

Quelles performances pour les animaux de demain ? Objectifs et méthodes de sélection

Pascale LE ROY¹, Alain DUCOS², Florence PHOCAS³

¹ PEGASE, INRA, Agrocampus Ouest, 35590, Saint-Gilles, France

² GenPhySE, Université de Toulouse, INRA, ENVT, Castanet Tolosan, France

³ GABI, AgroParisTech, INRA, Université Paris-Saclay, 78350, Jouy-en-Josas, France

Courriel : pascale.le-roy@inra.fr

■ Les systèmes d'élevage évoluent et se diversifient pour répondre aux attentes environnementales, économiques et sociales des citoyens, des consommateurs et des éleveurs. Les programmes de sélection animale évoluent donc eux aussi en s'enrichissant de nouveaux caractères à améliorer et en permettant la procréation puis la diffusion de nouveaux génotypes.

Introduction

Dans les pays développés des zones tempérées, les programmes d'amélioration génétique ont permis des gains de productivité spectaculaires dans la plupart des espèces animales au cours des cinquante dernières années (Hill, 2016 ; Berry, 2018). Le contrôle des performances des animaux a joué un rôle essentiel dans l'obtention de ces progrès. Des systèmes élaborés de collecte, de gestion et de traitement de l'information phénotypique et généalogique ont été mis en place par les entreprises et organismes de sélection animale avec, en France particulièrement, l'appui important des pouvoirs publics (Bougler, 1992 ; Selmi *et al.*, 2014).

Cependant, les objectifs de sélection ont été le plus souvent pensés dans le cadre de systèmes de production considérés comme « standards », optimisés en termes d'alimentation, de logement, d'environnement sanitaire, etc. Ainsi, l'équation classique de la génétique quantitative, décrivant la performance (P) d'un animal comme soumise aux

effets indépendants de son génotype (G) et de son environnement (E), soit $P = G + E$, a constitué le modèle de référence de la sélection animale.

Si cette approche simplifiée a bien conduit au progrès génétique espéré sur les objectifs de sélection préalablement définis pour accroître la productivité et les qualités des produits, elle a également conduit à des réponses corrélées défavorables sur certaines aptitudes fonctionnelles des animaux (fertilité, résistance aux maladies, longévité, comportement...), et, globalement, à une perte de robustesse des animaux et une diminution de la résilience des systèmes de production (Rauw *et al.*, 1998 ; Star *et al.*, 2008 ; Barbat *et al.*, 2010). La volonté actuelle s'oriente vers des approches plus holistiques, s'inspirant des principes de l'agroécologie (Phocas *et al.*, 2017), pour concevoir des systèmes productifs mais moins artificialisés, plus respectueux de l'environnement et plus autonomes. Il faut, d'une part, utiliser et préserver au mieux les ressources locales en adaptant les pratiques pour préserver la biodiversité et

assurer la fourniture de services écosystémiques. Il s'agit, d'autre part, de valoriser les interactions entre toutes les composantes des systèmes de production, par un recours accru aux régulations biologiques et écologiques, afin de permettre le bouclage des cycles biogéochimiques et ainsi limiter les intrants et les pollutions. L'évolution et la diversification des systèmes d'élevage (standard, bio, certifié, sous label...), ainsi que la mondialisation des échanges d'animaux et de produits, rendent aujourd'hui nécessaire la complexification du modèle additif de description des performances par la prise en compte des interactions génotype x environnement ($G \times E$) : $P = G + E + G \times E$.

L'objectif de cet article est de proposer les bases d'une réflexion sur les objectifs et les méthodes de sélection d'aujourd'hui (la génomique) et de demain (la modification ciblée des génomes) qui pourraient concourir à une amélioration génétique des espèces d'élevage plus efficiente et pertinente, contribuant au développement durable des systèmes de productions animales.

1. L'évolution des objectifs de sélection

Une motivation importante de la diversification des systèmes d'élevage est de répondre aux principales attentes des éleveurs et de la société envers l'élevage. Les demandes concernent notamment les conditions de vie des animaux (priorité forte des citoyens interrogés), la sécurité sanitaire et la qualité des produits, la compétitivité des élevages et la protection de l'environnement (Delanoue *et al.*, 2018).

L'éthique de la relation Homme-animal est un premier enjeu fort. Ainsi, les systèmes d'élevage doivent évoluer pour trouver des alternatives aux pratiques constituant des atteintes indiscutables au bien-être des animaux : castration des porcelets sans anesthésie, écornage, coupe des queues, élimination de poussins, etc. Plus globalement, la tendance est à la conception de dispositifs d'élevage offrant aux animaux des conditions de vie plus conformes à leur statut d'être sensible, mais aussi plus fluctuantes, moins standardisées, notamment dans les espèces de monogastriques (porc, volailles) : élevage en groupe, accès au plein air, etc.

Un autre enjeu fort pour les filières de productions animales, moteur de leur évolution actuelle, est de réussir à concilier performances « économique », « environnementale » et « sociale ». Comme nous le verrons, la réduction des rejets polluants est un objectif bien identifié, mais il faut également considérer que la valorisation des espaces non cultivables par des prairies permanentes rend de grands services à l'environnement (stockage de carbone, réserves de biodiversité – auxiliaires de cultures, pollinisateurs, épuration et régulation de l'eau...). À ces services écosystémiques, s'ajoute un rôle économique et social des activités d'élevage qui permettent de maintenir de l'activité, et donc des emplois, dans certains territoires. Sur le plan social, il s'agit aussi de définir les modalités d'élevage et de sélection qui assurent aux éleveurs, non seulement une rentabilité économique de leurs exploitations, mais également des conditions de tra-

vail améliorées (risques réduits pour leur santé et leur sécurité, maîtrise du temps de travail, reconnaissance de leur rôle essentiel pour assurer la sécurité alimentaire, la qualité des productions et de l'environnement).

Une évolution des programmes de sélection animale doit accompagner l'évolution des systèmes d'élevage répondant aux grands enjeux énoncés ci-dessus.

■ 1.1. Créer et diffuser des génotypes variés pour des systèmes d'élevage diversifiés

Le point de départ de tout programme de sélection consiste à définir l'ensemble des aptitudes biologiques héritables que l'on souhaite améliorer dans la (ou les) population(s) considérée(s). Il convient ensuite de résumer cet ensemble de caractères dans une fonction – dite « objectif de sélection » – qui attribue une valeur de synthèse aux candidats à la sélection pour permettre un choix raisonné des futurs reproducteurs parmi eux. L'objectif de sélection d'une population est donc une fonction des valeurs génétiques « vraies » (mais inconnues) des aptitudes à améliorer pour accroître la valeur ajoutée des animaux pour l'éleveur, la filière ou tout autre niveau d'organisation. Définir cette fonction procure un moyen rationnel de classer les animaux pour choisir ceux qui, à l'échelle de la population, offrent le meilleur compromis entre plusieurs aptitudes d'intérêt économique, environnemental ou social.

Pour développer de nouveaux systèmes de production conformes aux exigences du développement durable des filières d'élevage au XXI^e siècle, il est nécessaire de réorienter la sélection vers des aptitudes différentes et complémentaires de celles privilégiées jusqu'à présent en élevage conventionnel (**encadré 1**) (Phocas *et al.*, 2017). Il faut alors proposer de nouvelles combinaisons de caractères adaptées aux objectifs des éleveurs engagés dans un processus de modernisation (Ahlman *et al.*, 2014). Dans toutes les filières animales, il s'agit d'orienter la sélection vers plus de robustesse, une gestion

plus efficace de la santé et une efficacité alimentaire accrue des animaux en situation de ressources quantitativement et/ou qualitativement limitantes (Phocas *et al.*, 2014a).

1.2. Économiser les ressources naturelles et réduire l'impact environnemental de l'élevage

Face à l'accroissement de la population humaine mondiale et de sa demande en protéines animales, il s'agit de limiter la compétition pour l'usage des terres et de l'eau, et réduire l'empreinte écologique des élevages en optimisant la transformation des ressources alimentaires en produits, tout en valorisant des ressources alimentaires locales et peu concurrentielles de l'alimentation humaine. Dès lors que l'on peut mesurer de manière fiable les quantités ingérées, on sait depuis longtemps sélectionner sur l'indice de consommation (ratio de la quantité d'aliment consommée sur la quantité de viande, lait ou œufs produite) ou la consommation résiduelle (écart entre la consommation réelle et la consommation théorique prédite d'après les performances de production) pour améliorer l'efficacité de l'utilisation de l'aliment.

À l'exception notable des espèces aquacoles, la question n'est donc plus vraiment la mesure de l'ingéré elle-même, mais plutôt la composition de la ration utilisée pour évaluer l'efficacité alimentaire (Phocas *et al.*, 2014b). Il faut rechercher des animaux plus efficaces, ingérant et valorisant mieux les prairies et les fourrages qui en découlent pour les ruminants, acceptant de nouvelles ressources alimentaires (algues, insectes par exemple), des coproduits (de cultures végétales ou d'industries agroalimentaires) ou des aliments locaux contenant plus de fibres alimentaires, de moindres qualités énergétique et protéique, pour les monogastriques. L'objectif est désormais d'améliorer l'efficacité de la transformation en produits animaux de ces régimes moins riches alors que l'amélioration réalisée jusqu'à présent a concerné l'efficacité de la transformation de rations peu fibreuses, riches en énergie et protéines, et très digestibles. La question posée concerne alors

Encadré 1. Historique simplifié de l'intégration de nouveaux caractères dans les objectifs de sélection des volailles, porcs ou ruminants en filières de production de viande (V) ou de lait (L).

Des années 1960 à 1980, les programmes d'amélioration génétique des animaux d'élevage ont visé une productivité maximale en réalisant une sélection sur un faible nombre de caractères de production, dont certains indicateurs de la qualité des produits. Depuis les années 1990, les programmes d'amélioration génétique se sont progressivement réorientés pour aller vers la sélection d'animaux plus efficaces et plus robustes. Cette réorientation est cruciale pour garantir une adaptation à une plus grande diversité de systèmes de production et faire face aux évolutions défavorables des caractères de santé, survie et reproduction des animaux constatées dans certaines filières. La réorientation réalisée a accru fortement le nombre de caractères considérés dans les programmes de sélection, tant pour les filières de production de lait (L) que de viande (V). Il s'agit alors d'améliorer, pour tout système de production, une combinaison de caractères ayant trait aux fonctions biologiques de production, reproduction, survie et santé des animaux. Jusqu'à présent, la prise en compte de nouveaux caractères se fait de manière cumulative dans les programmes de sélection : les nouveaux caractères viennent en complément des caractères déjà sélectionnés, en faisant évoluer le poids accordé à chacun d'eux dans l'objectif de sélection global.



aux stress abiotiques (fréquence et intensité accrues des anomalies météorologiques : périodes de forte chaleur, précipitations exceptionnelles) et biotiques (évolution des populations d'agents pathogènes).

En cas de stress thermique prolongé, on observe une diminution des niveaux de production et de reproduction des animaux, liée principalement à une réduction de leur ingestion. Pour garantir la durabilité des systèmes de production animale, il est donc important de sélectionner des animaux résistants à la chaleur. Jusqu'à présent, le principal critère pris en compte dans les programmes de sélection est le maintien des performances de production en condition de stress thermique. D'autres caractères, comme par exemple les changements de température corporelle, de production de chaleur ou de rythme respiratoire sont étudiés comme critères potentiels de sélection de la thermo-tolérance (Renaudeau *et al.*, 2004).

L'émergence et/ou la sévérité de maladies à l'échelle d'un troupeau dépend des mesures de protection adoptées (règles de biosécurité, vaccination...), des conditions et pratiques d'élevage (logement, alimentation, type de conduite, utilisation de médicaments...), des caractéristiques des agents pathogènes incriminés, mais aussi de la résistance/tolérance intrinsèque des animaux à l'apparition de troubles infectieux et/ou parasitaires. Cependant, à l'exception peut-être de quelques maladies évoquées ci-dessous, nos connaissances en matière de déterminisme génétique des caractères de résistance/tolérance sont encore relativement limitées. Un effort de recherche important reste nécessaire dans ce domaine.

La sélection directement dirigée vers la résistance à une maladie spécifique est une approche classiquement utilisée pour tenter de réduire l'impact de certaines pathologies. Cette stratégie est intéressante pour les maladies à forte incidence et impact économique conséquent. Mise en œuvre initialement chez les bovins dès les années 80 dans les pays scandinaves (Heringstad

l'existence d'interactions génotype x aliment affectant les performances et induisant un reclassement éventuel des candidats à la sélection selon l'aliment considéré.

Par ailleurs, à efficacité alimentaire constante, on peut chercher à réduire la quantité des déjections et des émissions de gaz à effet de serre (en particulier la production de méthane entérique chez les ruminants). Connaître la composition des rejets animaux est également indispensable pour leur bonne valorisation comme fertilisant ou pour la production d'énergie. Ainsi, l'amé-

lioration de celle-ci en fonction de l'utilisation ultérieure des rejets, par exemple en améliorant l'équilibre du ratio azote/phosphore des effluents de monogastriques (Mignon-Grasteau *et al.*, 2010), est une piste de recherche de nouveaux caractères intéressants à sélectionner dans une perspective agroécologique.

■ 1.3. Adapter les animaux à des environnements moins contrôlés

Le changement climatique rend nécessaire l'adaptation des animaux

et al., 2000), puis largement déployée dans tous les pays, elle a montré son efficacité pour limiter les mammites dans les principales espèces de ruminants laitiers (Morris, 2007 ; Rupp et al., 2009). D'autres programmes de sélection, visant par exemple à améliorer la résistance des petits ruminants aux strongles gastro-intestinaux (Moreno-Romieux et al., 2015), à réduire l'incidence de la tremblante classique dans la majorité des races ovines européennes (Sidani et al., 2010), ou encore à améliorer la résistance des poissons à certaines maladies infectieuses comme la nécrose pancréatique chez le saumon (Moen et Ødegård, 2014), ont également eu des répercussions favorables pour les filières concernées.

Si la sélection sur la résistance directe à une maladie a montré son efficacité dans certaines situations, cette approche a toutefois des limites importantes :

i) améliorer la résistance à un agent pathogène (ou un ensemble d'agents pathogènes) n'implique pas nécessairement que l'on améliore la résistance générale de l'individu ;

ii) l'acquisition d'une résistance à une maladie particulière peut même, potentiellement, se traduire par une susceptibilité accrue à d'autres agents pathogènes, induisant un risque sanitaire important pour les populations concernées ;

iii) par ailleurs, il est rare qu'un seul agent pathogène prédomine, et celui à combattre en priorité dépend fortement des conditions de production (Davies et al., 2009) ;

iv) enfin, cibler un mécanisme de résistance unique chez l'hôte peut entraîner un contournement par le pathogène, rendant la sélection réalisée rapidement inefficace.

Une alternative consiste à sélectionner pour la résistance aux troubles infectieux non spécifiques (Gunia et al., 2015). Mais une approche encore plus globale consiste à améliorer l'immuno-compétence générale des animaux, en sélectionnant sur un ensemble de caractères héréditaires représentatifs des différentes facettes de la réponse

immunitaire, comme la production d'anticorps, la réponse cellulaire et l'activité phagocytaire (Rogel-Gaillard et al., 2011). Toutefois, l'efficacité d'une telle approche pour améliorer la santé générale des animaux d'élevage n'est pas clairement établie à l'heure actuelle, bien qu'une forte variabilité génétique des critères de réponse immune ait été observée dans diverses espèces (volailles : Lamont et al., 2003 ; porc : Flori et al., 2011 ; bovins : Thompson-Crispi et al., 2012).

2. Les apports de la génomique

Le modèle de référence en génétique appliquée à l'amélioration des animaux domestiques est le modèle d'hérédité polygénique proposé par Fisher (1918). Celui-ci suppose que les caractères sont influencés par un très grand nombre de gènes dont les effets individuels très faibles s'additionnent. Bien qu'il soit tout à fait opérationnel, il est fréquent que ce modèle soit assez éloigné de la réalité biologique car les effets des gènes ne sont pas tous identiquement faibles, et certains ont des effets individualisables sur certains caractères. Leur détection est un problème courant en génétique animale, qui a connu un regain d'intérêt au début des années 1980, suite à la mise en évidence de plusieurs gènes dits « majeurs » dans diverses espèces (Le Roy, 1992). Une nouvelle stratégie s'est alors développée : accroître et accélérer la création du progrès génétique par la prise en compte explicite d'informations sur le génome dans les programmes de sélection. Depuis lors, les connaissances sur la structure et le fonctionnement des génomes animaux ont énormément progressé, en lien avec les progrès très importants des techniques utilisées pour l'étude des acides nucléiques, ADN et ARN. Les méthodes de sélection ont elles aussi évolué en conséquence de façon spectaculaire.

■ 2.1. La sélection génomique

L'établissement des premières cartes génétiques des espèces d'élevage, au début des années 1990, a permis

un important développement des recherches sur l'hérédité mixte des caractères (gènes individualisables + fond polygénique). Il s'agissait de disposer de marqueurs génétiques, c'est-à-dire de balises bien réparties sur les chromosomes, permettant de tracer la transmission des segments chromosomiques, et donc indirectement des gènes affectant les caractères à sélectionner, entre générations. Lande et Thompson ont ainsi proposé, dès 1990, le principe de la Sélection Assistée par Marqueurs (SAM) reposant sur l'estimation de la valeur génétique des animaux en utilisant un « score moléculaire » en lieu et place de la « boîte noire » du modèle polygénique. Le séquençage des génomes des espèces d'animaux domestiques (Vignal, 2011) a rendu cette idée réalisable au cours des années 2000 grâce à la mise en évidence de centaines de milliers de marqueurs SNP (« *Single Nucleotide Polymorphisms* »). Meuwissen et al. (2001) ont alors proposé le concept de Sélection Génomique (SG) basé sur des techniques d'évaluation de la valeur génétique des animaux permettant l'intégration de ces nouvelles informations (Robert-Granié et al., 2011). Le principe de la SG est le même que celui de la SAM. Il s'agit d'exploiter le Déséquilibre de Liaison (DL), à savoir l'association préférentielle entre certains allèles (encore appelés variants ou polymorphismes) des marqueurs moléculaires répartis le long du génome et des gènes causaux affectant les caractères à sélectionner. En pratique, des équations de prédiction des valeurs génétiques peuvent être établies à partir de l'analyse statistique conjointe des performances (phénotypes) et des marqueurs (génotypes) observés chez les mêmes animaux d'une population de calibration (souvent appelée population de référence). Ces équations peuvent ensuite être appliquées à d'autres animaux sans performances connues afin de prédire la valeur génétique des candidats à la sélection dès leur naissance (en pratique dès que l'on peut extraire l'ADN).

Si le premier génome rendu public, pour une espèce animale d'élevage, a été celui de la poule en 2004, c'est chez le bovin, séquencé deux ans plus tard, que l'utilisation d'outils génomiques

a révolutionné les programmes de sélection. À partir de 2008, la disponibilité des puces bovines permettant de génotyper les individus pour 54 000 marqueurs SNP (puces 54k) a ainsi permis la mise en œuvre d'une sélection génomique à grande échelle dans les principales races bovines laitières en France (Guillaume *et al.*, 2011 ; Brochard *et al.*, 2013).

■ 2.2. Les gains génétiques attendus

Le progrès génétique annuel dans une population est défini comme le gain de valeur génétique observé en moyenne en 1 an chez des individus à la naissance et avant sélection. Son expression dépend de 4 paramètres : la variabilité génétique du caractère à améliorer, l'intensité de sélection appliquée, la précision des valeurs génétiques prédites et l'intervalle de génération. La sélection génomique peut permettre des gains de progrès génétique en jouant sur l'ensemble de ces paramètres.

Certains caractères, comme la résistance aux maladies ou les qualités sensorielles des produits, peuvent se révéler coûteux à mesurer à grande échelle. Le nombre de candidats à la sélection pour lesquels une information phénotypique est disponible peut alors être faible. L'intensité de sélection peut être augmentée par l'évaluation génomique, en élargissant la base de sélection, si le génotypage est plus facile à mettre en œuvre que le phénotypage. L'évaluation génomique peut également permettre d'estimer plus précisément et/ou plus précocement la valeur génétique d'un candidat. Ainsi, chaque fois que le phénotype informe peu sur la valeur génétique, d'importants gains de précision peuvent être obtenus par une évaluation génomique en comparaison avec une évaluation fondée sur le pedigree (performances des candidats et de leurs apparentés ; Lande et Thompson, 1990). C'est notamment le cas des caractères faiblement héréditaires (fertilité) ou nécessitant un contrôle de la descendance (production laitière) ou de collatéraux (ponte, qualité de la viande, résistance aux maladies). Enfin, la sélection génomique permet d'envisager

une réduction de l'intervalle de génération en obtenant une précision raisonnable des valeurs génétiques estimées avant même l'étape de phénotypage. Si l'intérêt est évident pour la sélection des bovins laitiers, il peut également être réel dans d'autres cas en permettant une sélection précoce des mâles sur des caractères exprimés par les femelles (reproduction) ou la prise en compte de nouveaux caractères peu héréditaires ou difficilement mesurables (caractères de santé ou de bien-être animal).

L'évaluation génomique pourrait donc se révéler très efficace pour améliorer les caractères fonctionnels que nous avons évoqués précédemment. En revanche, le gain attendu ne devrait pas être à la hauteur des coûts pour des caractères de croissance (poids vif) mesurés précocement et généralement assez héréditaires, donc efficacement sélectionnés sans le recours à la génomique. Enfin, dans les populations fermées d'effectif limité où le maintien d'une variabilité génétique suffisante demeure une question importante (races à petits effectifs, lignées sélectionnées des fermes privées), la sélection génomique permet, en caractérisant mieux l'aléa de méiose, de ne pas sur-représenter des pleins-frères/sœurs et de mieux échantillonner les candidats retenus dans différentes familles, ce qui contribue à ralentir l'augmentation de la consanguinité (Daetwyler *et al.*, 2007). Enfin, chez les espèces monogastriques, et parfois aussi chez les ruminants, des gains génétiques sont obtenus par l'utilisation de croisements entre populations. L'utilisation de la sélection génomique permet en théorie une meilleure prédiction des effets génétiques non additifs attendus en croisement, comme les effets d'hétérosis (Dekkers, 2007).

■ 2.3. Des programmes de sélection revisités

En quelques années, la sélection génomique a été mise en place chez les bovins laitiers, tant au niveau national que dans le cadre de l'évaluation internationale des reproducteurs. Les résultats obtenus ont pleinement validé les gains attendus et ont fourni certaines

règles à suivre pour faire une prédiction génomique précise (Robert-Granié *et al.*, 2011) et sauvegarder la diversité génétique (Colleau *et al.*, 2015). L'intérêt du partage des informations génomiques entre opérateurs concurrents, pour la création d'une grande population de référence, a également été démontré dans le cas de la race bovine Holstein (Lund *et al.*, 2010). Depuis, la sélection génomique a été envisagée dans d'autres races bovines ou espèces (Coudurier, 2011 ; Le Roy *et al.*, 2014 ; Carillier-Jacquin *et al.*, 2017). Toutefois, les situations sont parfois nettement moins favorables que chez les bovins laitiers. Le coût économique inhérent à l'établissement d'une population de calibration suffisamment grande pour permettre une évaluation génomique précise est un enjeu majeur. Il apparaît notamment de plus en plus clairement que les espoirs fondés sur l'exploitation de populations de calibration communes à plusieurs races sont déçus, l'influence de l'information apportée par les apparentés proches des candidats à évaluer étant beaucoup plus grande sur la précision de l'évaluation génomique que celle du DL historique, même avec une densité de marquage très élevée (Hozé *et al.*, 2014). La répartition de cette « mise de départ » entre les différents acteurs du programme de sélection se pose, en particulier pour les entreprises de sélection des filières monogastriques qui ne sauraient assumer seules ce coût. Pourtant, la valeur économique d'un reproducteur de race pure à l'étape de sélection d'un schéma pyramidal est élevée. En effet, elle est fonction de la valeur génétique du reproducteur, mais aussi du nombre de fois où celle-ci s'exprimera aux divers maillons de la filière ; par exemple, un coq de race pure sera l'arrière-grand-père d'environ 275 000 poules pondeuses qui produiront 85 millions d'œufs au cours de leur carrière. De nombreuses questions restent ainsi en suspens et la modélisation des programmes de sélection est une étape indispensable pour évaluer les gains attendus dans telle ou telle situation (Tribout *et al.*, 2013).

Dans un contexte d'évolution forte des objectifs de sélection vers plus de durabilité (voir le chapitre précédent),

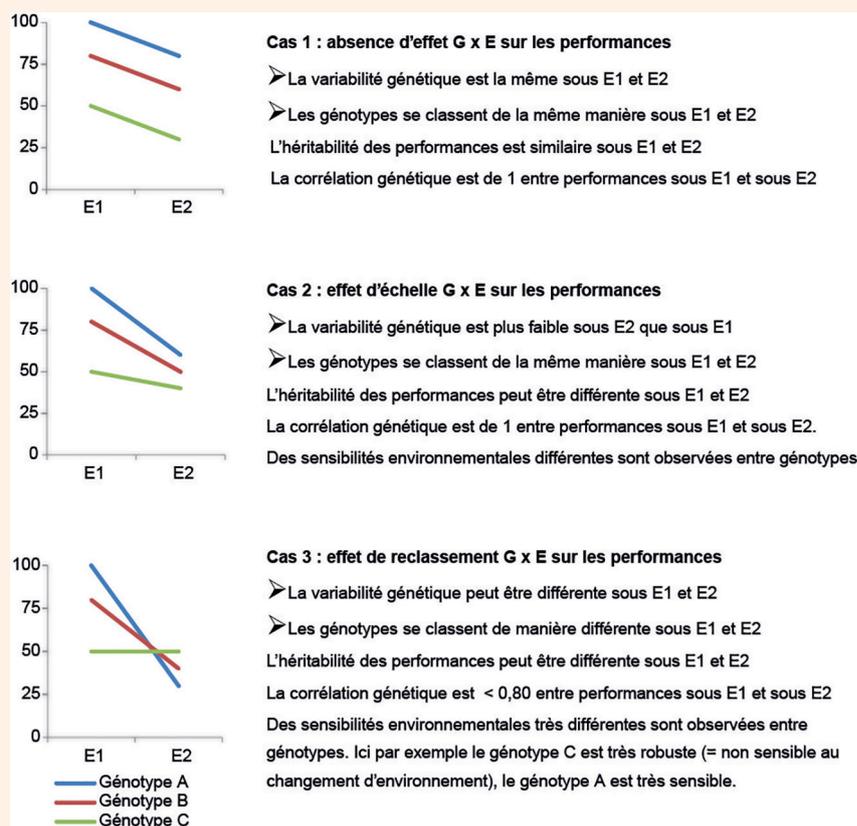
l'amélioration génétique de « nouveaux » caractères pourrait être facilitée par l'apport d'informations génomiques en raison du plus faible nombre d'individus à phénotyper pour obtenir une précision donnée des valeurs génétiques prédites par rapport à une évaluation polygénique (Boichard *et al.*, 2016). Soulignons toutefois que si la génomique permet de s'accommoder d'un nombre plus faible d'animaux phénotypés, la suppression pure et simple du contrôle de performance n'est pas envisageable.

Par ailleurs, la structure pyramidale des programmes de sélection en croisement implique souvent des différences d'environnements entre l'étage de sélection et l'étage de production. Ce problème classique des interactions génotype x milieu peut lui aussi être revisité à la lumière de l'évaluation génomique. En déconnectant le calcul de la valeur génomique des candidats à la sélection de l'obtention des phénotypes, l'évaluation génomique est une stratégie permettant de sélectionner dans un environnement en ciblant la production dans un autre. L'opportunité de modifier l'objectif d'un progrès génétique en race pure en un progrès génétique pour une expression en production (croisement et interaction génotype x milieu) est donc bien réelle.

■ 2.4. Les pistes d'évolution pour le futur

Les technologies de séquençage des acides nucléiques continuant à évoluer de jour en jour, la prise en compte des polymorphismes directement responsables des effets estimés sur les caractères (polymorphismes causaux), en lieu et place du génotypage pour des marqueurs permettant de suivre ceux-ci, est aujourd'hui envisageable. En théorie, l'avantage est un effet sur les caractères, et par voie de conséquence une prédiction des valeurs génomiques des candidats, plus stable dans le temps intra-population, voire transférable d'une population à une autre. Ainsi, de grands programmes collaboratifs sont en cours pour faire progresser la connaissance sur la structure (projets « 1 000 génomes », Daetwyler *et al.*, 2014

Encadré 2. Les différents effets possibles d'interaction génotype x environnement (GxE) (d'après Phocas *et al.*, 2017).



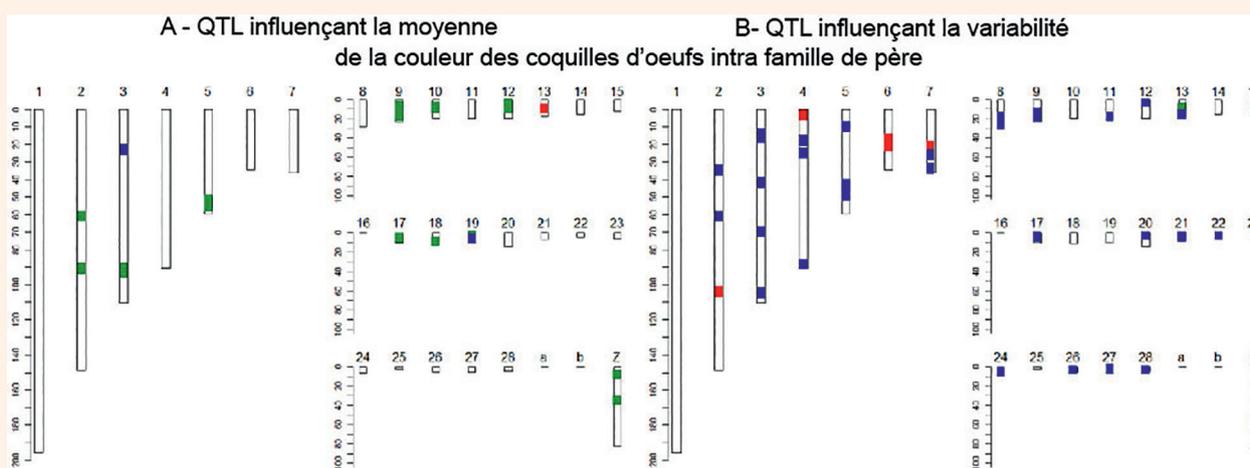
chez les bovins) et le fonctionnement (projets « ENCODE », voir Andersson *et al.*, 2015) des génomes des espèces d'élevage. Des approches dites de « génétique-génomique » (Le Mignon *et al.*, 2010) devraient ensuite permettre la réconciliation des informations structurelles et fonctionnelles à l'échelle des génomes pour caractériser les polymorphismes causaux recherchés.

En particulier, la compréhension du déterminisme génétique des interactions génotype x environnement (encadré 2) fait partie des espoirs fondés sur ces nouvelles connaissances. Trois hypothèses, non exclusives, coexistent pour expliquer la capacité des animaux à s'adapter aux variations environnementales (Bodin *et al.*, 2010). La première se rapproche de la notion de vigueur hybride, très utilisée en amélioration des plantes, en supposant qu'un animal s'adaptera d'autant mieux qu'il est « plus hétérozygote » à l'échelle de son génome (Gillespie et Turelli, 1989). L'utilisation du croisement entre populations portant des

allèles différents, c'est-à-dire sélectionnées sur des objectifs différents, permettrait alors d'augmenter les capacités d'adaptation des animaux. La seconde hypothèse suppose quant à elle que le déterminisme génétique des caractères varie d'un environnement à un autre (Falconer et Mackay, 1996). Cette hypothèse implique de sélectionner une population en fonction de l'environnement de production ciblé. Il n'est plus réellement question de capacité d'adaptation des animaux mais de population adaptée au système de production (Tixier-Boichard *et al.*, 2015). C'est l'hypothèse la plus cohérente avec la démarche agro-écologique évoquée précédemment. Il existe dans la littérature de nombreux exemples la corroborant, en particulier montrant une variation des effets de gènes « majeurs » en fonction de l'environnement : voir par exemple l'effet du gène « cou nu » chez la poule en fonction de la température (Monnet *et al.*, 1980) ou des interactions QTL x environnement (Romé *et al.*, 2015). Enfin, la troisième hypothèse suppose

Encadré 3. Les zones du génome de la poule (QTL) qui influencent la moyenne et la variabilité de la couleur de la coquille d'œuf sont différentes et dépendent de l'aliment reçu par les poules.

Un protocole expérimental a été mis en place afin de disposer de poules pondeuses, issues d'un même père, mais élevées dans des environnements différents (Romé *et al.*, 2015). Chaque père avait 40 filles nourries *ad libitum* avec un aliment dit « Basse Énergie » (BE) et 40 filles avec un aliment dit « Haute Énergie » (HE). Toutes ces poules étaient par ailleurs élevées dans les mêmes conditions. La figure de gauche (A) représente les zones du génome (QTL) qui ont un effet fort sur la moyenne de la couleur des coquilles des œufs pondus par les poules d'une famille. Chaque chromosome étudié est représenté par un bâton numéroté (1 à 28 pour les autosomes, a et b pour deux groupes de liaison, Z pour le chromosome sexuel), l'axe vertical donnant la position sur le chromosome, en Mégabases. Les QTL sont représentés par un spot coloré : en bleu, ceux détectés uniquement lorsque les poules reçoivent le régime BE ; en rouge, ceux détectés uniquement lorsque les poules reçoivent le régime HE ; en vert, ceux détectés quel que soit le régime reçu par les poules. La figure de droite (B) représente les QTL qui ont un effet fort sur la variabilité de la couleur des coquilles des œufs dans une famille, les codes couleur étant les mêmes que sur la figure de gauche. On peut observer que : les QTL affectant la moyenne et ceux affectant la variabilité de la couleur de la coquille ne sont pas les mêmes ; il y a plus de QTL influençant la variabilité que la moyenne de la couleur ; la plupart des QTL affectant la moyenne sont détectés quel que soit le régime reçu par les poules ; à l'inverse beaucoup de QTL affectant la variabilité s'expriment avec un seul régime, c'est-à-dire qu'ils sont en interaction avec le régime alimentaire ; une majorité d'entre eux s'expriment alors uniquement lorsque les poules reçoivent le régime BE, c'est-à-dire lorsqu'elles doivent s'adapter, en consommant plus, à un aliment non optimum par rapport à leurs besoins énergétiques.



l'existence de QTL « stabilisateurs » qui régulent l'expression des gènes influençant les caractères lorsque l'environnement varie (Scheiner et Lyman, 1989). Ces polymorphismes affectent la variabilité environnementale des caractères et non la variabilité génétique habituellement ciblée par la sélection (Hill et Mulder, 2010) et sont donc a priori différents des QTL influençant la moyenne des caractères (encadré 3 ; Romé *et al.*, 2018). Des expériences de sélection canalisante ont ainsi montré qu'il est possible de sélectionner pour « stabiliser » l'expression d'un caractère (Larzul *et al.*, 2006 ; Garreau *et al.*, 2008).

Les connaissances sur la structure et le fonctionnement des génomes devraient donc continuer à faire évoluer les méthodes de sélection dans les années à venir. Toutefois, la quantité de données devenant gigantesque, une stratégie opérationnelle pourra aussi consister à utiliser des techniques

d'intelligence artificielle pour faire de la fouille de données (« *data mining* ») afin de prédire la valeur génétique des candidats à la sélection sans modéliser celle-ci, c'est-à-dire sans chercher à comprendre le déterminisme génétique des caractères (Libbrecht et Noble, 2015). On assisterait alors à une rupture historique entre analyse du déterminisme génétique des caractères et gestion des populations en sélection.

3. Perspectives offertes par les techniques de modification ciblée des génomes (ou « New Breeding Techniques », NBT en anglais)

Comme illustré dans les paragraphes précédents, les programmes d'amélioration génétique ont très fortement

évolué au cours des dernières décennies, que ce soit en termes d'objectifs, de conception, d'organisation, de partenariat, de technologies mobilisées ou d'efficacité. À l'inverse, les principes fondamentaux qui sous-tendent ces programmes sont, jusqu'à ce jour, restés les mêmes : améliorer génétiquement des populations animales d'élevage nécessite dans un premier temps de mettre en évidence et de quantifier la variabilité d'origine génétique disponible pour les principaux caractères d'intérêt, si possible en comprenant l'origine (description du déterminisme génétique de ces caractères) ; dans un second temps, on cherche à valoriser cette variabilité génétique à travers la mise en place de programmes de sélection (variabilité génétique intra-population), d'introgession (introduction dans une population indemne, dite receveuse, d'un allèle d'intérêt présent dans une autre, dite donneuse) ou de croisement (variabilité génétique entre populations).

■ 3.1. Les limites des programmes d'amélioration génétique actuels

Comme mentionné en introduction, les programmes d'amélioration génétique ont permis des gains de productivité spectaculaires. Ils n'en ont pas moins certaines limites, clairement identifiées.

Une limite importante est la relative lenteur avec laquelle les méthodes usuelles produisent leurs effets et le temps long nécessaire à la réalisation des programmes. L'introgression de gène(s) d'intérêt, par exemple, nécessite plusieurs générations de croisement en retour avec la population receveuse (6 à 8 en général). Dans certaines espèces à intervalle de génération long, comme les bovins, la durée de tels programmes est très importante (> 20 ans), et souvent réhibitoire dans la perspective d'une application commerciale. L'introgression, même assistée par marqueurs, s'accompagne aussi de l'incorporation dans le génome des animaux de la population receveuse, au voisinage du gène d'intérêt, de séquences non désirées, héritées de la population donneuse (manque de précision ou de « finesse » de la technique), et d'une augmentation de la consanguinité dans ces régions (Hospital, 2005).

Comme évoqué précédemment, les objectifs de sélection incluent classiquement de nombreux caractères (parfois plusieurs dizaines). Des corrélations génétiques défavorables peuvent exister entre certains, limitant les progrès génétiques réalisables simultanément pour chacun d'eux. Ces corrélations génétiques défavorables peuvent être la conséquence de l'association forte (DL important) entre un allèle favorable pour un caractère en un locus, et un allèle défavorable pour un autre caractère en un autre locus proche. Sans intervention directe sur le génome des animaux, seule la recombinaison méiotique peut contribuer à rompre ce type d'association. Sur de courtes distances, la probabilité de recombinaison est cependant (très) faible, ce qui nécessite un nombre de générations important pour s'affranchir de cette contrainte.

L'existence de corrélations génétiques défavorables entre caractères peut aussi conduire à la dégradation indirecte de caractères fonctionnels importants négligés ou sous-considérés dans les programmes de sélection, et induire des difficultés majeures pour certaines populations (dégradation de la fertilité des vaches Holstein par exemple ;Berry, 2018).

Mais la principale limite des méthodes usuelles d'amélioration génétique est qu'elles restent tributaires de l'existence d'une variabilité génétique apparue naturellement au sein des populations au cours de leur évolution. Sans variabilité génétique préexistante, les marges de manœuvre pour faire évoluer génétiquement les populations sont inexistantes.

■ 3.2. Apports des NBT

L'idée de s'affranchir de ces limites en utilisant certaines biotechnologies du génome (transgénése par exemple) n'est pas récente, mais la lourdeur, la relative inefficacité et le coût important des techniques disponibles ont pendant longtemps limité les perspectives de déploiement à grande échelle de telles approches. Cependant, l'avènement de nouvelles techniques de modifications ciblées des génomes à partir du début des années 2010 (« *new breeding techniques* », ou NBT), plus précises, plus efficaces, plus faciles à mettre en œuvre et moins coûteuses, modifie assez largement les perspectives (Ducos *et al.*, 2017). Il s'agit de modifications ciblées des génomes fondées sur l'utilisation de nucléases programmables : ZFN, TALEN, CRISPR-Cas9 (Petersen, 2017). Selon certains auteurs, promoteurs zélés de ces nouvelles technologies, elles offriraient des opportunités considérables pour l'amélioration génétique des espèces végétales et animales d'intérêt agronomique. Selon eux, seule une utilisation rapide et résolue de ces techniques permettrait de relever efficacement les défis importants auxquels les filières de productions animales devront faire face au cours du XXI^e siècle : procréation et élevage d'animaux plus robustes, tolérants ou résistants aux maladies infectieuses notamment (Guénet, 2017), dans des systèmes ayant un recours

réduit aux intrants, respectueux du bien-être des animaux et de l'environnement, pour l'obtention de produits aux qualités optimisées (Tizard *et al.*, 2016 ; Ruan *et al.*, 2017).

Plusieurs façons d'utiliser ces NBT peuvent être envisagées dans une perspective d'amélioration génétique des populations animales répondant aux enjeux évoqués ci-dessus.

a. Sélection de précision ou cisgénése

Il s'agit d'introduire (introgression non méiotique), dans certaines populations qui en étaient dépourvues, des variants génomiques intéressants décrits dans d'autres. Exemples : introgression d'un allèle « sans corne » d'origine celtique dans le génome d'animaux Holstein (Tan *et al.*, 2013) ; introduction dans des races commerciales nationales ou internationales d'allèles de résistance aux maladies ou de thermotolérance initialement identifiés dans des races locales « exotiques » (Mérat, 1990) ; inversement, transfert d'allèles de productivité sélectionnés dans certaines races spécialisées vers des races locales peu productives mais, par ailleurs, très bien adaptées à leur environnement. Ces applications de cisgénése ne seront toutefois pertinentes que si les allèles introgressés ont les mêmes effets dans les fonds génétiques des populations receveuses et donneuses (une validation au cas par cas sera nécessaire).

b. Transgénése

Il s'agit de transférer des gènes d'une espèce vers une autre, en maîtrisant le nombre de copies et les sites d'insertion des transgènes, ce qui constitue un progrès important par rapport aux méthodes antérieures. On peut citer par exemple :

i) la procréation de vaches transgéniques ayant intégré dans leur génome, en un locus précis, et exprimant dans leur glande mammaire, des gènes humains codant des protéines aux propriétés antimicrobiennes, rendant ces animaux résistants (au moins temporairement) aux mammites (et permettant une utilisation réduite d'antibiotiques ; Liu *et al.*, 2014) ;

ii) le transfert dans des races de porc domestique d'allèles de résistance à la peste porcine africaine, allèles en ségrégation ou fixés dans certaines populations de suidés sauvages (encadré 4) ;

iii) la production de porcs transgéniques produisant une phytase bactérienne leur permettant de digérer les phytates végétaux, ne nécessitant pas de complémentation en phosphates minéraux biodisponibles et permettant de réduire la teneur en phosphore des effluents d'élevage de 75 % (porcs Enviropig®, Golovan *et al.*, 2001).

c. Édition de génome proprement dite

Il s'agit de créer de nouveaux variants génomiques non décrits jusqu'à présent dans l'espèce considérée, ni dans aucune autre espèce. Certains de ces variants peuvent correspondre à des mutations susceptibles de se produire naturellement. Exemples : inactivation par modification ciblée de la séquence de gène(s)

nécessaire(s) à l'interaction entre certains virus et les hôtes qu'ils infectent, rendant, au moins temporairement, les animaux résistants à certaines maladies (Whitworth *et al.*, 2016) ; inactivation par modification ciblée de la séquence de gène(s) codant des protéines ayant un effet allergisant dans le lait, la viande ou l'œuf (Oishi *et al.*, 2014).

Ces nouvelles techniques permettraient également d'éliminer de façon accélérée les mutations récessives indésirables qui sont en ségrégation dans certaines populations (celles responsables de mortalité embryonnaire précoce par exemple), et de casser certaines corrélations génétiques défavorables.

■ 3.3. Les gains d'efficacité espérés

De récents travaux de simulation ont permis d'analyser les apports potentiels de ces techniques, en quantifiant les

gains d'efficacité qu'il est possible d'envisager au niveau des programmes de sélection.

Bastiaansen *et al.* (2018) ont par exemple étudié le cas particulier d'une sélection conjointe d'un caractère à déterminisme monogénique simple (par exemple le cornage) et d'un caractère polygénique (avec des pondérations relatives variables pour les deux types de caractères). Ces travaux montrent que le temps nécessaire à la fixation d'un allèle intéressant (pour le caractère monogénique) est fortement réduit en utilisant les NBT (fixation jusqu'à 4 fois plus rapide, accompagnée d'une diminution importante du nombre d'animaux présentant le phénotype non souhaité). Parallèlement, la perte de progrès génétique pour le caractère polygénique (liée à la co-sélection de l'autre caractère) est fortement réduite (jusqu'à 7 fois), sans accroissement de consanguinité. Cet article montre également, et

Encadré 4. La transgénése : une solution pour, dans le futur, lutter contre l'épizootie de peste porcine africaine en Europe ?

La peste porcine africaine (« *African swine fever* »), ou PPA, est une maladie virale contagieuse. Elle est endémique dans les pays d'Afrique subsaharienne. Dans les espèces de suidés africains sauvages (phacochères, potamochères), les infections par le virus sont généralement asymptomatiques. À l'inverse, l'infection de porcs domestiques ou de sangliers induit des taux de mortalité très élevés, proches de 100 %. Il n'existe à ce jour aucun traitement, ni aucun vaccin efficace, permettant de se prémunir contre cette maladie (Arias *et al.*, 2018). Depuis la fin des années 2000, une épizootie très importante affecte le nord et l'est de l'Europe. De très nombreux cas (sangliers sauvages et porcs d'élevage) ont été recensés dans les pays baltes, dans la Fédération de Russie, en Pologne, en Ukraine, et, plus récemment, en République Tchèque, en Roumanie, en Hongrie, et enfin, en septembre 2018, en Belgique, à proximité de la frontière française (deux cas chez des sangliers ; pour un suivi en temps réel de l'épizootie, voir <https://www.platforme-esa.fr/pestes-porcines-veille-sanitaire-internationale>). La PPA est une maladie réglementée à déclaration obligatoire dans l'Union Européenne. La confirmation d'un cas positif au sein d'un élevage déclenche l'abattage de tous les animaux de l'élevage, et la mise en place de contraintes fortes sur les mouvements d'animaux. Par ailleurs, l'arrivée de la PPA dans un pays signifie l'arrêt immédiat des exportations depuis le pays en question. La mauvaise maîtrise de la situation épidémiologique et les mouvements de sangliers font craindre une arrivée prochaine de la maladie en Allemagne. Le passage de la maladie du sanglier au porc domestique serait alors catastrophique, l'Allemagne étant le premier pays producteur et exportateur de porcs en Europe. L'arrêt des exportations allemandes vers les pays tiers induirait un engorgement du marché et un effondrement des cours dans toute l'Union. La filière porcine européenne retient donc son souffle... Dans ce contexte assez inquiétant, plusieurs équipes de recherche ont envisagé la production d'animaux transgéniques (porcs domestiques et/ou sangliers) permettant de limiter la réplication du virus chez l'hôte infecté, et donc sa transmission entre individus. Une solution potentiellement utile, selon ces chercheurs, pour juguler une telle épizootie. Deux stratégies complémentaires ont à ce jour été testées. Lilloco *et al.* (2016) ont utilisé la technique ZFN pour modifier des zygotes et, suite au transfert des embryons modifiés dans des truies receveuses, procréer des porcelets de race Large White ($n = 3$) ayant intégré dans leur génome une voire deux copies d'un haplotype de phacochère (gène RELA), supposé expliquer, au moins en partie, la résilience de cette espèce africaine endémique vis-à-vis du virus de la PPA (Palgrave *et al.*, 2011). Ces travaux ont permis de démontrer « l'échangeabilité » d'allèles entre populations. Par contre, la réalisation d'un challenge infectieux pour valider la résilience des porcs transgéniques produits n'a pas été évoquée dans la publication. Plus récemment, Hübner *et al.* (2018) ont envisagé d'utiliser la technique CRISPR-Cas9 pour produire des porcs (ou sangliers) transgéniques ayant intégré dans leur génome de quoi produire l'enzyme Cas9 et un ARN guide ciblant spécifiquement une région de l'ADN du virus indispensable à sa réplication (gène p30). L'idée n'a à ce stade été testée avec succès que sur un modèle cellulaire (la réplication du virus est bien bloquée dans les clones cellulaires ayant intégré un plasmide d'expression permettant de produire la nucléase Cas9 et son ARN guide). Cependant, la production d'animaux par clonage somatique (à partir de fibroblastes en culture modifiés) et l'évaluation de leur résistance au virus par un challenge infectieux sont des objectifs clairement affichés par les chercheurs. Ces travaux sont évidemment très préliminaires, et le chemin qui débouchera, éventuellement, sur des applications pratiques et à grande échelle est encore très long. Par ailleurs, l'évaluation de l'ensemble des conséquences épidémiologiques de ce genre d'approche reste à faire.

logiquement, que l'intérêt des NBT (le gain attendu dans les programmes de sélection) est fortement dépendant de leur efficacité, donc du niveau de maîtrise que nous en avons.

Jenko *et al.* (2015) ont pour leur part évalué l'intérêt des NBT pour la sélection de caractères polygéniques, contrôlés par de nombreux QTN (variations nucléotidiques responsables, individuellement, d'une faible part de la variabilité génétique des caractères quantitatifs). L'approche qu'ils proposent, dénommée PAGE (« *Promotion of Alleles by Genome Editing* »), consiste à créer de novo à chaque génération chez une partie des reproducteurs – taureaux dans la publication – de nouveaux variants dont l'effet (favorable) est connu, et à sélectionner les animaux sur la base d'une évaluation génomique. Le gain d'efficacité lié à l'utilisation de PAGE en complément de la Sélection Génomique (SG) a été évalué en considérant différents scénarios : nombre variable de modifications génétiques créées par père et par génération, proportion variable de pères génétiquement modifiés. Les résultats de ces simulations montrent que le progrès génétique à l'issue de 20 générations de sélection est systématiquement supérieur en associant PAGE à la sélection génomique (de 1,08 à 4,12 fois supérieur à la sélection génomique seule). Les résultats les plus favorables en matière de progrès génétique sont obtenus en modifiant relativement peu de mâles à chaque génération mais pour un nombre important de QTN, ce qui se traduit toutefois par une augmentation non négligeable de la vitesse d'accroissement de la consanguinité.

Dans une série de simulations ultérieures, les mêmes auteurs (Gonen *et al.*, 2017) ont été un cran plus loin en envisageant la possibilité de créer, puis de diffuser, des mutations particulières (déjà décrites ou non) à l'aide de méthodes dites de « forçage génétique » (ou « *gene drive* »). Avec ce type de méthode, la modification (ou la transmission) d'une seule copie de la mutation chez un embryon permet de convertir l'autre copie (allèle « sauvage ») au cours du développement, rendant le descendant homozygote

pour la mutation souhaitée. Ce type de système (transmission héréditaire qualifiée de « supermendélienne ») permet d'augmenter beaucoup plus rapidement la fréquence des allèles favorables au sein des populations. Sans surprise donc, les résultats de ces simulations montrent qu'il serait possible avec ce type de système d'accroître à nouveau de façon substantielle les gains de progrès génétique en comparaison avec ceux obtenus dans un schéma de sélection PAGE + SG.

■ 3.4. Une mise en œuvre qui interroge

Ces différents résultats illustrent le potentiel indiscutablement important des NBT pour l'amélioration génétique des populations animales d'élevage. Cependant, entre ces potentialités théoriques et les réalisations concrètes possibles à court et moyen termes, la marge est encore grande. Pour atteindre les résultats présentés dans ces travaux de simulation (et sous réserve de la pertinence de leur réalisation), de nombreux obstacles restent à surmonter.

Certains sont de nature technique et/ou scientifique. La précision des modifications induites est l'une des questions cruciales à considérer avant d'envisager une utilisation à grande échelle de ces techniques chez les animaux. Différents travaux récents ont montré que les systèmes CRISPR-Cas9 « standards » étaient susceptibles d'induire un nombre conséquent de modifications hors-cible (« *off target* » ; Schaefer *et al.*, 2017). Ces résultats ont cependant été vigoureusement contestés par d'autres groupes de chercheurs (Wang *et al.*, 2018). Par ailleurs, différentes stratégies permettant de limiter ce phénomène ont déjà été envisagées, et certaines testées avec succès (Komor *et al.*, 2017). Compte tenu des efforts de recherche considérables qui sont actuellement déployés, on peut raisonnablement penser que notre niveau de maîtrise de ces techniques sera rapidement bien supérieur à ce qu'il est aujourd'hui.

Une autre limite à l'utilisation des NBT pour l'amélioration génétique des populations animales d'élevage tient à notre connaissance encore limitée

des mutations causales expliquant la variabilité génétique des caractères sélectionnés. L'application concrète de la stratégie PAGE + SG évoquée plus haut, par exemple, nécessite de connaître au moins quelques dizaines de régions candidates à modifications, ce qui est encore loin d'être le cas. Les connaissances actuelles suggèrent que la majeure partie des caractères d'intérêt sont gouvernés par plusieurs centaines à milliers de gènes ayant pour la plupart des effets faibles à très faibles (ce qui est conforme à l'hypothèse qui sous-tend le modèle d'hérédité polygénique maintes fois évoqué dans cet article). Très peu de gènes expliquent plus de 1 % de la variance génétique des caractères quantitatifs d'intérêt (production, reproduction, santé...), ce qui conduit à penser que l'intérêt des NBT pourrait rester limité à quelques cas particuliers. Cependant, dans ce domaine aussi, nos connaissances sont susceptibles d'évoluer, du fait notamment de l'accumulation à un rythme élevé de données issues du séquençage complet de génomes (et de résultats d'analyses d'association).

D'autres obstacles sont de nature réglementaire. La production à des fins commerciales (agricoles) d'organismes génétiquement modifiés était jusqu'à présent interdite dans certains pays (en France par exemple), et soumise à des évaluations contraignantes (longues et coûteuses) dans d'autres. Certains scientifiques (par exemple Caroll *et al.*, 2016), industriels et mécènes (voir par exemple le point de vue de Bill Gates sur la question : <https://www.foreignaffairs.com/articles/2018-04-10/gene-editing-good>) se sont toutefois mobilisés de façon importante ces dernières années pour obtenir une évolution de la réglementation. Leur objectif est de passer d'un système dans lequel on évalue les innovations sur la base des techniques qui ont servi à les produire (système actuel), à un système où ce sont les produits eux-mêmes qui sont (éventuellement) évalués, au cas par cas, pour leurs intérêts et risques, indépendamment des techniques dont ils sont issus. Cette mobilisation semble avoir déjà porté ses fruits, dans la mesure où certains produits issus des NBT sont désormais affranchis de toute évaluation aux USA

(nouvelles variétés de plantes pour lesquelles des gènes particuliers ont été inactivés par mutation ciblée ; Walz, 2018). Les avis rendus récemment par certaines instances en France (Office Parlementaire d'Évaluation des Choix Scientifiques et Technologiques, Haut Conseil des Biotechnologies) permettaient de penser que des évolutions similaires pourraient avoir lieu dans notre pays et ailleurs dans le monde. Cependant, un récent arrêt de la Cour de Justice Européenne, rendu public le 25 juillet 2018, stipule clairement que « *les organismes produits à partir de techniques de mutagenèse [postérieures à 2001 ; les NBT sont donc concernées] sont des OGM et doivent donc, en principe, faire l'objet des obligations [procédures d'autorisation] définies par la directive sur les OGM* » (directive 2001/18/CE). Cet arrêt ne concerne que les applications des nouvelles techniques aux végétaux. Les règles qui s'appliqueront dans l'UE aux organismes animaux devraient être de même nature, voire plus contraignantes encore (comme c'est actuellement le cas aux USA).

Une dernière série de questionnements et d'éventuels d'obstacles (et non des moindres), est de nature éthique (réflexion sur les atteintes au bien-être et/ou à l'intégrité des animaux induites par ces techniques ; voir par exemple Eriksson *et al.*, 2017), sociologique (qu'en sera-t-il de l'acceptation de ces innovations par les citoyens, quand, parallèlement, la voix des mouvements animalistes est de plus en plus relayée par les médias et autres réseaux sociaux ?) et politique (ces innovations sont-elles réellement utiles pour les systèmes d'élevage et plus largement le(s) modèle(s) de société que l'on souhaite promouvoir ?). Toutes ces questions sont particulièrement complexes, et ne peuvent être abordées ici en quelques lignes. Toutes méritent des débats contradictoires approfondis et largement ouverts.

Conclusion

Dans les pays les plus riches, la réduction de la consommation de protéines d'origine animale est à la fois un objectif de plus en plus largement partagé, du fait des répercussions favorables atten-

dues en matière de santé publique ou d'environnement, ou en raison de la médiatisation croissante des associations prônant l'arrêt de la consommation de produits animaux, et une tendance déjà amorcée (voir en France : https://www.lemonde.fr/planete/article/2018/09/06/la-consommation-de-viande-en-france-recule-depuis-dix-ans_5350897_3244.html). À l'échelle mondiale, toutefois, l'élevage demeure un acteur majeur pour le développement de systèmes agricoles et alimentaires efficaces et durables, ainsi que pour réduire localement la pauvreté (Faye et Duteurtre, 2009).

Pour accompagner la transition vers des systèmes agroécologiques ou développer les principes de l'économie circulaire en valorisant au mieux les biomasses disponibles, les effluents et les produits animaux, les stratégies d'amélioration génétique mises en œuvre doivent préserver une diversité génétique suffisante intra et entre populations, et encourager l'utilisation de races dont les performances sont bien adaptées à une production locale et durable. Ainsi, il ne s'agit pas de rechercher un animal « type » pour les systèmes agroécologiques, mais des animaux aux profils variés, adaptés à la diversité des milieux et des conduites d'élevage. Les programmes de sélection doivent donc évoluer dans toutes les filières afin qu'un nombre plus important de génotypes diversifiés soient disponibles pour répondre à une gamme de besoins accrue. Orienter la sélection vers plus de robustesse, de santé et d'efficacité alimentaire des animaux en situation de ressources limitantes (en quantité et en qualité) semble toutefois nécessaire. Les questions soulevées concernent toutes les filières d'élevage, y compris aquacoles, mais toutes n'ont pas pu faire l'objet d'un même développement dans cet article.

En matière de méthodes, les résultats de simulations théoriques montrent qu'une utilisation raisonnée des NBT, couplée à la sélection génomique, pourrait induire une amélioration substantielle de l'efficacité des programmes de sélection. Le progrès génétique créé serait sensiblement supérieur à celui produit dans les programmes de sélection génomique actuels, lui-même

déjà très supérieur à ce qui était envisageable avant leur déploiement il y a seulement 10 ans ! Nous parlions, à la fin des années 2000, de « révolution génomique ». Devons-nous, 10 ans après, nous engager résolument dans une « nouvelle révolution NBT » ? Et si oui, dans quels buts ? Qu'est-ce qui motive réellement cette recherche permanente de « rapidité », « d'efficacité », de « compétitivité » ? Est-ce, dans un monde de plus en plus globalisé, ouvert, dans lequel la compétition est toujours plus forte, une dynamique inéluctable à laquelle on ne pourrait se soustraire ? Qu'y gagne-t-on réellement, et qui y gagne vraiment ? Prend-on réellement en compte l'ensemble des conséquences induites ? Ce mouvement permanent, de plus en plus rapide, ne nous conduit-il pas à perdre de vue des dimensions importantes pour le développement de nos sociétés ?

Ces questions doivent être posées au regard du droit à l'alimentation de tout un chacun. D'après le comité des droits économiques, sociaux et culturels de l'ONU (Observation générale n° 12 sur le droit à une nourriture suffisante), c'est le droit d'« *avoir physiquement et économiquement accès à tout moment à une nourriture suffisante, adéquate et culturellement acceptable, qui soit produite et consommée de façon durable, afin de préserver l'accès des générations futures à la nourriture* ». Cette nourriture doit donc, non seulement être produite de manière écologiquement et socialement durable, mais, par ailleurs, son achat (en quantité suffisante pour un régime adéquat) ne doit pas être trop coûteux ou se faire au détriment d'autres besoins et droits. En matière de sélection, animale comme végétale, les interrogations deviennent alors : qui seront les détenteurs de cette génétique améliorée ? Quelles seront les conditions d'accès aux nouveaux génotypes pour les éleveurs ? Quel sera l'intérêt pour les éleveurs et les citoyens/consommateurs à utiliser une génétique « high-tech » ? La coexistence entre génétique « high-tech » et « traditionnelle » sera-t-elle possible ? Si oui à quelles conditions ?

Le comité d'éthique INRA-CIRAD-IFREMER a été récemment saisi par la direction des organismes pour rendre

un avis concernant les conséquences de l'utilisation des NBT en agriculture. Un premier avis a été rendu début 2018, et ne concerne que les végétaux (un complément d'avis sera rendu ultérieurement pour les animaux). La toute première recommandation formulée dans cet avis est la suivante : « Être vigilant quant aux formes d'agriculture,

d'économie et de société que prépare l'édition des génomes végétaux, et plus spécifiquement l'utilisation du système CRISPR-Cas9 ». Une autre recommandation est de « Penser la définition des priorités de recherche en fonction des problèmes à résoudre plutôt qu'en vertu des potentiels de la technologie ». Ces recommandations doivent naturelle-

ment s'appliquer aussi au domaine de l'élevage, et de la recherche afférente.

Ne nous affranchissons pas d'une réflexion large et approfondie sur ces questions avant d'envisager de nouvelles transformations importantes des méthodes et objectifs de sélection, et plus globalement de nos systèmes d'élevage.

Références

- Ahlman T., Ljung M., Rydhmer L., Röcklinsberg H., Strandberg E., Wallenbeck A., 2014. Differences in preferences for breeding traits between organic and conventional dairy producers in Sweden. *Livest. Sci.*, 162, 5-14.
- Andersson L., Archibald A.L., Bottema C.D., Brauning R., Burgess S.C., Burt D.W., Casas E., Cheng H.H., Clarke L., Couldrey C., Dalrymple B.P., Elsik C.G., Foissac S., Giuffra E., Groenen M.A., Hayes B.J., Huang L.S.S., Khatib H., Kijas J.W., Kim H., Lunney J.K., McCarthy F.M., McEwan J.C., Moore S., Nanduri B., Notredame C., Palti Y., Plastow G.S., Reedy J.M., Rohrer G.A., Sarropoulou E., Schmidt C.J., Silverstein J., Tellam R.L., Tixier-Boichard M., Tossier-Klopp G., Tuggle C.K., Vilkkki J., White S.N., Zhao S., Zhou H., 2015. Coordinated international action to accelerate genome-to-phenome with FAANG, the Functional Annotation of Animal Genomes project. *Genome Biol.*, 16, 57.
- Arias M., Jurado C., Gallardo C., Fernandez-Pinero J., Sanchez-Vizcaino J.M., 2018. Gaps in African swine fever: Analysis and priorities. *Transbound. Emerg. Dis.*, 65, 235-247.
- Barbat A., Le Mezec P., Ducrocq V., Mattalia S., Fritz S., Boichard D., Ponsart C., Humblot P., 2010. Female Fertility in French Dairy Breeds: Current Situation and Strategies for Improvement. *J. Reprod. Dev.*, 56, S15-S21.
- Bastiaansen J.W.M., Bovenhuis H., Groenen M.A.M., Megens H.J., Mulder H.A., 2018. The impact of genome editing on the introduction of monogenic traits in livestock. *Genet. Select. Evol.*, 50, 18.
- Berry D.P., 2018. Symposium review: breeding a better cow – Will she be adaptable? *J. Dairy Sci.*, 101, 3665-3685.
- Bodin L., Bolet G., Garcia M., Garreau H., Larzul C., David I., 2010. Robustesse et canalisation : vision de généticiens. In : Robustesse, rusticité, flexibilité, plasticité, résilience, ... les nouveaux critères de qualité des animaux et des systèmes d'élevage. Sauvart D., Perez J.M. (Eds). Dossier, *INRA Prod. Anim.*, 23, 11-22.
- Boichard D., Ducrocq V., Croiseau P., Fritz S., 2016. Genomic selection in domestic animals: Principles, applications and perspectives. *Comptes Rendus Biologies*, 339, 274-277.
- Bougler J., 1992. La loi sur l'élevage et l'organisation générale de la sélection en France. In : Numéro spécial, Éléments de génétique quantitative et application aux populations animales. Bibé B., Bonaiti B., Elsen J.M., Guérin G., Mallard J., Minvielle F., de Mondini L., Mulsant P., de Rochambeau H., Farce M.H. (Eds). *INRA Prod. Anim.*, 5, 219-221.
- Brochard M., Boichard D., Ducrocq V., Fritz S., 2013. La sélection pour des vaches et une production laitière plus durables : acquis de la génétique et opportunités offertes par la sélection génomique. In : Numéro spécial, la vache et le lait. Faverdin P., Leroux C., Baumont R. (Eds). *INRA Prod. Anim.*, 26, 145-155.
- Carillier-Jacquin C., Larroque H., Robert-Granié C., 2017. Vers une sélection génomique chez les caprins laitiers. *INRA Prod. Anim.*, 30, 19-30.
- Carroll D., van Eenennaam A.L., Taylor J.F., Seger J., Voytas D.F., 2016. Regulate genome-edited products, not genome editing itself. *Nature Biotechnol.*, 34, 477-479.
- Colleau J.J., Fritz S., Guillaume F., Baur A., Dupassieux D., Boscher M.Y., Journaux L., Eggen A., Boichard D., 2015. Simulation des potentialités de la sélection génomique chez les bovins laitiers. *INRA Prod. Anim.*, 28, 251-258.
- Coudurier B., 2011. Contraintes et opportunités d'organisation de la sélection dans les filières porcine et avicole. In : Numéro spécial, Amélioration génétique. Mulsant P., Bodin L., Coudurier B., Deretz S., Le Roy P., Quillet E., Perez J.M. (Eds). *INRA Prod. Anim.*, 24, 307-322.
- Daetwyler H.D., Villanueva B., Bijma P., Wooliams J.A., 2007. Inbreeding in genomewide selection. *J. Anim. Breed. Genet.*, 124, 369-376.
- Daetwyler H.D., Capitan A., Pausch H., Stothard P., van Binsbergen R., Brøndum R.F., Liao X., Djari A., Rodriguez S.C., Grohs C., Esquerré D., Bouchez O., Rossignol M.N., Klopp C., Rocha D., Fritz S., Eggen A., Bowman P.J., Coote D., Chamberlain A.J., Anderson C., vanTassell C.P., Hulsege I., Goddard M.E., Guldbbrandtsen B., Lund M.S., Veerkamp R.F., Boichard D.A., Fries R., Hayes B.J., 2014. Whole-genome sequencing of 234 bulls facilitates mapping of monogenic and complex traits in cattle. *Nature Genet.*, 46, 858-865.
- Davies G., Genini S., Bishop S.C., Giuffra E., 2009. An assessment of opportunities to dissect host genetic variation in resistance to infectious diseases in livestock. *Animal*, 3, 415-436.
- Dekkers J.C.M., 2007. Marker-assisted selection for commercial crossbred performance. *J. Anim. Sci.*, 85, 2104-2114.
- Delanoue E., Dokes A.C., Chouteau A., Roguet C., Philibert A., 2018. Social acceptability of French livestock production: debated issues and controversies on livestock production, points of view of multiple stakeholders. *INRA Prod. Anim.*, 31, 51-67.
- Ducos A., Bed'Hom B., Acloque H., Pain B., 2017. Modifications ciblées des génomes : apports et impacts pour les espèces d'élevage. *INRA Prod. Anim.*, 30, 3-18.
- Eriksson S., Jonas E., Rydhmer L., Röcklinsberg H., 2017. Invited review: Breeding and ethical perspectives on genetically modified and genome edited cattle. *J. Dairy Sci.*, 101, 1-17.
- Falconer D.S., Mackay T.F.C., 1996. Introduction to quantitative genetics. Longmans Green, Harlow, Essex, UK, 4th Edition, 464p.
- Faye B., Duteurtre G., 2009. L'élevage, richesse des pauvres. Éditions Quae, Paris, France, 288p.
- Fisher R.A., 1918. The Correlation between relatives on the supposition of mendelian inheritance. *Philos. Trans. R. Soc. Edinburgh*, 52, 399-433.
- Flori L., Gao Y., Laloë D., Lemonnier G., Leplat J.J., Teillaud A., Cossalter A.M., Laffitte J., Pinton P., de Vaureix C., Bouffaud M., Mercat M.J., Lefevre F., Oswald I.P., Bidanel J.P., Rogel-Gaillard C., 2011. Immunity Traits in Pigs: Substantial Genetic Variation and Limited Covariation. *PLOS One*, 6, e22717.
- Garreau H., Bolet G., Larzul C., Robert-Granié C., Saleil G., SanCristobal M., Bodin L., 2008. Results of four generations of a canalising selection for rabbit birth weight. *Livest. Sci.*, 119, 55-62.
- Gillespie J.H., Turelli M., 1989. Genotype environment interaction and the maintenance of polygenic variation. *Genetics*, 121, 129-138.
- Golovan S.P., Meidinger R.G., Ajakaiye A., Cottrill M., Wiederkehr M.Z., Barney D.J., Plante C., Pollard J.W., Fan M.Z., Hayes M.A., Laursen J., Hjorth J.P., Hacker R.R., Phillips J.P., Forsberg C.W., 2001. Pigs expressing salivary phytase produce low-phosphorus manure. *Nature Biotechnol.*, 19, 741-745.
- Gonen S., Jenko J., Gorjanc G., Mileham A.J., Whitelaw B.A., Hickey J.M., 2017. Potential of gene drives with genome editing to increase genetic gain in livestock breeding programs. *Genet. Select. Evol.*, 49, 3.

- Guénet J.L., 2017. Transgénése et maîtrise des maladies infectieuses chez les animaux domestiques. *Bull. Acad. Vét. France*, 170, 56-65.
- Guillaume F., Boichard D., Ducrocq V., Fritz S., 2011. Utilisation de la sélection génomique chez les bovins laitiers. In : Numéro spécial, Amélioration génétique. Mulsant P., Bodin L., Coudurier B., Deretz S., Le Roy P., Quillet E., Perez J.M. (Éds). *INRA Prod. Anim.*, 24, 363-368.
- Gunia M., David I., Hurtaud J., Maupin M., Gilbert H., Garreau H., 2015. Resistance to infectious diseases is a heritable trait in rabbits. *J. Anim. Sci.*, 93, 5631-5638.
- Heringstad B., Klemetsdal G., Ruane J., 2000. Selection for mastitis resistance in dairy cattle: a review with focus on the situation in the Nordic countries. *Livest. Prod. Sci.*, 64, 95-106.
- Hill W.G., 2016. Is continued genetic improvement of livestock sustainable? *Genetics*, 202, 877-881.
- Hill W.G., Mulder H.A., 2010. Genetic analysis of environmental variation. *Genetics Res.*, 92, 381-395.
- Hospital F., 2005. Selection in backcross programmes. *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci.*, 360, 1503-1511.
- Hozé C., Fritz S., Phocas F., Boichard D., Ducrocq V., Croiseau P., 2014. Efficiency of multi-breed genomic selection for dairy cattle breeds with different sizes of reference population. *J. Dairy Sci.*, 97, 3918-3929.
- Hübner A., Petersen B., Keil G.M., Niemann H., Mettenleiter T.C., Fuchs W., 2018. Efficient inhibition of African swine fever virus replication by CRISPR/Cas9 targeting of the viral p30 gene (CP204L). *Sci. Rep.*, 8, 1449.
- Jenko J., Gorjanc G., Cleveland M.A., Varshney R.K., Whitelaw C.B.A., Woolliams J.A., Hickey J.M., 2015. Potential of promotion of alleles by genome editing to improve quantitative traits in livestock breeding programs. *Genet. Select. Evol.*, 47, 55.
- Komor A.C., Badran A.H., Liu D.R., 2017. CRISPR-based technologies for the manipulation of eukaryotic genomes. *Cell*, 168, 20-36.
- Lamont S.J., Pinard-van der Laan M.H., Cahaner A., Van Der Poel J.J., Parmentier H.K., 2003. Selection for disease resistance: direct selection on the immune response. In: *Poultry genetics, breeding and biotechnology*. Muir W.M., Aggrey S.E. (Eds). CABI Publishers, 399-418.
- Lande R., Thompson R., 1990. Efficiency of marker-assisted selection in the improvement of quantitative traits. *Genetics*, 124, 743-776.
- Larzul C., Le Roy P., Tribout T., Gogue J., SanCristobal M., 2006. Canalizing selection on ultimate PH in pigs: consequences on meat quality. In: *Proc. 8th WCGALP, Belo Horizonte, Brasil*, comm., 13.09.
- Le Mignon G., Blum Y., Demeure O., Diot C., Le Bihan-Duval E., Le Roy P., Lagarrigue S., 2010. Apports de la génomique fonctionnelle à la cartographie fine de QTL. *INRA Prod. Anim.*, 23, 343-358.
- Le Roy P., 1992. Les méthodes de mise en évidence des gènes majeurs. In : Numéro spécial, Éléments de génétique quantitative et application aux populations animales. Bibé B., Bonaiti B., Elsen J.M., Guérin G., Mallard J., Minvielle F., de Mondini L., Mulsant P., de Rochambeau H., Farce M.H. (Éds). *INRA Prod. Anim.*, 5, 93-99.
- Le Roy P., Chapuis H., Guémené D., 2014. Sélection génomique : quelles perspectives pour les filières avicoles ? *INRA Prod. Anim.*, 27, 331-336.
- Libbrecht M.W., Noble W.S., 2015. Machine learning applications in genetics and genomics. *Nat. Rev. Genet.*, 16, 321-332.
- Lillico S.G., Proudfoot C., King T.J., Tan W., Zhang L., Mardjuki R., Paschon D.E., Rebar E.J., Urnov F.D., Mileham A.J., McLaren D.G., Whitelaw C.B.A., 2016. Mammalian interspecies substitution of immune modulatory alleles by genome editing. *Sci. Rep.*, 6, 21645.
- Liu X., Wang Y., Tian Y., Yu Y., Gao M., Hu G., Su F., Pan S., Luo Y., Guo Z., Quan F., Zhang Y., 2014. Generation of mastitis resistance in cows by targeting human lysozyme gene to beta-casein locus using zinc-finger nucleases. *Proc. R. Soc. B-Biol. Sci.*, 281, 20133368.
- Lund M.S., De Roos A.P.W., De Vries A.G., Druet T., Ducrocq V., Fritz S., Guillaume F., Gulbrandsen B., Liu Z., Reents R., Schrooten C., Seefried M., Su G., 2010. Improving genomic prediction by EuroGenomics collaboration. In: *Proc. 9th WCGALP, Leipzig, Germany*. Comm. 880.
- Mérat P., 1990. Gènes majeurs chez la poule (*Gallus Gallus*) : autres gènes que ceux affectant la taille. *INRA Prod. Anim.*, 3, 355-368.
- Meuwissen T.H.E., Hayes B.J., Goddard M.E., 2001. Prediction of Total Genetic Value Using Genome-Wide Dense Marker Maps. *Genetics*, 157, 1819-1829.
- Mignon-Grasteau S., Bourblanc M., Carré B., Dourmad J.Y., Gilbert H., Juin H., Noblet J., Phocas F., 2010. La réduction des rejets avicoles et porcins par la sélection. *INRA Prod. Anim.*, 23, 415-426.
- Moen T., Ødegård J., 2014. Genomics in Selective Breeding of Atlantic Salmon. In: *10th WCGALP, Vancouver, BC, Canada*, comm. 267.
- Monnet L.E., Bordas A., Mérat P., 1980. Gène « cou nu », poids corporel et paramètres anatomiques et physiologiques des poulettes et poules adultes selon la température. *Ann. Genet. Sel. Anim.*, 12, 15-31.
- Moreno-Romieux C., Salle G., Jacquet P., Blanchard A., Chylinski C., Cabaret J., François D., Saccareu M., Astruc J.M., Bambou J.C., Mandonnet N., 2015. La résistance génétique au parasitisme chez les petits ruminants : un enjeu de durabilité pour les productions à l'herbe. *Renc. Rech. Rum.*, 22, 11-18.
- Morris C.A., 2007. A review of genetic resistance to disease in *Bos taurus* cattle. *Vet. J.*, 174, 481-491.
- Oishi I., Yoshii K., Miyahara D., Kagami H., Tagami T., 2014. Targeted mutagenesis in chicken using CRISPR/Cas9 system. *Sci. Rep.*, 6, 23980.
- Palgrave C.J., Gilmour L., Lowden C.S., Lillico S.G., Mellencamp M.A., Whitelaw C.B.A., 2011. Species-Specific Variation in RELA Underlies Differences in NF-kappa B Activity: a Potential Role in African Swine Fever Pathogenesis. *J. Virol.*, 85, 6008-6014.
- Petersen B., 2017. Basics of genome editing technology and its application in livestock species. *Reprod. Dom. Anim.*, 52, 4-13.
- Phocas F., Bobe J., Bodin L., Charley B., Dourmad J.Y., Friggens N.C., Hocquette J.F., Le Bail P.Y., Le Bihan-Duval E., Mormède P., Quérel P., Schelcher F., 2014a. Des animaux plus robustes : un enjeu majeur pour le développement durable des productions animales nécessitant l'essor du phénotypage fin et à haut débit. In : *Phénotypage des animaux d'élevage*. Phocas F. (Éds). Dossier, *INRA Prod. Anim.*, 27, 181-194.
- Phocas F., Agabriel J., Dupont-Nivet M., Geurden I., Médale F., Mignon-Grasteau S., Gilbert H., Dourmad J.Y., 2014b. Le phénotypage de l'efficacité alimentaire et de ses composantes, une nécessité pour accroître l'efficacité des productions animales. In : *Phénotypage des animaux d'élevage*. Phocas F. (Éd). Dossier, *INRA Prod. Anim.*, 27, 235-248.
- Phocas F., Belloc C., Bidanel J., Delaby L., Dourmad J.Y., Dumont B., Ezanno P., Fortun-Lamothe L., Foucras G., Gonzales-Garcia E., Hazard D., Larzul C., Lubac S., Mignon-Grasteau S., Moreno C.R., Tixier-Boichard M., Brochard M., 2017. Quels programmes d'amélioration génétique des animaux pour des systèmes d'élevage agroécologiques ? *INRA Prod. Anim.*, 30, 31-46.
- Rauw W.M., Kanis E., Noordhuizen-Stassen E.N., Grommers F.J., 1998. Undesirable side effects of selection for high production efficiency in farm animals: a review. *Livest. Prod. Sci.*, 56, 15-33.
- Renaudeau D., Mandonnet N., Tixier-Boichard M., Noblet J., Bidanel J.P., 2004. Atténuer les effets de la chaleur sur les performances des porcs : la voie génétique. *INRA Prod. Anim.*, 17, 93-108.
- Robert-Granié C., Legarra A., Ducrocq V., 2011. Principes de base de la sélection génomique. In : Numéro spécial, Amélioration génétique. Mulsant P., Bodin L., Coudurier B., Deretz S., Le Roy P., Quillet E., Perez J.M. (Éds). *INRA Prod. Anim.*, 24, 331-340.
- Rogel-Gaillard C., Flori L., Gao Y., Oswald I., Lefevre F., Bouffaud M., Mercat M.J., Bidanel J.P., 2011. Décryptage du contrôle génétique des réponses immunitaires innées et adaptatives chez le porc Large White : une étude combinant des approches génétiques et fonctionnelles. *Journ. Rech. Porc.*, 43, 27-31.
- Romé H., Varenne A., Hérault F., Chapuis H., Alleno C., Dehais P., Vignal A., Burlot T., Le Roy P., 2015. GWAS analyses reveal QTL in egg layers that differ in response to diet differences. *Genet. Sel. Evol.*, 47, 83.
- Romé H., Varenne A., Hérault F., Burlot T., Le Roy P., 2018. Genome Wide Association Study reveals diet or age dependent Quantitative Trait Loci that influence the uniformity of egg quality traits in layers. *Submitted in J. Anim. Breed. Genetics*.

- Ruan J., Xu J., Chen-Tsai R.Y., Li K., 2017. Genome editing in livestock: Are we ready for a revolution in animal breeding industry? *Transgenic Res.*, 26, 715-726.
- Rupp R., Bergonier D., Dion S., Hygoneng M.C., Aurel M.R., Robert-Granié C., Foucras G., 2009. Response to somatic cell count-based selection for mastitis resistance in a divergent selection experiment in sheep. *J. Dairy Sci.*, 92, 1203-1219.
- Schaefer K.A., Wu W.H., Colgan D.F., Tsang S.H., Bassuk A.G., Mahajan V.B., 2017. Unexpected mutations after CRISPR-Cas9 editing in vivo. *Nature Methods*, 14, 547-548.
- Scheiner S.M., Lyman R.F., 1989. The Genetics of phenotypic plasticity. 1. Heritability. *J. Evol. Biol.*, 2, 95-107.
- Selmi A., Joly P.B., Rémondet M., 2014. La construction d'un « animal nouveau » : la sélection génétique entre production de savoirs, marchés et action collective. *Natures Sci. Soc.*, 22, 33-41.
- Sidani C., Astruc J.M., Baelden M., Barillet F., Bibé B., Bonnot A., Boscher M.Y., Bouchel D., Bouffartigue B., Bouix J., Brochard M., Dion F., François D., Jouhet E., Jullien E., Leymarie C., Moreno C.R., Orlanges M., Palhière I., Perret G., Raoul J., Raynal A., Tiphine L., Tribon P., 2010. The French Ovine Scrapie Plan: Results and Prospects. In: 9th WCGALP, Leipzig, Germany.
- Star L., Ellen E.D., Uitdehaag K., Brom F.W.A., 2008. A plea to implement robustness into a breeding goal: Poultry as an example. *J. Agric. Environ. Ethics*, 21, 109-125.
- Tan W., Carlson D.F., Lancto C.A., Garbe J.R., Webster D.A., Hackett P.B., Fahrenkrug S.C., 2013. Efficient nonmeiotic allele introgression in livestock using custom endonucleases. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, 110, 16526-16531.
- Thompson-Crispi K.A., Sewalem A., Miglior F., Mallard B.A., 2012. Genetic parameters of adaptive immune response traits in Canadian Holsteins. *J. Dairy Sci.*, 95, 401-409.
- Tixier-Boichard M., Verrier E., Rognon X., Zerjal T., 2015. Farm animal genetic and genomic resources from an agroecological perspective. *Frontiers in Genetics*, 6, article 153.
- Tizard M., Hallerman E., Fahrenkrug S., Newell-McGloughlin M., Gibson J., Loos F. de, Wagner S., Laible G., Han J.Y., D'Occhio M., Kelly L., Lowenthal J., Gobius K., Silva P., Cooper C., Doran T., 2016. Strategies to enable the adoption of animal biotechnology to sustainably improve global food safety and security. *Transgenic Res.*, 25, 575-595.
- Tribout T., Larzul C., Phocas F., 2013. Economic aspects of implementing genomic evaluations in a pig sire line breeding scheme. *Genet. Select. Evol.*, 45, 40-56.
- Vignal A., 2011. État actuel du séquençage et de la connaissance du génome des espèces animales. In : Numéro spécial, Amélioration génétique. Mulsant P., Bodin L., Coudurier B., Deretz S., Le Roy P., Quillet E., Perez J.M. (Éds). *INRA Prod. Anim.*, 24, 387-404.
- Walz E., 2018. With a free pass, CRISPR-edited plants reach market in record time. *Nature Biotechnol.*, 36, 6-7.
- Wang X., Liu J., Niu Y., Li Y., Zhou S., Li C., Ma B., Kou Q., Petersen B., Sonstegard T., Huang X., Jiang Y., Chen Y., 2018. Low incidence of SNVs and indels in trio genomes of Cas9-mediated multiplex edited sheep. *BMC Genomics*, 19, 397.
- Whitworth K.M., Rowland R.R., Ewen C.L., Triple B.R., Kerrigan M.A., Cino-Ozuna A.G., Samuel M.S., Lightner J.E., McLaren D.G., Mileham A.J., Wells K., Prather R.S., 2016. Gene edited pigs are protected from porcine reproductive and respiratory syndrome virus. *Nature Biotechnol.*, 34, 20-22.

Résumé

Les objectifs et méthodes d'amélioration génétique doivent évoluer pour répondre aux enjeux du développement durable des filières d'élevage. Dans toutes les espèces, il s'agit désormais d'améliorer la robustesse des animaux en promouvant leurs capacités d'adaptation, en intégrant dans les objectifs des programmes de sélection de nombreux caractères d'efficacité, en particulier de santé et d'adaptation à des ressources alimentaires moins standardisées et de qualité fluctuante, à des environnements changeants et variés, et au changement climatique. Cela amène à considérer les interactions génotype x environnement dans la prédiction des valeurs génétiques et à évaluer les performances des animaux dans des systèmes à moindres intrants, notamment alimentaires et médicamenteux. Depuis la fin des années 2000, la méthode mise en œuvre progressivement dans toutes les filières est la sélection génomique qui, en déconnectant le calcul des valeurs génétiques des candidats à la sélection de l'obtention de phénotypes, facilite la sélection de nouveaux caractères et la prise en compte des interactions génotype x environnement. Dans un futur relativement proche, il sera techniquement possible de mettre en œuvre des stratégies de modification et sélection ciblées des génomes qui pourraient substantiellement accroître les gains de progrès génétique en comparaison avec ceux obtenus dans les programmes actuels de sélection génomique. Toutefois, l'utilisation de ces nouvelles techniques de sélection animale pose de nombreuses questions, tant sur le plan scientifique, qu'opérationnel, éthique ou politique.

Abstract

What performance for tomorrow's animals? Breeding goals and selection methods

Meeting the issues related to sustainable development of livestock farming requires innovations in genetics. In every sector, this is all about improving the robustness of animals by enhancing their abilities to adapt by including numerous efficiency traits in the breeding goals of selection programs particularly regarding health and adaptability to less standardized feed resources and of fluctuating nutritional value, changing and varied environments, and climate change. This leads to consider genotype-by-environment interactions within genetic evaluation procedures and to assess the performances of animals in low input systems, especially regarding feed and drug use. Since the end of the 2000s, the method that has been progressively used in all livestock breeding sectors is genomic selection, which, by disconnecting the computation of genetic values of selection candidates from phenotype recordings, makes it easier to select new traits and to take into account genotype-by-environment interactions. In the relatively near future, it will be technically possible to use strategies of targeted modification and selection of genomes that could substantially increase genetic gains, in comparison with those obtained with current genomic selection programs. However, the use of these new breeding techniques raises numerous issues on scientific, operational, ethical, and political levels.

LE ROY P., DUCOS A., PHOCAS F., 2019. Quelles performances pour les animaux de demain ? Objectifs et méthodes de sélection. In : Numéro spécial. De grands défis et des solutions pour l'élevage. Baumont R. (Éd). *INRA Prod. Anim.*, 32, 233-246.

<https://doi.org/10.20870/productions-animales.2019.32.2.2466>