualifiées de races de terroir, représentant un stade initial de développement de

la race, avec une spécificité génétique résultant principalement de la combinaison de certains effets fondateurs. Ces effets fondateurs de l'isolement géographique, de la sélection naturelle, de pratiques sociales et de contextes politiques représentent un facteur clé pour le développement et la préservation de l'intégrité génétique de ces races. Au Maghreb, cet isolement a été perturbé par des flux de gènes maintenus ; ce qui a induit une homogénéisation génétique observée dans la plupart des races ovines maghrébines (Maroc et Algérie). Nous n'avons pas l'information sûr si ce phénomène pourrait se produire dans le monde entier, mais ça peut être le cas vu les moyens de transport d'aujourd'hui qui peuvent certainement jouer un rôle important dans l'augmentation du flux de gènes à longue distance.

Pour les études d'association génotypes/phénotypes, nous avons pu obtenir des résultats importants d'associations, malgré le nombre relativement limité d'individus utilisés en plus de manque de certaines données phénotypiques, et ceci grâce à l'utilisation des données de génomes complets qui a permis de couvrir le nombre relativement faible d'individus. Ces résultats ont révélé plusieurs locus liés aux paramètres morphométriques étudiés. Cela est peut-être lié à la stratégie d'échantillonnage, qui a permis une large couverture de la diversité phénotypique présente au Maroc, et il dû certainement à l'utilisation des données de génomes complets. Ce travail montre que l'approche adoptée garantit la faisabilité de ces études d'association génotype-phénotype pour le modèle biologique utilisé, ainsi que l'identification supplémentaire des régions génomiques impliquées dans une large gamme de variations morphométriques de moutons. En effet, le décryptage de ces bases génomiques de l'adaptation et des performances zootechniques devrait permettre par la suite d'intégrer ces variations, après leur validation, dans des schémas de sélection afin d'améliorer l'adaptabilité de ces espèces à différentes pressions environnementales climatiques ou autres. Également, l'aspect de l'étude de la diversité neutre et des signatures de sélection présente dans ces races ovines, permettra sans doute de mieux comprendre les bases génétiques de la diversification et de l'adaptation locale chez cette espèce.

Les races ovines locales présentent un élément important pour le développement durable car elles portent des allèles importants et irremplaçables dans des locus clés et qui ont été développés le long de millénaires de cohabitation entre les populations humaines et ces races. Elles constituent une réserve importante pour préserver la diversité génétique, car une sélection trop poussée axée sur les objectifs de production peut entraîner la perte de certains traits génétiques importants, y compris ceux de l'adaptation à leur environnement local.

Les variants génomiques *outliers* identifiés ici représentent des candidats de valeur et devraient être considérés en priorité lors de la conception des prochains programmes de sélection génomique. De même, des signatures de sélection obtenues par Benjelloun *et al.* (2021), chez les moutons du Maroc, sont également de valeur très importante, à considérer également dans les programmes de sélection génomique, et elles sont complémentaires de celles identifiées dans la présente étude, puisque leurs résultats ont été identifiés en considérant le fait que les moutons étudiés sont largement gérés selon des gradients environnementaux (e.g., température, précipitations, altitude...) sans considérer la notion de race. Ces programmes doivent envisager l'amélioration de la production ainsi que des traits d'adaptation dans ces races ovines locales et enfin le maintien de la diversité génétique considérée comme le carburant de la sélection.

D'autre part, cette étude a permis de mettre en évidence les mutations génomiques possibles responsables des variations phénotypiques parmi lesquelles on trouve celles liées à l'adaptation aux différents environnements climatiques et celles impliquées dans les meilleures performances zootechniques chez le mouton. Cela devrait permettre d'intégrer ces variations, après leur validation, dans des schémas de sélection afin d'améliorer l'adaptabilité de cette espèce dans des conditions climatiques différentes.

## RÉFÉRENCES

- Al Abri, M.A., Posbergh, C., Palermo, K., Sutter, N. B., Eberth, J., Hoffman, G.E., & Brooks, S. A. (2018). Genome-Wide Scans Reveal a Quantitative Trait Locus for Withers Height in Horses Near the ANKRD1 Gene. *Journal of Equine Veterinary Science*, 60, 67–73. e1. Doi: 10.1016/j.jevs.2017.05.008.
- Alberto, F.J., Boyer, F., Orozco-terWengel, P., Streeter, I., Servin, B., de Villemereuil, P., *et al.* (2018). Convergent genomic signatures of domestication in sheep and goats. *Nat Commun* 9, 813. Doi:10.1038/s41467-018-03206-y.
- Alberts, B., Johnson, A., Lewis, J., Raff, M., Roberts, K., Walter, P. (2008). "Chapter 8". *Molecular biology of the cell* (5th ed.). New York: Garland Science. p. 550. ISBN 978-0-8153-4106-2
- Alexander, D.H., Novembre, J. & Lange, K. (2009). Fast model-based estimation of ancestry in unrelated individuals. *Genome Research* 19, 1655–1664.
- Alfredo Andrés Lepori Honeyman. (2014). *Genomic Selection for Traits of Economic Importance in Sheep*. Thesis of Philosophy in Animal Breeding and Genetics. Massey University, Manawatu, New Zealand.
- Asai, M., Ramachandrappa, S., Joachim, M., Shen, Y., Zhang, R., Nuthalapati, N., *et al.* (2013). Loss of function of the melanocortin 2 receptor accessory protein 2 is associated with mammalian obesity. *Science* (New York, N.Y.), 341(6143), 275–278. Doi :10.1126/science.1233000.
- Association Nationale des Ovins et Caprins (ANOC). (2021). <http://www.anoc.ma/les-races/races-ovines/sardi/>, [Consulté en Janvier 2021].
- Barillet, F., Lagriffoul, G., Marnet, PG., Larroque, H., Rupp, R., *et al.* (2016). Objectifs de sélection et stratégie raisonnée de mise en oeuvre à l'échelle des populations de brebis laitières françaises. *INRA Productions Animales*, Paris : INRA, 2016, 29 (1), pp.19-40. 10.20870/productionsanimales.2016.29.1.2514. Hal-01519345f.
- Beaumont, M. A. (2005). Adaptation and speciation: what can Fst tell us? *Trends in ecology & evolution*, 20(8), 435-440.
- Beaumont, M. A., & Balding, D. J. (2004). Identifying adaptive genetic divergence among populations from genome scans. *Molecular ecology*, 13(4), 969-980.
- Bechchari, A., Acherkouk, M., El Koudrim, M. et Maatougui, A. (2006). Caractérisation, atouts et contraintes de l'élevage ovin au Maroc oriental. Chapitre dans « L'élevage du mouton et ses systèmes de production au Maroc ». Boulanouar B. et Paquay R. (eds), pp 77-90, INRA, Rabat, Maroc.

- Bechchari, A., El Aich, A., Mahyou, H., Baghdad, M. & Bendaou, M. (2015). Analyse de l'évolution du système pastoral du Maroc oriental. *Revue d'Elevage et de Médecine Vétérinaire des pays Tropicaux* 67, 4.
- Belabdi, I., Ouhrouch, A., Lafri, M., Gaouar, S.B.S., Ciani, E., Benali, A.R. *et al.* (2019). Genetic homogenization of indigenous sheep breeds in Northwest Africa. *Sci Rep* 9, 7920. Doi :10.1038/s41598-019-44137-y.
- Belhaj, K., Mansouri, F., Ben Moumen, A., Fauconnier, M.L., Boukharta, M., Caid, H.S., Sindic, M., *et al.* (2018). Physicochemical and nutritional characteristics of Beni Guil lamb meat raised in eastern Morocco. *Mediterr. J. Nutri. Metab.*, 11:175-185. Doi:10.3233/MNM-17195.
- Belhaj, K., Mansouri, F., Tikent, A., Ouchatbi, A., Boukharta, M., Caid H.S., Elamrani, A. (2020). Quality characteristics of the carcass of Beni-Guil sheep, a Protected Geographical Indication certified product of Eastern Morocco: Preliminary study. *Revue d'élevage et de médecine vétérinaire des pays tropicaux*, 73(1) : 21-26. Doi :10.19182/remvt.31843.
- Benjelloun B., Benbati M., Chikhi A., Boulanouar B. (2016). Performances de croissance et de viabilité pré-sevrage des races parentales et des moutons croisés « D'man x Boujaâd » de générations F1, F2 et F3. The value chains of Mediterranean sheep and goat products. Organisation of the industry, marketing strategies, feeding and production systems. Zaragoza : CIHEAM, p. 407 -411. (Options Méditerranéennes : Série A. Séminaires Méditerranéens ; n.115).
- Benjelloun, B. (2015). Diversité des génomes et adaptation locale des petits ruminants d'un pays méditerranéen : le Maroc. Thèse de Doctorat. Biodiversité, Ecologie, Environnement. Université Grenoble Alpes. Grenoble, France, 207p.
- Benjelloun, B., F. Boyer, I. Streeter, W. Zamani, S. Engelen *et al.*, (2019). An evaluation of sequencing coverage and genotyping strategies to assess neutral and adaptive diversity. *Molecular Ecology Resources* 1755–0998.13070. Doi:10.1111/1755-0998.13070.
- Benjelloun, B., Leempoel, K., Boyer, F. *et al.* (2021). Multiple adaptive solutions to face climatic constraints: novel insights in the debate over the role of convergence in local adaptation. *bioRxiv* 2021.11.18.469099; doi: <https://doi.org/10.1101/2021.11.18.469099>.
- Beynon, S.E., Slavov, G.T., Farré, M., Sunduimijid, B., Waddams, K., Davies, B. *et al.* (2015). Population structure and history of the Welsh sheep breeds determined by whole genome genotyping. *BMC Genet* 16, 65. Doi: 10.1186/s12863-015-0216-x.
- Bierne, N., Roze, D., & Welch, J. J. (2013). Pervasive selection or is it...? Why are  $F_{ST}$  outliers sometimes so frequent?
- Black WC IV, Baer CF, Antolin MF *et al.* (2001). Population genomics: genome-wide sampling of insect populations. *Annu Rev Entomol* 46:441–469.

- Blench, R., & MacDonald, K. (Eds.). (1999). *The Origins and Development of African Livestock: Archaeology, Genetics, Linguistics and Ethnography* (1st ed.). Routledge. <https://doi.org/10.4324/9780203984239>.
- Boggs, C.L. (2001). Species and Speciation. *International Encyclopedia of the Social & Behavioral Sciences*, Pergamon. Pages 14855-14861. Doi :10.1016/B0-08-043076-7/03073-4.
- Boitard, S., Boussaha, M., Capitan, A., Rocha, D., & Servin, B. (2016b). Uncovering Adaptation from Sequence Data: Lessons from Genome Resequencing of Four Cattle Breeds. *Genetics*, 203(1), 433–450. Doi:10.1534/genetics.115.181594.
- Boitard, S., Rodríguez, W., Jay, F., Mona, S., Austerlitz, F. (2016a). Inferring Population Size History from Large Samples of Genome-Wide Molecular Data - An Approximate Bayesian Computation Approach. *PLoS Genet* 12(3): e1005877. Doi: 10.1371/journal.pgen.1005877.
- Boitard, S., Schlotterer, C., Nolte, V., Pandey, R. V., & Futschik, A. (2012). Detecting Selective Sweeps from Pooled Next-Generation Sequencing Samples. *Mol. Biol. Evol.* Doi:10.1093/molbev/mss090.
- Bonhomme, M., Chevalet, C., Servin, B., Boitard, S., Abdallah, J., Blott, S., & SanCristobal, M. (2010). Detecting selection in population trees: The Lewontin and Krakauer test extended. *Genetics* 186(1) 241-262. Doi:10.1534/genetics.110.117275.
- Börjesson, A.E., Lagerquist, M.K., Liu, C., Shao, R., Windahl, S.H., Karlsson, C., Sjögren, K., *et al.* (2010). The role of estrogen receptor  $\alpha$  in growth plate cartilage for longitudinal bone growth. *J Bone Miner Res.* 25(12) :2690-700. Doi :10.1002/jbmr.156.
- Bouix, J., Kadiri, M. (1975). Un des éléments majeurs de la mise en valeur des palmeraies : la race ovine DMan (One of the important factors in development of oases : the DMan breed of sheep). *Options Mditerr.*, 26:87-93.
- Boujenane I. (1994). Meat sheep in arid Mediterranean countries: The Moroccan experience (Invited paper). 45ème Réunion Annuelle de la Fédération Européenne de Zootechnie, Edinburgh, Ecosse. 11 p.
- Boujenane I. (1999). *Les ressources génétiques ovines au Maroc*. First Edition. Publisher : Actes Editions, Rabat, Morocco. ISBN : 9981-801-41-0.
- Boujenane I. (2000). Développement d'une race synthétique DS. In l'amélioration génétique au service de l'élevage ovin, ANPA, Rabat, Maroc, 24 – 25 novembre, p 60-71.
- Boujenane I. (2005). Small Ruminant Breeds of Morocco. In: L. Iniguez (Ed.) "Characterization of Small Ruminant Breeds in West Asia and North Africa. Vol. 2: North Africa". International Center for Agricultural Research in the Dry Areas (ICARDA), Aleppo, Sy.

- Boujenane I. (2006). Reproduction and production performance of Moroccan sheep breeds. A review. *Animal Breeding Abstracts* 74 (7): 1-18. Doi: 10.1079/PAVSNNR20061014.
- Boujenane I. et Lairini M. 1992. Genetic and environmental effects on milk production and fat percentage in D'man and Sardi ewes and their crosses. *Small Ruminant Research*, 8: 207-215.
- Boujenane I., Chikhi A., Lakcher O., Ibnelbachyr M. (2013). Genetic and environmental factors affecting perinatal and preweaning survival of Dman lambs. *Tropical Animal Health and Production*; 45: 1391-1397. Doi:10.1007/s11250-013-0376-5.
- Boujenane, I., Ait Bihi, N., Boukallouche A. (1995). Amélioration génétique des ovins au Maroc. In: Gabiña D. (ed.). *Strategies for sheep and goat breeding*. Zaragoza : CIHEAM, p. 109 -119 (Cahiers Options Méditerranéennes ; n. 11).
- Boukhliq R. (2002). Intensification des systèmes de production ovine au Maroc : cours sur la reproduction ovine. DMV, PhD. Dept. Repr. Anim. I A V Hassen II. Maroc.
- Boulanouar, B. & Paquay, R. (2006) Perspectives de l'élevage ovin au Maroc. Chapitre dans « L'élevage du mouton et ses systèmes de production au Maroc ». Boulanouar B. et Paquay R. (eds), pp 329-348, INRA, Rabat, Maroc.
- Boulanouar, B. (2006). Typologie des systèmes de production ovins. Chapitre dans « L'élevage du mouton et ses systèmes de production au Maroc ». Boulanouar B. et Paquay R. (eds), pp 71-75, INRA, Rabat, Maroc.
- Boulanouar, B., & Benlekhal, A. (2006). L'élevage ovin au Maroc : de la production à la consommation. L'élevage du mouton et ses systèmes de production au Maroc. Chapitre dans « L'élevage du mouton et ses systèmes de production au Maroc ». Boulanouar B. et Paquay R. (eds), pp 3-32, INRA, Rabat, Maroc.
- Braglia, S., Davoli, R., Zappavigna, A., Zambonelli, P., Buttazzoni, L., Gallo, M., & Russo, V. (2013). SNPs of MYPN and TTN genes are associated to meat and carcass traits in Italian Large White and Italian Duroc pigs. *Mol Biol Rep* (2013) 40 :6927–6933. Doi:10.1007/s11033-013-2812-z.
- Brisebarre, A. (2009). Races ovines, systèmes d'élevage et représentations des éleveurs, in Bonte P., Elloumi M., Guillaume H. & Mahdi M. (dir.), *Développement rural, environnement et enjeux territoriaux. Regards croisés Oriental marocain et Sud-Est tunisien*. Tunis, Cérès Ed., p. 63–78.
- Browning, S.R. & Browning, B.L. (2007). Rapid and Accurate Haplotype Phasing and Missing-Data Inference for Whole-Genome Association Studies by Use of Localized Haplotype Clustering. *Am J Hum Genet*. 81, 1084–1097.
- Buntjer JB, Sørensen AP, Peleman JD. (2005). Haplotype diversity: the link between statistical and biological association. *Trends Plant Sci*. 10:466–71.



- C. elegans Sequencing Consortium. (1998). Genome sequence of the nematode *C. elegans*: a platform for investigating biology. *Science (New York, N.Y.)*, 282(5396), 2012–2018. <https://doi.org/10.1126/science.282.5396.2012>.
- Cambon, J. (1893). *Le pays du mouton : des conditions d'existence des troupeaux sur les hauts-plateaux et dans le sud de l'Algérie*. Ouvrage publié par ordre de J. Cambon, Gouverneur Général de l'Algérie. Alger, typographie Giralt.
- Catusse, M., Corti, R., Cugnasse, JM., Dubray, D., Gibert, P. & Michallet, J. (1996) *La grande faune demontagne*. Hatier Littérature générale.
- Cavalli-Sforza, LL. (1966) Population structure and human evolution. *Proceedings of The Royal Society of London B* 164, 362-379.
- Chellig, R. (1992). *Les races ovines algériennes*. Office des Publications Universitaires. Ben-Aknoun, Alger.
- Chen, L., Xu, S., Xu, Y., Lu, W., Liu, L., Yue, D. *et al.* (2016). Cab45S promotes cell proliferation through SERCA2b inhibition and Ca<sup>2+</sup> signaling. *Oncogene* 35, 35–46. Doi :10.1038/onc.2015.56.
- Chikhi A. et Boujenane I. (2003). Caractérisation zootechnique des ovins de race Sardi au Maroc. *Revue Élev. Méd. Vét. Pays Trop.*, 56 : 187-192.
- Chikhi A. et Boujenane I. (2005). Paramètres génétiques et phénotypiques des performances de reproduction des brebis des races Boujaâd et Sardi au Maroc. (Soumis pour publication, *Revue Élev. Méd. Vét. Pays Trop.*).
- Chouraki Vincent. (2013). Études d'association pangénomique appliquées à la recherche de nouveaux facteurs de risque génétique de la maladie d'Alzheimer. *Médecine humaine et pathologie*. Université du Droit et de la Santé - Lille II. Français. NNT: 2013LIL2S011.
- Clutton-Brock, J. (1999) *A natural history of domesticated mammals*. Cambridge University Press, Cambridge.
- Coulson, J. M. (2005). Transcriptional regulation: Cancer, neurons and the REST. *Curr. Biol.* 15, R665-668. Doi: 10.1016/j.cub.2005.08.032.
- Couput, M. (1900). *Espèce Ovine, Laine et Industrie Lainière*. Ed. Pour L'exposition Universelle De 1900, Section Algérie de M. Couput, directeur du Service des bergeries.
- Couvreur, G. (1968). La vie pastorale dans le Haut Atlas Central. *Revue de Géographie du Maroc* 13, 347.
- Cuming Marius (2008). *Live Sheep Ship-Shape*. Queensland Register.
- Danecek, P., Auton, A., Abecasis, G., Albers, CA., Banks E, DePristo, M.A. *et al.* (2011). The variant call format and VCFtools. *Bioinformatics* 27: 2156-2158. Doi:10.1093/bioinformatics/btr330.

- Darfaoui, E.M. (2000). D'man sheep breeding programme in Morocco. ICAR Technical Series 3. Rome, Italy: International Committee for Animal Recording: 319–330.
- Darwin, C. R. (1859). On the origin of species by means of natural selection, or the preservation of favoured races in the struggle for life. London: John Murray.
- De Villemereuil, P., & Gaggiotti, O. E. (2015). A new FST-based method to uncover local adaptation using environmental variables. *Methods in Ecology and Evolution*, 6(11), 1248–1258.
- Delaneau, O., Marchini, J. & Zagury, J.-F. (2012). A linear complexity phasing method for thousands of genomes. *Nat. Methods* 9, 179–181.
- Delport Kobus. (2016). The Genetics of shoulder height. Published in News - Dohne Merino journal. Website: <https://dohnemerino.com/the-genetics-of-shoulder-height/> [Posted on 2 November 2016].
- Demirci, S., Koban Baştanlar, E., Dağtaş, N.D., Pişkin, E., Engin, A., Özer, F., *et al.* (2013). Mitochondrial DNA Diversity of Modern, Ancient and Wild Sheep (*Ovis gmelinii anatolica*) from Turkey: New Insights on the Evolutionary History of Sheep. *PLoS ONE* 8(12): e81952. Doi :10.1371/journal.pone.0081952.
- Deniskova, T.E., Dotsev, A.V., Selionova, M.I., Kunz, E., Medugorac, I., Reyer, H., Wimmers, K. *et al.* (2018). Population structure and genetic diversity of twenty-five Russian sheep breeds based on whole-genome genotyping. *Genet. Sel. Evol.* 50, 29. doi:10.1186/s12711-018-0399-5.
- Dobney, K., & Larson, G. (2006). Genetics and animal domestication: new windows on an elusive process. *Journal of Zoology*, 269(2), 261–271.
- Dominik, S., Henshall, J. M., & Hayes, B. J. (2012). A single nucleotide polymorphism on chromosome 10 is highly predictive for the polled phenotype in Australian Merino sheep. *Animal genetics*, 43(4), 468–470. Doi :10.1111/j.1365-2052.2011.02271.x.
- Dong, Y., Xie, M., Jiang, Y., Xiao, N., Du, X., Zhang, W., Tosser-Klopp G., *et al.* (2013). Sequencing and automated whole-genome optical mapping of the genome of a domestic goat (*Capra hircus*). *Nature Biotechnology* 31(2): 135–141. Doi:10.1038/nbt.2478.
- Dunham, I., Hunt, A. R., Collins, J. E., Bruskiwich, R., Beare, D. M., Clamp, M., ... & Ren, Q. (1999). The DNA sequence of human chromosome 22. *Nature*, 402(6761), 489–495.
- Edwards, J. D., & McCouch, S. R. (2007). Molecular markers for use in plant molecular breeding and germplasm evaluation. *Marker-assisted Selection-Current Status and Future Perspectives in Crops, Livestock, Forestry and Fish - Rome* (Food and Agriculture Organization of the United Nations, FAO), 29–49.
- El Amiri, B. (2006). Conduite actuelle des troupeaux ovins et voies d'amélioration ! cas du Moyen Atlas central. Chapitre dans « L'élevage du mouton et ses systèmes de production au Maroc ». Boulanouar B. et Paquay R (eds), pp 141–157, INRA, Rabat, Maroc.

- El Fadili M. (2011). Evaluation des brebis de la nouvelle race INRA 180 en ferme dans le système d'élevage agricole atlantique au Maroc. In: Bernués A. (ed.), Boutonnet J.P. (ed.), Casasús I.(ed.), Chentouf M. (ed.), Gabiña D. (ed.), Joy M. (ed.), López-Francos A. (ed.), Morand-Fehr P. (ed.), Pacheco F. (ed.). Economic, social and environmental sustainability in sheep and goat production systems. Zaragoza : CIHEAM/FAO/CITA-DGA. p. 255-2 60 (Options Méditerranéennes : Série A. Séminaires Méditerranéens ; n. 100).
- Elodie Portanier. (2018). Parasitisme et structuration génétique et spatiale : exemple chez le mouflon méditerranéen, *Ovis gmelini musimon* x *Ovis* sp. Génétique des populations [q-bio.PE]. Université Montpellier. Français. NNT : 2018MONTG038.
- ENCODE Project Consortium, Birney, E., Stamatoyannopoulos, J. A., Dutta, A., Guigó, R., Gingeras, T.R., Margulies, E.H. *et al.* (2007). Identification and analysis of functional elements in 1% of the human genome by the ENCODE pilot project. *Nature*, 447(7146), 799–816. Doi:10.1038/nature05874.
- Everts RE, Rothuizen J, van Oost BA. (2000). Identification of a premature stop codon in the melanocyte-stimulating hormone receptor gene (MC1R) in Labrador and Golden retrievers with yellow coat colour. *Anim Genet*, 31:194-199.
- Excoffier, L., Hofer, T., & Foll, M. (2009). Detecting loci under selection in a hierarchically structured population. *Heredity*, 103(4), 285-298.
- Excoffier, L., Smouse, P. E., & Quattro, J. M. (1992). Analysis of molecular variance inferred from metric distances among DNA haplotypes: application to human mitochondrial DNA restriction data. *Genetics*, 131(2), 479-491.
- Fariello, M.I., Boitard, S., Naya, H., SanCristobal, M., & Servin, B. (2013). Detecting Signatures of Selection Through Haplotype Differentiation Among Hierarchically Structured Populations. *Genetics* 193(3):929-941. Doi: 10.1534/genetics.112.147231.
- Fariello, M.I., Servin, B., Tosser-Klopp, G., Rupp, R., Moreno, C., *et al.* (2014). Selection Signatures in Worldwide Sheep Populations. *PLOS ONE* 9(8): e103813. Doi: 10.1371/journal.pone.0103813.
- Fischer, A.W., Albers, K., Krott, L. M., Hoffzimmer, B., Heine, M., Schmale, H., *et al.*, (2018). The adaptor protein PID1 regulates receptor-dependent endocytosis of postprandial triglyceride-rich lipoproteins. *Mol Metab*. 16:88-99. Doi: 10.1016/j.molmet.2018.07.010.
- Fisher, R.A. (1958). *The genetical theory of natural selection*. 2nd Edition, Dover Publications, New York.
- Fleischmann, R. D., Adams, M. D., White, O., Clayton, R. A., Kirkness, E. F., Kerlavage, A. R., & Merrick, J. M. (1995). Whole-genome random sequencing and assembly of *Haemophilus influenzae* Rd. *Science*, 269(5223), 496-512.

- Foll, M., & Gaggiotti, O. (2008). A genome-scan method to identify selected loci appropriate for both dominant and codominant markers: a Bayesian perspective. *Genetics*, 180(2), 977-993.
- Fontanesi, L., Beretti, F., Riggio, V., Dall'Olio, S., Gonzalez, E. G., Finocchiaro, R., *et al.* (2009). Missense and nonsense mutations in melanocortin 1 receptor (MC1R) gene of different goat breeds: association with red and black coat colour phenotypes but with unexpected evidences. *BMC Genet.* 10:47. doi:10.1186/1471-2156-10-47.
- Food and Agriculture Organization of the United Nations. Compare data. <http://www.fao.org/faostat/en/#compare/> [Consulté en Décembre 2020].
- Food and Agriculture Organization of the United Nations. The state of the world's animal genetic resources for food and agriculture – in brief. Commission on genetic resources for food and agriculture. Rome, 2007.
- Fournier, A., (2006). L'élevage des moutons. Edition Artemis, Slovaquie, 94 p.
- Franks, S.J., & Hoffmann, A.A. (2012). Genetics of climate change adaptation. *Annual review of genetics*, 46, 185-208.
- Frichot E, Mathieu F, Trouillon T, Bouchard G, Francois O. (2014). Fast and Efficient Estimation of Individual Ancestry Coefficients. *Genetics* 196(4): 973-+.
- Gaouar, S.B.S. *et al.* (2015). Admixture and Local Breed Marginalization Threaten Algerian Sheep Diversity. *Plos One* 10, e0122667.
- Gaouar, S.B.S. *et al.* (2016). Genome-wide analysis highlights genetic dilution in Algerian sheep. *Heredity (Edinb)* 118, 293–301.
- Garrick, D. J., & Snell, R. G. (2005). Emerging technologies for identifying superior dairy cows in New Zealand. *New Zealand veterinary journal*, 53(6), 390-399.
- Garrison, E. & Marth, G. (2012). Haplotype-based variant detection from short-read sequencing. arXiv:1207.3907.
- Gilles Sarter. (2006). Manger et élever des moutons au Maroc : Sociologie des préférences et des pratiques de consommation et de production de viande. Sociologie. Université Panthéon-Sorbonne - Paris I. Français.
- Gilles, P. N., Wu, D. J., Foster, C. B., Dillon, P. J., & Chanock, S. J. (1999). Single nucleotide polymorphic discrimination by an electronic dot blot assay on semiconductor microchips. *Nature biotechnology*, 17(4), 365-370.
- Goffeau, A., Barrell, B. G., Bussey, H., Davis, R. W., Dujon, B., Feldmann, H., ... & Oliver, S. G. (1996). Life with 6000 genes. *Science*, 274(5287), 546-567.
- GREDAAL. (2008). Les ressources génétiques animales : Les espèces d'Ovicaprinae d'Algérie. Site Web: [www.gredaal.com](http://www.gredaal.com).

- Grubb, P. (2005). Order Artiodactyla, in *Mammal Species of the World: A Taxonomic and Geographic Reference*, D.E. Wilson, Reeder, D.M., Editor. 2005, Johns Hopkins University Press. p. 267-722.
- Gu, B., Park, J., & Baek, K. (2010). Genetic variations of follicle stimulating hormone receptor are associated with polycystic ovary syndrome. *International Journal of Molecular Medicine*, 26:107-112. Doi: 10.3892/ijmm\_00000441.
- Halder, R. M. and Bridgeman-Shah, S. (1995). Skin cancer in African Americans. *Cancer* 75, 667–673. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(19950115\)75:2+<667: AID-CNCR2820751409>3.0.CO;2-I.D](https://doi.org/10.1002/1097-0142(19950115)75:2+<667: AID-CNCR2820751409>3.0.CO;2-I.D)
- Hannah Ritchie and Max Roser. (2017). "Meat and Dairy Production". Published online at [OurWorldInData.org](http://OurWorldInData.org).
- Heimer, G., Oz-Levi, D., Eyal, E., Edvardson, S., Nissenkorn, A., Ruzzo, EK., Szeinberg, A., Maayan, C., Mai-Zahav, M., Efrati, O. *et al.* (2016). TECPR2 mutations cause a new subtype of familial dysautonomia like hereditary sensory autonomic neuropathy with intellectual disability. *Eur J Paediatr Neurol*, 20(1):69–79.
- Hemminki, K., Xu, G., Kause, L., Koulu, L. M., Zhao, C., & Jansen, C. T. (2002). Demonstration of UV-dimers in human skin DNA in situ 3 weeks after exposure. *Carcinogenesis*, 23(4), 605–609. Doi:10.1093/carcin/23.4.605.
- Hider, JL., Gittelman, RM., Shah, T., Edwards, M., Rosenbloom, A., Akey, JM., Parra, EJ. (2013). Exploring signatures of positive selection in pigmentation candidate genes in populations of East Asian ancestry. *BMC Evol Biol*. 12; 13:150. Doi:10.1186/1471-2148-13-150.
- Hill, R.W., Beaver, D.L., Veghte, J.H. (1980). Body Surface Temperatures and Thermoregulation in the Black-Capped Chickadee (*Parus atricapillus*). *Physiol. Zool*. 53, 305–321.
- Hombach-Klonisch, S., Schön, J., Kehlen, A., Blottner, S., & Klonisch, T. (2004). Seasonal expression of INSL3 and Lgr8/Insl3 receptor transcripts indicates variable differentiation of Leydig cells in the roe deer testis. *Biology of Reproduction*, 71(4), 1079–1087. Doi:10.1095/biolreprod.103.024752.
- Hudson, R.R. (2012). Generating samples under a Wright-Fisher neutral model of genetic variation, *Bioinformatics*, vol. 18 (pg. 337-338). Doi:10.1093/bioinformatics/18.2.337.
- Huson, D.H. (1998). SplitsTree: analyzing and visualizing evolutionary data. *Bioinformatics* 14, 68–73.
- Jahuey-Martínez FJ, Parra-Bracamonte GM, Sifuentes-Rincón AM, Martínez-González JC, Gondro C, García-Pérez CA, López-Bustamante LA. (2016). Genomewide association analysis of growth traits in Charolais beef cattle. *J Anim Sci*. 94(11) :4570-4582. Doi :10.2527/jas.2016-0359.

- Ji J, Zhou L, Guo Y, Huang L, Ma J. (2017). Genome-wide association study identifies 22 new loci for body dimension and body weight traits in a white Duroc×Erhualian F2 intercross population. *Asian Austral J Anim Sci.* 30:1066–73. <https://doi.org/10.5713/ajas.16.0679>.
- Jiang, Y., Xie, M., Chen, W., Talbot, R., Maddox, J.F., Faraut, T. *et al.* (2014). The sheep genome illuminates biology of the rumen and lipid metabolism. *Science*; 344:1168–1173. Doi:10.1126/science.1252806.
- Jie Liu. (2014). *Statistical Methods for Genome-wide Association Studies and Personalized Medicine*. Thesis of Doctorate Philosophy, Computer Sciences. University of Wisconsin-Madison.
- Johnston S.E., McEwan J.C., Pickering N.K., Kijas J.W., Beraldi D., Pilkington J.G. *et al.* (2011). Genome-wide association mapping identifies the genetic basis of discrete and quantitative variation in sexual weaponry in a wild sheep population. *Mol Ecol.* 20:2555–66. Doi:10.1111/j.1365-294x.2011.05076.x.
- Jones, M.R., Forester, B.R., Teufel, A.I., Adams, R.V., Anstett, D.N., Goodrich, B.A., Landguth, E.L., Joost, S. and Manel, S. (2013). Integrating landscape genomics and spatially explicit approaches to detect loci under selection in clinal populations. *Evolution*, 67: 3455-3468. <https://doi.org/10.1111/evo.12237>.
- Kandoussi, A., Boujenane, I., Auger, S., Serranito, B., Germot, A., Piro, M., Maftah, A., Petit, D. (2020). The origin of sheep settlement in Western Mediterranean *Sci. Rep.* Doi:10.1038/s41598-020-67246-5.
- Kerfal, M. (2005). Performances zootechniques de la race ovine D'man.
- Kern, A. D., & Haussler, D. (2010). A population genetic hidden Markov model for detecting genomic regions under selection. *Molecular biology and evolution*, 27(7), 1673-1685.
- Kijas, J.W., Lenstra, J.A., Hayes, B., Boitard, S., Porto Neto, L.R., Cristobal, M.S, *et al.* (2012). Genome-Wide Analysis of the World's Sheep Breeds Reveals High Levels of Historic Mixture and Strong Recent Selection. *PLoS Biology*, 10(2), e1001258. Doi: 10.1371/journal.pbio.1001258.
- Kopelman, N.M., Mayzel, J., Jakobsson, M., Rosenberg, N.A. & Mayrose, I. (2015). Clumpak: a program for identifying clustering modes and packaging population structure inferences across K. *Mol. Ecol. Resour.* 15, 1179–1191.
- Korte, A., & Farlow, A. (2013). The advantages and limitations of trait analysis with GWAS: a review. *Plant methods*, 9, 29. <https://doi.org/10.1186/1746-4811-9-29>.
- Kulski, J.K. (2016). Next-Generation Sequencing — An Overview of the History, Tools, and “Omic” Applications. *Next Generation Sequencing - Advances, Applications and Challenges*. Doi:10.5772/61964.

- Kwok, H.F., So, W.K., Wang, Y. and Ge, W. (2005). Zebrafish gonadotropins and their receptors: I. Cloning and characterization of zebrafish follicle-stimulating hormone and luteinizing hormone receptors - evidence for their distinct functions in follicle development. *Biol Reprod* 72(6):1370-1381. Doi: 10.1095/biolreprod.104.038190.
- Laven, J. (2019). Follicle Stimulating Hormone Receptor (FSHR) Polymorphisms and Polycystic Ovary Syndrome (PCOS). *Frontiers in endocrinology*, 10, 23. Doi:10.3389/fendo.2019.00023.
- Lawson, D.J., Hellenthal, G., Myers, S. & Falush, D. (2012). Inference of Population Structure using Dense Haplotype Data. *PLoS Genet* 8, e1002453.
- Le Clech M. (2008). Role of CAP350 in Centriolar Tubule Stability and Centriole Assembly. *PLoS ONE* 3(12): e3855. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0003855>.
- LE ROY, P., DUCOS, A., & PHOCAS, F. (2019). Quelles performances pour les animaux de demain ? Objectifs et méthodes de sélection. *INRAE Productions Animales*, 32(2), 233–246. Doi :10.20870/productions-animales.2019.32.2.2466.
- Lewis, C. M., & Knight, J. (2012). Introduction to genetic association studies. *Cold Spring Harbor Protocols*, 2012(3), pdb-top068163.
- Lewontin, R. C., & Krakauer, J. (1973). Distribution of gene frequency as a test of the theory of the selective neutrality of polymorphisms. *Genetics*, 74(1), 175-195.
- Li, H., Handsaker, B., Wysoker, A., Fennell, T., Ruan, J., Homer, N., *et al.* (2009). The Sequence Alignment/Map format and SAMtools. *Bioinformatics* 25: 2078-2079. Doi:10.1093/bioinformatics/btp352
- Li, J.Y., Liu, Y.F., Xu, H.Y., Zhang, J.Y., Lv, P.P., Liu, M.E., *et al.* (2020). Basonuclin 1 deficiency causes testicular premature aging: BNC1 cooperates with TAF7L to regulate spermatogenesis. *J Mol Cell Biol.* 12(1):71–83. Doi:10.1093/jmcb/mjz035.
- Li, J.Y., Ying, Y.Y., Qian, Y.L., Chen, J.P., Huang, Y., Liu, J., *et al.* (2021). BNC1 Promotes Spermatogenesis by Regulating Transcription of Ybx2 and Papolb via Direct Binding to Their Promotor Elements. *Reprod. Sci.* ;28(3) :785-793. Doi : 10.1007/s43032-020-00342-z.
- Libioulle, C. & Bours, V. (2012). LES MALADIES COMPLEXES : l'importance de la génétique. *Rev Med Liège*. 67: 5-6: 220-225.
- Liou, J., Kim, ML., Heo, WD., Jones, JT., Myers, JW., Ferrell, JE., Meyer, T. (2005). "STIM is a Ca<sup>2+</sup> sensor essential for Ca<sup>2+</sup>-store- depletion-triggered Ca<sup>2+</sup> influx". *Current Biology*. 15 (13): 1235–41. doi: 10.1016/j.cub.2005.05.055.
- Luchi, S. & Green, H. (1999). Basonuclin, a zinc finger protein of keratinocytes and reproductive germ cells, binds to the rRNA gene promoter. *Proc Natl Acad Sci USA*. 96(17):9628–32. Doi:10.1073/pnas.96.17.9628.

- Luikart G, England PR, Tallmon D, Jordan S, Taberlet P. (2003). The power and promise of population genomics: from genotyping to genome typing. *Nature Reviews Genetics* 4: 981–994.
- Maiwashe, A.N., Blackburn, H.D. (2004). Genetic diversity and conservation strategy considerations for Navajo Churro sheep. *Journal of Animal Science*, 82, 2900–2905. Doi:10.2527/2004.82102900x.
- Mangul, S., Martin, L.S., Eskin, E. and Blekhman, R. (2019). Improving the usability and archival stability of bioinformatics software. *Genome Biol* 20, 47. Doi :10.1186/s13059-019-1649-8.
- MAPM : Deuxième rapport national sur l'état des ressources génétiques animales (2014), par le Ministère de l'Agriculture, du Développement Rural, Royaume du Maroc.
- MAPMDR : Rapport national sur les ressources génétiques animales (2005) par le Ministère de l'Agriculture, la pêche Maritime et Développement Durable, Royaume du Maroc.
- MARA (Ministère de l'Agriculture et de la Réforme Agraire). (1980). Le Plan Moutonnier. Direction de l'Élevage, Rabat.
- Marklund L, Johansson Moller M, Sandberg K, Andersson L. (1996). A missense mutation in the gene for melanocyte-stimulating hormone receptor (MC1R) is associated with the chestnut coat color in horses. *Mamm Genome*, 7:895-899.
- Mburu, D. N., Ochieng, J. W., Kuria, S. G., Jianlin, H., Kaufmann, B., Rege, J. E. O., & Hanotte, O. (2003). Genetic diversity and relationships of indigenous Kenyan camel (*Camelus dromedarius*) populations: implications for their classification. *Animal genetics*, 34(1), 26-32.
- McKenna, A., Hanna, M., Banks, E., Sivachenko, A., Cibulskis, K., Kernytski, A., *et al.* (2010). The Genome Analysis Toolkit: A MapReduce framework for analyzing next-generation DNA sequencing data. *Genome Research* 20:1297-1303. Doi:10.1101/gr.107524.110.
- McLaren, W, Pritchard, B, Rios, D, Chen, Y, Flicek, P, Cunningham, F. (2010). Deriving the consequences of genomic variants with the Ensembl API and SNP Effect Predictor. *Bioinformatics* 26(16) :2069-2070.
- Meuwissen, T., Hayes, B., & Goddard, M. (2013). Accelerating improvement of livestock with genomic selection. *Annu. Rev. Anim. Biosci.*, 1(1), 221-237.
- Mueller UG, Wolfenbarger LL (1999). Aflp genotyping and fingerprinting. *Trends in Ecology & Evolution* 14: 389-394.
- Nakamura, T., Imai, Y., Matsumoto, T., Sato, S., Takeuchi, K., Igarashi, K. *et al.* (2007). Estrogen prevents bone loss via estrogen receptor  $\alpha$  and induction of Fas ligand in osteoclasts. *Cell*. 2007; 130:811–823. Doi: 10.1016/j.cell.2007.07.025.



- National Geographic. This animal has the biggest ears on Earth (relative to size). Website : [www.nationalgeographic.com/animals/article/biggest-ears-elephants-jerboa-bats](http://www.nationalgeographic.com/animals/article/biggest-ears-elephants-jerboa-bats) [Publié en Avril 2019].
- Nazareno, A. G., Bemmels, J. B., Dick, C. W. & Lohmann, L. G. Minimum sample sizes for population genomics: an empirical study from an Amazonian plant species. *Molecular Ecology Resources* 17, 1136–1147 (2017).
- Nei M. et Maruyama T. (1975). Letters to the editors: Lewontin-Krakauer test for neutral genes. *Genetics* 80:395.
- Neyman, J., Pearson, E.S. (1933), "On the problem of the most efficient tests of statistical hypotheses", *Philosophical Transactions of the Royal Society of London A*, 231 (694–706): 289–337. Doi:10.1098/rsta.1933.0009.
- Nielsen, R. (2000). Estimation of population parameters and recombination rates from single nucleotide polymorphisms. *Genetics*, 154(2), 931-942.
- Ouhrouch A., Boitard S., Boyer F., Servin B., Da Silva A., Pompanon F., Haddioui A. & Benjelloun B. (2021a). Genomic Uniqueness of Local Sheep Breeds from Morocco. *Front. Genet.* 12:723599. doi: 10.3389/fgene.2021.723599.
- Ouhrouch, A., Boitard, S., Boyer, F., DaSilva, A., Servin, B., Pompanon, F., Haddioui, A. & Benjelloun B. (2021b). Genomic bases of morphometric variations in small ruminants of Morocco. In: "Efficiency and resilience of forage resources and small ruminant production to cope with global challenges in Mediterranean areas". CIHEAM, 2021. 704 p. (Options Méditerranéennes : Série A. Séminaires Méditerranéens ; n.125). <http://om.ciheam.org/om/pdf/a125/a125.pdf>.
- Pellicer, J., Fay, M.F. and Leitch, I.J. (2010), The largest eukaryotic genome of them all? *Botanical Journal of the Linnean Society*, 164: 10-15. <https://doi.org/10.1111/j.1095-8339.2010.01072.x>.
- Pereira, F., *et al.* (2006). Genetic signatures of a Mediterranean influence in Iberian Peninsula sheep husbandry. *Mol Biol Evol.* 23(7): p. 1420-6.
- Pérez-Rodríguez P, Gianola D, Weigel KA, Rosa GJM, Crossa J. (2013). Technical note: An R package for fitting bayesian regularized neural networks with applications in animal breeding. *Journal of Animal Science* 91: 3522-3531.
- Peters J, von den Driesch A, Helmer D. (2005). The upper Eurphrates-Tigris basin: cradle of agro-pastoralism? In: *The First Steps of Animal Domestication. New Archaeological Approaches* (eds. Vigne JD, Peters J, Helmer D), pp. 96-124. Oxbow Books, Oxford, UK.
- Peters, K. J., Horst, P., & Kleinheisterkamp, H. H. (1982). The importance of coat colour and coat type as indicator of productive adaptability of beef cattle in a sub-tropical environment. *Tropical Animal Production*, 7, 296-304.

- Poplin, F. (1979) Origine du Mouflon de Corse dans une nouvelle perspective paléontologique : par marronnage. *Annales de génétique et de sélection animale*, INRA Editions, 1979, 11 (2), pp.133-143.
- Prezeworski, M., Coop, G., & Wall, J. D. (2005). The signature of positive selection on standing genetic variation. *Evolution*, 59(11), 2312-2323.
- Purcell S, Neale B, Todd-Brown K, Thomas L, Ferreira MAR, Bender D, Maller J, Sklar P, de Bakker PIW, Daly MJ & Sham PC. (2007). PLINK: a toolset for whole-genome association and population-based linkage analysis. *American Journal of Human Genetics*, 81:559-575.
- Qian M, Shao Y. (2013). A likelihood ratio test for genome-wide association under genetic heterogeneity. *Ann Hum Genet.* 77(2):174-82. doi: 10.1111/ahg.12005. Epub. PMID: 23362943; PMCID: PMC3910100.
- Qiao R, Gao J, Zhang Z, Li L, Xie X, *et al.* (2015). Genome-wide association analyses reveal significant loci and strong candidate genes for growth and fatness traits in two pig populations. *Genet Sel Evol.* 47:17. <https://doi.org/10.1186/s12711-015-0089-5>.
- RefSeq. Website: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/refseq/>. [Publié en Septembre 2010].
- Reynolds, J., B.S. Weir, and C.C. Cockerham. (1983). Estimation of the coancestry coefficient: Basis for a short-term genetic distance. *Genetics* 105 : 767-779.
- Rezaei Hamid Reza. (2007). *Phylogénie moléculaire du Genre Ovis (Mouton et Mouflons), Implications pour la Conservation du Genre et pour l'Origine de l'Espèce Domestique.* Ecologie, Environnement. Université de Grenoble, France.
- Rezaei, H.R., Naderi, S., Chintauan-Marquier, I.C., Taberlet, P., Virk, A.T., Naghash, H.R., Rioux, D., Kaboli, M., Pompanon, F. (2010). Evolution and taxonomy of the wild species of the genus *Ovis* (*Mammalia*, *Artiodactyla*, *Bovidae*). *Mol Phylogenet Evol.* 54(2):315–326. Doi: 10.1016/j.ympev.2009.10.037.
- Risch, N., & Merikangas, K. (1996). The future of genetic studies of complex human diseases. *Science*, 273(5281), 1516-1517.
- Robbins LS, Nadeau JH, Johnson KR, Kelly MA, Roselli-Rehfuss L, Baack E, Mountjoy KG, Cone RD. (1993). Pigmentation phenotypes of variant extension locus alleles result from point mutations that alter MSH receptor function. *Cell*, 72:827-834.
- Robert Kofler and Christian Schlötterer. (2012). "Gowinda: unbiased analysis of gene set enrichment for Genome Wide Association Studies". *Bioinformatics*, Vol.28, P.2084–2085. Doi.org/10.1093/bioinformatics/bts315.
- Robertson, A. (1975). Gene frequency distributions as a test of selective neutrality. *Genetics*, 81(4), 775-785.

- Rochus, C.M., Tortereau, F., Plisson-Petit, F., Restoux, G., Moreno-Romieux, C., Tosser-Klopp, G., Servin, B. (2018). Revealing the selection history of adaptive loci using genome-wide scans for selection: An example from domestic sheep. *BMC Genom.*; 19:71. Doi: 10.1186/s12864-018-4447-x.
- Rothschild, M.F., Van Cleave, P.S., Glenn, K.L., Carlstrom, L.P., Ellinwood, N.M. (2006). Association of MITF with white spotting in Beagle crosses and Newfoundland dogs. *Animal Genetics*, 37 (2006), pp. 606-607. Doi:10.1111/j.1365-2052.2006.01534.x.
- Rouzaud F, Martin J, Gallet PF, Delourme D, Goulemot-Leger V, Amigues Y, Méniissier F, Levéziel H, Julien R, Oulmouden A. (2000). A first genotyping assay of French cattle breeds based on a new allele of the extension gene encoding the melanocortin-1 receptor (Mc1r). *Genet Sel Evol*, 32:511-520.
- Sabeti, P. C., Reich, D. E., Higgins, J. M., Levine, H. Z., Richter, D. J., Schaffner, S. F., ... & Lander, E. S. (2002). Detecting recent positive selection in the human genome from haplotype structure. *Nature*, 419(6909), 832-837.
- Sabeti, P., Varilly, P., Fry, B. *et al.* (2007). Genome-wide detection and characterization of positive selection in human populations. *Nature* 449, 913–918. Doi :10.1038/nature06250.
- Sagne, J. (1950). L'Algérie pastorale, ses origines, sa formation, son passé, son présent, son avenir. Préface de Pierre Jore d'Arces. Ed. Alger, Imprimerie Fontana.
- Sanson, A. (1885). Les moutons. Histoire naturelle et zootechnie. Quatrième édition. Ouvrage orné de 56 gravures. Paris, Librairie agricole de la maison rustique.
- Saravanaperumal SA, Pediconi D, Renieri C, La Terza A. (2014). Alternative splicing of the sheep MITF gene: novel transcripts detectable in skin. *Gene*. 15;552(1):165-75. Doi: 10.1016/j.gene.2014.09.031.
- Schonnop, L., Kleinau, G., Herrfurth, N., Volckmar, A.-L., Cetindag, C., Müller, A., *et al.* (2016). Decreased melanocortin-4 receptor function conferred by an infrequent variant at the human melanocortin receptor accessory protein 2 gene. *Obesity*, 24(9), 1976–1982. Doi:10.1002/oby.21576.
- Senderek, J., Bergmann, C., Weber, S., Ketelsen, U. P., Schorle, H., Rudnik-Schöneborn, S., Büttner, R., Buchheim, E., & Zerres, K. (2003). Mutation of the SBF2 gene, encoding a novel member of the myotubularin family, in Charcot–Marie–Tooth neuropathy type 4B2/11p15, *Human Molecular Genetics*, Vol. 12, Issue 3,1, Pages 349–356. Doi :10.1093/hmg/ddg030.
- Serranito, B., Cavalazzi, M., Vidal, P., Taurisson-Mouret, D., Ciani, E., Bal, M. *et al.* (2021). Local adaptations of Mediterranean sheep and goats through an integrative approach. *BioRxiv* - the preprint server for Biology [Preprint]. Available at: <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2021.01.22.427461v1.full.pdf>.
- Simonsen, K. L., Churchill, G. A., & Aquadro, C.F. (1995). Properties of statistical tests of neutrality for DNA polymorphism data. *Genetics*, 141(1), 413-429.

- Sraïri, M. T. (2011). Le développement de l'élevage au Maroc : succès relatifs et dépendance alimentaire. *Le Courrier de l'environnement de l'INRA*, 60(60), 91-101.
- Storey, JD., and Tibshirani, R. (2003). Statistical significance for genome-wide experiments. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 100: 9440-9445. Doi:10.1073/pnas.1530509100.
- Storey, JD., Bass, AJ., Dabney, A. and Robinson, D. (2015). qvalue: Q-value estimation for false discovery rate control. R package version 2.2.2, <http://github.com/jdstorey/qvalue>.
- Stritzel S., A. Wohlke, O. Distl. (2009). A role of the microphthalmia-associated transcription factor in congenital sensorineural deafness and eye pigmentation in Dalmatian dogs. *Journal of Animal Breeding and Genetics*, 126, pp. 59-62. Doi:10.1111/j.1439-0388.2008.00761.x.
- Sturm, RA., Duffy, DL. (2012). Human pigmentation genes under environmental selection. *Genome Biol.* 26;13(9):248. Doi:10.1186/gb-2012-13-9-248.
- Sudo S, Kudo M, Wada S, Sato O, Hsueh AJ and Fujimoto S. (2002). Genetic and functional analyses of polymorphisms in the human FSH receptor gene. *Mol Hum Reprod* 8: 893-899. Doi: 10.1093/molehr/8.10.893.
- Supek, F., Bosnjak, M., Skunca, N., and Smuc, T. (2011). REVIGO summarizes and visualizes long lists of gene ontology terms. *PLoS ONE* 6 : e21800. Doi: 10.1371/journal.pone.0021800.
- Taberlet, P., Valentini, A., Rezaei, H.R., Naderi, S., Pompanon, F., Negrini, R., & Ajmone-Marsan, P. (2008). Are cattle, sheep, and goats endangered species? *Molecular Ecology*, 17(1), 275–284. Doi:10.1111/j.1365-294x.2007.03475.x.
- Tapio, M., Tapio, I., Grislis, Z., Holm, L-E., Jeppsson, S., Kantanen, J., *et al.* (2005). Native breeds demonstrate high contributions to the molecular variation in northern European sheep. *Molecular Ecology*, 14, 3951–3963. Doi: 10.1111/j.1365-294X.2005.02727.x.
- Tenesa, A., Navarro, P., Hayes, B. J., Duffy, D. L., Clarke, G. M., Goddard, M. E., & Visscher, P. M. (2007). Recent human effective population size estimated from linkage disequilibrium. *Genome research*, 17(4), 520-526.
- The Arabidopsis Genome Initiative. (2000). Analysis of the genome sequence of the flowering plant *Arabidopsis thaliana*. *Nature* 408, 796–815. <https://doi.org/10.1038/35048692>.
- Tlimate, F. (1996). *Encyclopédie des races ovines arabes, Le centre arabe d'étude des zones arides et des terres sèches, Version arabe.*
- Toutain, G. (1979). *De la Recherche au Développement - éléments d'Agronomie Saharienne*, Ed. INRA, 279 p.

- Våge DI, Klungland H, Lu D, Cone RD. (1999). Molecular and pharmacological characterization of dominant black coat color in sheep. *Mamm Genome*, 10:39-43.
- Valverde P, Healy E, Jackson I, Rees JL, Thody AJ. (1995). Variants of the melanocyte-stimulating hormone receptor gene are associated with red hair and fair skin in humans. *Nat Genet*, 11 :328-330.
- Vaysse Amaury (2011). Identification des signatures génétiques de la sélection chez le chien. *Génétique animale*. Université Rennes 1, 2011. Français. NNT : 2011REN1S135.
- Velu, H. (1934). Deux ans d'expérimentation à la ferme de Aïn Djemaa. Les Journées Marocaines du Mouton. Casablanca, 13–15 octobre.
- Venter, J. C., Adams, M. D., Myers, E. W., Li, P. W., Mural, R. J., Sutton, G. G., ... & Kalush, F. (2001). The sequence of the human genome. *science*, 291(5507), 1304-1351.
- Vignal, A., Milan, D., SanCristobal, M., & Eggen, A. (2002). A review on SNP and other types of molecular markers and their use in animal genetics. *Genetics selection evolution*, 34(3), 275-305.
- Vignali, R., Marracci, S. (2020). HMGA Genes and Proteins in Development and Evolution. *Int J Mol Sci*. 19;21(2):654. Doi: 10.3390/ijms21020654.
- Vigne, J.D. (2011). The origins of animal domestication and husbandry: a major change in the history of humanity and the biosphere. *C. R. Biol.* 334, 171–181. Doi: 10.1016/j.crv.2010.12.009.
- Vitalis, R., Dawson, K., & Boursot, P. (2001). Interpretation of variation across marker loci as evidence of selection. *Genetics*, 158(4), 1811-1823.
- Voight, B. F., Kudravalli, S., Wen, X. & Pritchard, J. K. (2006). A map of recent positive selection in the human genome. *PLoS Biol.* 4, e72.
- Vos P, Hogers R, Bleeker M, Reijans M, Lee Tvd, Hornes M, Friters A, Pot J, Paleman J, Kuiper M, Zabeau M. (1995). Aflp: A new technique for DNA fingerprinting. *Nucleic Acids Research* 23: 4407-4414.
- Wang G, Whittam TS, Berg CM, Berg DE (1993). Rapd (arbitrary primer) PCR is more sensitive than multilocus enzyme electrophoresis for distinguishing related bacterial strains. *Nucleic Acids Research* 21: 5930-5933.
- Wang X., Zhou G., Li Q., Zhao D. & Chen Y. (2014). Discovery of SNPs in RXFP2 related to horn types in sheep. *Small Rumin. Res. Elsevier B.V.*; 116:133–136. Doi: 10.1016/j.smallrumres.2013.10.022.
- Wang, B., Zhang, M., Ni, Y.H., Liu, F., Fan, H.Q., Fei, L., *et al.* (2006). Identification and characterization of NYGGF4, a novel gene containing a phosphotyrosine-binding (PTB) domain that stimulates 3T3-L1 preadipocytes proliferation. *Gene*. 379:132–40. Doi: 10.1016/j.gene.2006.05.008.

- Wang, Y.Y., Lin, Y.H., Wu, Y.N., Chen, Y.L., Lin, Y.C., Cheng, C.Y., & Chiang, H.S. (2017). Loss of SLC9A3 decreases CFTR protein and causes obstructed azoospermia in mice. *PLoS Genetics*, 13(4), e1006715. Doi: 10.1371/journal.pgen.1006715.
- Webster, M., Kamgari, N., Perloski, M., Hoepfner, M., Axelsson, E., Hedhammar, A. *et al.* (2015). Linked genetic variants on chromosome 10 control ear morphology and body mass among dog breeds. *BMC Genomics*, 16(1), 474. Doi:10.1186/s12864-015-1702-2.
- Weir, B.S. and Cockerham, C.C. (1984). Estimating F-statistics for the analysis of population-structure. *Evolution* 38, 1358–1370. Doi:10.2307/2408641.
- Weir, B.S., & Basten, C.J. (1990). Sampling strategies for distances between DNA sequences. *Biometrics*, 46(3), 551–582.
- Weir, B.S., Cardon, L.R., Anderson, A.D., Nielsen, D.M., & Hill, W.G. (2005). Measures of human population structure show heterogeneity among genomic regions. *Genome research*, 15(11), 1468-1476.
- Welsh J & McClelland M (1990). Fingerprinting genomes using PCR with arbitrary primers. *Nucleic Acids Research* 18: 7213-7218.
- Whitlock, M. C., & Lotterhos, K. E. (2015). Reliable detection of loci responsible for local adaptation: Inference of a null model through trimming the distribution of  $F_{ST}$ . *The American Naturalist*, 186(S1), S24-S36.
- William, B.S. & Moore J.H. (2012). « Chapter 11: Genome-Wide Association Studies ». Fran Lewitter 1 Maricel Kann (eds). *PLoS Computational Biology* 8, no 12 (27 décembre 2012): e1002822. <https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1002822>.
- Williams JGK, Kubelik AR, Livak KJ, Rafalski JA, Tingey SV (1990). DNA polymorphisms amplified by arbitrary primers are useful as genetic markers. *Nucleic Acids Research* 18: 6531-6535.
- Willing, E.-M., Dreyer, C. & van Oosterhout, C. (2012). Estimates of genetic differentiation measured by  $F_{ST}$  do not necessarily require large sample sizes when using many SNP markers. *PLoS ONE* 7, e42649.
- Wimmers, K., Murani, E., Te Pas, M. F.W., Chang, K.C., Davoli, R., Merks, J. W. M., *et al.* (2007). Associations of functional candidate genes derived from gene-expression profiles of prenatal porcine muscle tissue with meat quality and muscle deposition. *International Society for Animal Genetics, Animal Genetics*, 38, 474–484. Doi:10.1111/j.1365-2052.2007.01639.x.
- Wood, A.R., Esko, T., Yang, J., Vedantam, S., Pers, T.H., *et al.* (2014). Defining the role of common variation in the genomic and biological architecture of adult human height. *Nat Genet* 46:1173–1186. Doi:10.1038/ng.3097.
- Wright, S. (1931). Evolution in Mendelian populations. *Genetics* 16:97-159.

- Wright, S. (1951). The genetical structure of populations. *Ann. Eugenics* 15 323-354.
- Xiang Zhou & Matthew Stephens (2012). Software tool and univariate linear mixed models: Genome-wide efficient mixed-model analysis for association studies. *Nature Genetics*. 44: 821-824.
- Xiang Zhou & Matthew Stephens (2014). Efficient multivariate linear mixed model algorithms for genome-wide association studies. *Nature Methods*. 11: 407-409.
- Xing, G., Lin, C.-Y., Wooding, S. P., & Xing, C. (2012). Blindly Using Wald's Test Can Miss Rare Disease-Causal Variants in Case-Control Association Studies. *Annals of Human Genetics*, 76, 168–177. doi:10.1111/j.1469-1809.2011.0 0700.x.
- Yang, TL., Guo, Y., Zhang, LS., Tian, Q., Yan, H., Guo, YF., Deng, HW. (2010). HMGA2 is confirmed to be associated with human adult height. *Ann Hum Genet*. 74(1):11-6. Doi:10.1111/j.1469-1809.2009.00555.x.
- Yongtao Guan & Matthew Stephens. (2008). BIMBAM — Bayesian imputation-based association mapping. Copyright (C) 2008–2015. Doi: 10.1214/11-AOAS455.
- Zhang W, Yang B, Zhang J, Cui L, Ma J, *et al.* (2016). Genome-wide association studies for fatty acid metabolic traits in five divergent pig populations. *Sci Rep*. 6:24718. <https://doi.org/10.1038/srep24718>.
- Zhang, D., Liu, Y., Zhang, Z., Lv, P., Liu, Y., Li, J., *et al.* (2018). Basonuclin 1 deficiency is a cause of primary ovarian insufficiency. *Hum Mol Genet*. 27(21):3787–800. Doi:10.1093/hmg/ddy261.
- Zhu, Y., Wang, Q., Xu, W., & Li, S. (2008). The ethanol response gene Cab45 can modulate the impairment elicited by ethanol and ultraviolet in PC12 cells. *Journal of genetics and genomics = Yi chuan xue bao*, 35(3), 153–161. Doi:10.1016/S1673-8527(08)60021-1.

# Annexes

Annexe 1 : Répartition des races maghrébines, considérées dans notre étude, autour de leur berceau telle que décrite par Chellig (1992) pour l'Algérie et Boujenane (1999) pour le Maroc.



Ewe in Naâma 2014



Ewe in Sidi Boumahdi 2012



Ewe near Zhiliga 2011



Ewe in Montains Bouhadjar 2013



Ram in Bejaia 2015



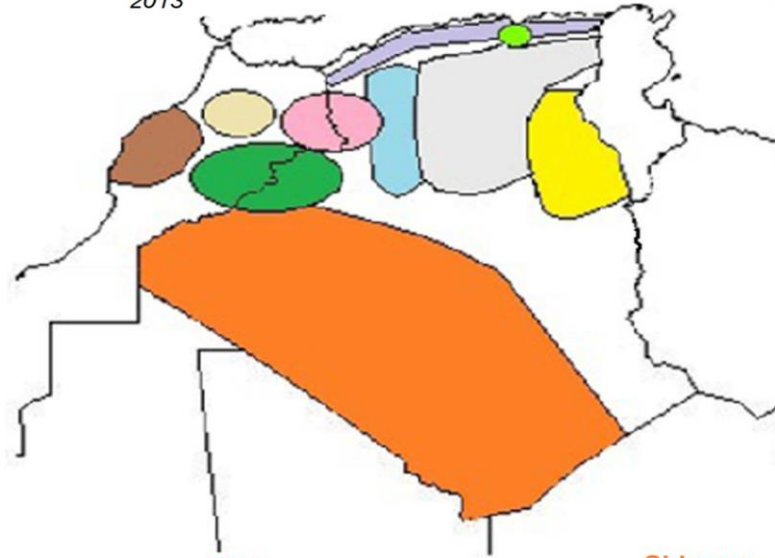
Ewe in Tiaret 2014



Ewe in Biskra 2013



Ewe in Sahar of Oued Souf 2014



Ewes in Adrar 2015



Ewe in Adrar 2016



Annexe 2 : Les 160 moutons Marocains et leurs caractères phénotypiques utilisés pour les tests d'association pangénomiques

Population	Codes individus	Variables qualitatives				Variables quantitatives		
		FO	Col	P	Ch	HG	LO	TC
Croisés	MOOA-AA11-2176	NA	Bl	NA	Dr	77	14	7,5
BeniGuil	MOOA-AA6-2030	D	Bl	NA	Cv	75	14	7,5
Sardi	MOOA-AA6-2036	D	Bl	NA	Dr	67	14	8
Ouled Jellal	MOOA-AA8-2131	T	Bl	NA	Dr	NA	13	7
Croisés	MOOA-AB10-2186	T	NA	NA	Dr	61	NA	NA
Croisés	MOOA-AB11-2161	D	Bl	NA	Dr	73	14	6,5
BeniGuil	MOOA-AA10-2191	T	NA	Ab	Dr	59	14,5	7,5
Croisés	MOOA-I19-1360	T	N+Bl	NA	Cx	NA	NA	NA
Croisés	MOOA-J17-1384	T	N+Bl	NA	Cx	NA	NA	NA
Croisés	MOOA-J18-1352	T	Br+Bl	NA	Cx	60	12	7
Dman	MOOA-J19-1336	D	N+Bl	NA	NA	NA	NA	NA
Croisés	MOOA-K13-0333	P	Bl	Ab	Dr	65	15	7
Croisés	MOOA-K14-0398	P	Bl	Pr	Cv	61	13	7
Croisés	MOOA-K15-0407	P	Nd	Ab	Dr	58	11	5,5
Sardi	MOOA-K17-1375	T	N+Bl	NA	Cx	60	13	6,8
Dman	MOOA-K18-1345	T	Bl	NA	NA	NA	NA	NA
Sardi	MOOA-L11-0291	P	Bl	Ab	Cx	NA	NA	NA
Sardi	MOOA-L12-0351	P	Bl	Ab	Cx	73	13,5	8,5
Sardi	MOOA-L13-0315	P	Bl	Ab	Cv	67	13	8
Croisés	MOOA-L14-0391	P	Brd	Ab	Dr	63	12	7
Croisés	MOOA-L15-0414	P	Bl	Ab	Dr	63	11	7
Croisés	MOOA-L16-1405	T	Br+Bl	NA	Dr	63	15	6,8
Dman	MOOA-L17-1300	T	N+Bl	NA	Cx	60	14	6,5
Croisés	MOOA-L18-1311	T	Br+Bl	Ab	Dr	NA	NA	NA
Croisés	MOOA-L19-1322	T	N+Bl	Pr	Cx	81	13	8
Croisés	MOOA-M10-3200	P	N+Bl	Ab	Dr	81	13	8
Sardi	MOOA-M10-3204	P	N+Bl	Ab	Dr	78	14	8
Sardi	MOOA-M11-0276	P	Bl	Ab	Cv	79	14	9
Sardi	MOOA-M12-0323	P	Bl	Ab	Cv	76	15	8
Sardi	MOOA-M13-0303	P	Bl	Pr	Cv	70	15	8
Sardi	MOOA-M14-0421	P	Bl	Ab	Cv	NA	NA	NA
Croisés	MOOA-M15-1243	T	N+Bl	NA	Cx	63	14	6,8
Dman	MOOA-M16-1255	T	Bl	NA	Cx	NA	NA	NA
Dman	MOOA-M17-1293	NA	N+Bl	NA	NA	NA	NA	NA
Dman	MOOA-M18-1317	T	N+Bl	NA	Cx	66	14	7
Croisés	MOOA-M9-3196	NA	N+Bl	Ab	Dr	74	13	7
Sardi	MOOA-N10-3188	T	N+Bl	Ab	Dr	70	13	7
Sardi	MOOA-N11-0301	P	Bl	Pr	Cv	NA	NA	NA
Croisés	MOOA-N12-0265	P	Bl	Ab	Dr	NA	NA	NA
Croisés	MOOA-N14-0436	P	Brd	Ab	Cv	NA	NA	NA
Croisés	MOOA-N15-1238	NA	N+Bl	NA	Dr	NA	NA	NA
Dman	MOOA-N16-1259	T	Nd	Ab	Cx	63	12	6,6

Dman	MOOA-N17-1272	NA	Br+Bl	Ab	Cx	NA	NA	NA	
Sardi	MOOA-O10-3264	T	N+Bl	Ab	Dr	71	14	7	
Sardi	MOOA-O11-0271	P	Bl	Ab	Dr	NA	NA	NA	
Sardi	MOOA-O12-0254	P	Bl	Ab	Dr	80	12	6	
Sardi	MOOA-O13-0367	P	Bl	Ab	Dr	69	11	7	
Croisés	MOOA-O14-1228	D	Brd	NA	Dr	NA	NA	NA	
Croisés	MOOA-O15-1215	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	
Croisés	MOOA-O16-1276	T	N+Bl	Ab	Dr	NA	NA	NA	
Croisés	MOOA-O9-3220	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	
Sardi	MOOA-P10-3252	T	N+Bl	Ab	Dr	72	14	8	
Sardi	MOOA-P11-0191	P	Bl	Ab	Cx	84	16	9	
Croisés	MOOA-P13-0362	P	Bl	Ab	Dr	62	12	7	
Dman	MOOA-P14-1198	T	Nd	Ab	Dr	62	14	6,8	
Croisés	MOOA-P15-1211	D	Nd	NA	Cx	61	12	6,2	
Dman	MOOA-P16-1282	T	Bl	Ab	Dr	NA	NA	NA	
Sardi	MOOA-P8-3229	T	N+Bl	Ab	Dr	72	13	8	
Sardi	MOOA-P9-3170	T	N+Bl	Pr	Cv	81	15	8	
Sardi	MOOA-Q10-0058	T	Br+Bl	Ab	Cx	65	14	NA	
Sardi	MOOA-Q10-0118	D	Bl	Ab	Cx	80	15	8,5	
Sardi	MOOA-Q11-0159	T	Bl	Ab	Cx	80	17	8	
Sardi	MOOA-Q12-0163	NA	NA	NA	Dr	72	13	7	
Dman	MOOA-Q13-0107	D	N+Bl	Ab	Cx	NA	NA	NA	
Dman	MOOA-Q14-1195	T	N+Bl	Ab	Dr	67	15	6,8	
Dman	MOOA-Q15-1173	T	N+Bl	Ab	Dr	64	16	6,3	
Croisés	MOOA-Q8-3248	T	NA	Ab	Dr	68	13	7	
Timahdite	MOOA-Q9-0169	T	Brd	Ab	Dr	70	14	8	
Boujaad	MOOA-R10-0005	NA	NA	Ab	Dr	78	16	NA	
Sardi	MOOA-R11-0146	T	Bl	Ab	Dr	77	15	8	
Rahalya	MOOA-R12-0010	T	Bl	NA	Dr	68	12	NA	
Croisés	MOOA-R12-0013	T	Nd	Ab	Dr	65	8	NA	
Dman	MOOA-R13-1131	T	N+Bl	Pr	Cx	NA	NA	NA	
Dman	MOOA-R14-1133	D	Bl	Pr	Dr	60	14	6,2	
Dman	MOOA-R16-1166	T	Nd	Ab	Dr	NA	NA	NA	
Croisés	MOOA-R5-0027	D	Nd	Ab	Dr	61	10	NA	
Croisés	MOOA-R6-3022	T	Br+Bl	Ab	Cv	74	15	7	
Croisés	MOOA-R7-3064	T	Bl	Ab	Cv	71	14	8	
Croisés	MOOA-R8-3242	D	N+Bl	Ab	Dr	71	13	8	
Timahdite	MOOA-R9-0196	P	Brd	Ab	Dr	74	15	8	
Timahdite	MOOA-S10-0227	D	Brd	Ab	Dr	67	11	8	
Timahdite	MOOA-S11-0138	T	Bl	Ab	Dr	66	13	8	
Dman	MOOA-S12-1086	T	Nd	Pr	Cx	NA	NA	NA	
Dman	MOOA-S13-1079	NA	N+Bl	Ab	Cx	NA	NA	NA	
Dman	MOOA-S14-0098	T	Bl	Ab	Cx	NA	NA	NA	
Dman	MOOA-S16-1160	NA	Brd	Pr	Cx	64	14	6,4	
Croisés	MOOA-S4-3009	D	Br+Bl	Ab	Cv	68	12	8	
Croisés	MOOA-S5-3046	T	Nr+Bl+Br	Ab	Dr	65	12	8,5	
Croisés	MOOA-S5-3051	T	Br+Bl	Ab	Cv	72	18	8	
Croisés	MOOA-S6-3015	P	N+Bl	Ab	Cv	80	16	8	

Croisés	MOOA-S6-3018	D	Nr+Bl+Br	Ab	Dr	NA	NA	NA	
Croisés	MOOA-S7-3083	T	N+Bl	Ab	Dr	70	13	8	
Croisés	MOOA-S8-2250	D	Bl	NA	Dr	69	12	8	
Timahdite	MOOA-S9-0210	P	Brd	Ab	Dr	NA	NA	NA	
Timahdite	MOOA-T10-0238	P	Bl	Ab	Cv	NA	NA	NA	
Dman	MOOA-T11-0130	D	Br+Bl	Ab	Dr	NA	NA	NA	
Dman	MOOA-T11-1040	T	Bl	Pr	Dr	57	13	6,5	
Dman	MOOA-T12-1088	D	Bl	Ab	Dr	NA	NA	NA	
Dman	MOOA-T14-1115	T	Nd	Ab	Cx	64	15	8,5	
Croisés	MOOA-T4-3056	D	Nr+Bl+Br	Ab	Dr	64	12	7	
Croisés	MOOA-T5-0041	P	Bl	Ab	Dr	70	12	NA	
Croisés	MOOA-T6-0044	P	Bl	Ab	Dr	65	13	NA	
Croisés	MOOA-T6-3044	T	N+Bl	Ab	Cv	77	16	6	
Croisés	MOOA-T7-3100	NA	N+Bl	NA	Dr	72	13	8	
Timahdite	MOOA-T8-2257	D	Bl	NA	Dr	72	14	7,5	
Timahdite	MOOA-T8-2261	D	Bl	NA	Dr	70	12	7,5	
Timahdite	MOOA-T8-2262	D	Bl	NA	NA	69	14	7	
Timahdite	MOOA-T9-0213	D	Brd	Ab	Dr	NA	NA	NA	
Timahdite	MOOA-T9-0218	P	Brd	Ab	Dr	69	12	9	
Rahalya	MOOA-U10-0242	P	Bl	Ab	Dr	61	12	8	
Rahalya	MOOA-U11-1027	T	Bl	Ab	Dr	NA	NA	NA	
Dman	MOOA-U12-0070	D	N+Bl	Ab	Cx	66	15	NA	
Dman	MOOA-U14-1068	T	N+Bl	Ab	Cx	53	14	6	
Croisés	MOOA-U5-3029	D	N+Bl	Ab	Cv	58	14	7,5	
Ouled Jellal	MOOA-U6-3273	T	Br+Bl	Ab	Dr	NA	NA	NA	
Croisés	MOOA-U7-3116	D	Br+Bl	Ab	Dr	67	13	7	
Timahdite	MOOA-U8-2266	T	Bl	NA	Dr	64	12,5	7	
Timahdite	MOOA-U8-2270	T	Bl	NA	Cx	65	12	7	
Timahdite	MOOA-U9-1108	T	Br+Bl	Ab	Dr	NA	NA	NA	
Croisés	MOOA-V10-1097	T	Br+Bl	Ab	Dr	69	17	7	
Sardi	MOOA-V11-0062	P	Bl	Ab	Dr	55	14	NA	
Dman	MOOA-V11-0123	D	Br+Bl	Ab	Cx	NA	NA	NA	
Dman	MOOA-V12-1049	D	Bl	Ab	Cv	70	14	8	
Dman	MOOA-V13-0128	T	Nd	Ab	Cx	67	14	6	
Croisés	MOOA-V5-3137	T	NA	Ab	Dr	68	12	8	
Croisés	MOOA-V6-3153	T	Bl	Ab	Dr	78	15	8	
Croisés	MOOA-V7-3125	NA	N+Bl	Ab	Dr	NA	NA	NA	
Timahdite	MOOA-V8-2274	D	Bl	NA	Cx	66	12	7	
Timahdite	MOOA-V8-2279	D	Bl	NA	Dr	65	12,5	6,5	
Croisés	MOOA-V8-2281	D	Bl	NA	Dr	63	12	6,5	
Croisés	MOOA-V9-1147	D	Br+Bl	Ab	Dr	61	13	6,2	
Croisés	MOOA-W10-1157	D	N+Bl	Pr	Cx	57	14	6,8	
Dman	MOOA-W12-1057	T	N+Bl	Ab	Cv	NA	NA	NA	
Croisés	MOOA-W5-3146	D	Br+Bl	Ab	Dr	64	13	7	
Croisés	MOOA-W6-3133	D	Br+Bl	Ab	Dr	58	13	7	
Croisés	MOOA-W7-3127	T	Br+Bl	Ab	Dr	70	13	7	
BeniGuil	MOOA-W8-2287	D	Bl	NA	Dr	68	12	7,5	
BeniGuil	MOOA-X10-2244	D	Brd	NA	Dr	70	13	7	

Croisés	MOOA-X10-2305	D	N+Bl	NA	Cx	NA	NA	NA	
Rahalya	MOOA-X11-1023	D	Br+Bl	Ab	Dr	NA	NA	NA	
Croisés	MOOA-X6-2102	D	Bl	NA	Dr	NA	NA	NA	
Sardi	MOOA-X7-2066	D	Bl	NA	Dr	NA	NA	NA	
BeniGuil	MOOA-X8-2116	NA	Bl	Ab	Dr	71	14,5	7	
Croisés	MOOA-X9-2237	T	Bl	NA	Dr	66	13	7	
Croisés	MOOA-X9-2243	T	Bl	NA	Dr	71	18	13	
Croisés	MOOA-Y10-2233	D	N+Bl	NA	Dr	NA	NA	NA	
Croisés	MOOA-Y5-2073	NA	NA	Ab	Dr	68	14	7	
Ouled Jellal	MOOA-Y5-2077	P	Bl	NA	Dr	70	14	8	
Croisés	MOOA-Y6-2048	D	Bl	NA	Dr	62	13	7	
BeniGuil	MOOA-Y7-2063	D	Bl	NA	Dr	67	13,5	8	
Ouled Jellal	MOOA-Y8-2142	D	Bl	NA	Dr	67	14	7,5	
Ouled Jellal	MOOA-Z10-2212	T	Bl	NA	Dr	NA	NA	NA	
Croisés	MOOA-Z10-2215	T	Brd	NA	Dr	65	14	7	
Ouled Jellal	MOOA-Z11-2196	T	Bl	NA	Dr	83	15	8	
Croisés	MOOA-Z11-2204	D	Brd	NA	Dr	65	13	7	
Croisés	MOOA-Z5-2082	D	Brd	NA	Cv	NA	NA	NA	
Ouled Jellal	MOOA-Z6-2039	D	Bl	NA	Dr	82	17	8	
Croisés	MOOA-Z7-2012	D	Bl	NA	Dr	77	14	7,5	
Ouled Jellal	MOOA-Z9-2154	T	Bl	NA	Dr	76	13	7,5	
Croisés	MOOA-Z9-2158	D	Bl	NA	Dr	68	12	7	

- **FO : Forme des oreilles** > Avec 3 niveaux : T “Tombante”, P “Pédonculée” et D “Dréssées”.
- **Col. : Couleur** > Avec 6 niveaux : Bl “Blanc”, Nd “Noir dominant”, Brd “Brun dominant”, N+Bl “Noir+Blanc”, Br+Bl “Brun+Blanc” et Nr+Bl+Br “Noir+Blanc+Brun”.
- **P. : Pampilles** > Avec 2 niveaux : P “Présence de Pampilles” et Ab “Absence de Pampilles”.
- **Ch. : Forme du Chanfrein** > Avec 3 niveaux : Dr “Droit”, Cv “Concave” et Cx “Convexe”.
- **HG : Hauteur au garrot.**
- **LO : Longueur des oreilles.**
- **TC : Tour de canon.**
- **NA : Valeur manquante.**