

J.-J. COLLEAU

INRA Station de Génétique quantitative et appliquée
78352 Jouy-en-Josas Cedex

La gestion des populations

Intérêt possible des biotechnologies de l'embryon pour la sélection des bovins laitiers

Résumé. Les effets possibles d'une utilisation de la transplantation embryonnaire dans les schémas de sélection des bovins laitiers sont décrits. La perspective est étendue au cas de l'utilisation d'embryons sexés ou sexés et clonés bien que les techniques correspondantes soient encore en cours de développement. Ces effets sont décrits en termes de génétique des populations où plusieurs paramètres très différents contribuent à l'efficacité globale des programmes de sélection. Leur résultat net est que la transplantation embryonnaire permet d'augmenter les progrès génétiques annuels dans une proportion non négligeable (de l'ordre de 20 %), essentiellement parce qu'elle permet d'accélérer la reproduction dans une espèce handicapée à cet égard. Les perspectives offertes par le sexage et clonage apparaissent nettement plus positives que pour le sexage seul, puisque les progrès génétiques augmenteraient encore et parce que l'accès à des embryons femelles très bien connus d'après la performance de leurs clones deviendrait possible à l'éleveur.

L'évolution des connaissances et des techniques en biologie de la reproduction amène le généticien et le sélectionneur à s'interroger sur l'opportunité de leur utilisation dans les programmes de sélection. Pour apporter des réponses adéquates, il convient d'appliquer à ces (plus ou moins) nouveaux outils les raisonnements de la génétique quantitative (et aussi ceux de l'optimisation génético-économique qui ne sera pas traitée pour les cas qui nous intéressent, par manque de place).

Pour simplifier et faire apparaître les raisonnements, on se limitera à trois techniques (transfert d'embryon, sexage de l'embryon, clonage de l'embryon), à un seul type de sélection et à une seule espèce (la sélection laitière chez les bovins)

1 / Etat actuel des techniques

1.1 / Transfert embryonnaire (TE)

L'ordre de grandeur du nombre d'embryons transférables à la suite d'une collecte (renouvelable tous les 2 mois) sur une "donneuse" superovulée est de 4-5. Le taux de survie moyen de ces embryons est de l'ordre de 50-60 %. En conséquence, le résultat d'une seule collecte en terme de nombre de descendants pour la femelle équivaut à celui de 3 ans de reproduction naturelle, ce qui est a priori intéressant.

Cependant, les réponses à la superovulation sont fort variables et environ 20 % des collectes ne donnent lieu à aucun embryon utilisable, ce qui est dommageable à toute action très ciblée de sélection. Encore plus fâcheux est le coût financier élevé de la

technique, le prix de revient technique étant de l'ordre de 1000 FF par embryon transférable, ce qui veut dire que le TE est un moyen de reproduction environ 10 fois plus cher que l'insémination artificielle classique. De ce fait, les applications réalistes à la sélection sont surtout envisageables dans un cadre collectif (la modélisation génético-économique le prouve). C'est celui qui est supposé dans le texte qui suit.

1.2 / Sexage de l'embryon

On peut considérer qu'actuellement la fiabilité de la détermination du sexe d'un embryon après prélèvement de quelques cellules (biopsie) est excellente. Le principe de la méthode repose sur l'amplification par PCR d'une séquence d'ADN spécifique du chromosome Y bovin. Cependant, il existe encore des incertitudes sur la proportion maximale d'embryons sur lesquels on peut se permettre de pratiquer une biopsie sans compromettre gravement leur survie (d'après les spécialistes, elle est estimée actuellement à environ 60 %, ce qui est assez peu) et sur le taux de réussite d'embryons biopsés congelés, qui semble faible, alors que la congélation facilite considérablement toutes les opérations de sélection à grande échelle. Par ailleurs, les coûts techniques sont encore augmentés : de l'ordre de 50 %.

1.3 / Clonage de l'embryon

La recherche est extrêmement active dans ce domaine et a permis d'aboutir à certains succès partiels (jusqu'à 11 veaux nés issus d'un même embryon). Le principe consiste à transférer des noyaux cellulaires issus d'un blastocyste d'une tren-

taine de cellules dans des ovocytes préalablement maturés puis énucléés. Le taux moyen de développement de tels embryons reconstitués est encore extrêmement bas (3-5 %). Des connaissances de biologie fondamentale font encore défaut à l'amélioration de la technique.

2 / Possibilités nouvelles pour la sélection

2.1 / Transfert embryonnaire

Il permet d'améliorer 1 ou 2 (suivant le schéma de sélection envisagé) des 3 paramètres fondamentaux contrôlant l'efficacité technique de la sélection, jugée au travers du progrès génétique annuel, c'est-à-dire l'intervalle de génération, la pression de sélection et la précision de la sélection.

a / Intervalle de génération

Le TE permet une accélération notable des opérations de choix des mères des taureaux d'insémination, car leur âge peut passer de 6 ans (situation classique sans transfert) à 2 ans. Dans ce cas, les collectes sont effectuées avant le premier vêlage et les descendants sont triés d'après les performances ultérieures des donneuses.

b / Pression de sélection

Cette pression peut se renforcer car la prolificité des mères augmentant, l'effectif nécessaire au renouvellement de la population peut diminuer.

c / Précision de la sélection

Le TE renforce les liens de parenté moyens entre candidats à la sélection et permet d'augmenter la précision des index de sélection.

Ainsi, il devient possible de mieux évaluer les mères d'après leur descendance (qui est très réduite en reproduction naturelle), ce qui est bénéfique pour l'évaluation individuelle de chacun des descendant(e)s de cette mère (voir l'article sur les méthodes d'indexation).

2.2 / Sexage

Le grand intérêt du sexage d'embryons est essentiellement d'économiser les receveuses d'embryons, en effectif pas toujours très important car elles doivent répondre à un certain nombre de conditions (âge, état physiologique et sanitaire). A contrario, à nombre de receveuses constant, l'utilisation du sexage peut permettre d'augmenter les progrès génétiques. Le sexage permet de mieux planifier les transferts en fonction du renouvellement si les donneuses sont déjà connues sur leurs performances : on transfère alors le nombre exact d'embryons mâles et femelles nécessaires au remplacement.

2.3 / Clonage

Dans le cas des bovins laitiers, on peut considérer que le clonage des embryons mâles est d'un intérêt mineur.

Le clonage des embryons femelles permettrait :

- d'une part d'augmenter la prolificité des génotypes femelles correspondants, chaque clone corres-

pondant à plusieurs femelles en reproduction. Cette prolificité est encore augmentée si les embryons de la génération suivante sont eux-mêmes clonés.

- d'autre part d'augmenter la précision de l'évaluation de ces génotypes femelles, en faisant exprimer simultanément plusieurs performances correspondantes.

De ce fait, le statut des femelles se rapprocherait de celui des mâles d'insémination artificielle à potentiel reproductif élevé et à valeur génétique relativement bien connue grâce à leur index sur descendance (testage). On conçoit que cette tendance puisse être bénéfique au progrès génétique car les femelles, ne l'oublions pas, contribuent dans la même proportion que les mâles à la constitution du pool génétique d'une population.

2.4 / Reclonage

Cette variante de clonage consiste à cloner de nouveau des embryons (stockés congelés par exemple) dont des copies ont déjà été transférées sur des receveuses. De cette manière, on peut envisager de disséminer chez les éleveurs laitiers les tout meilleurs clones femelles évalués sur index (testés).

3 / Typologie des schémas de sélection avec TE simple

Il existe un très grand nombre de formules déjà envisagées ou envisageables pour mettre en oeuvre concrètement le TE dans la sélection des bovins laitiers.

Schématiquement, on peut dire que les principaux facteurs de variation sont l'âge des donneuses (2 ans, 4 ans) et l'âge des taureaux utilisés (2 ans, 4 ans, 6 ans) soit 6 grandes possibilités. A ces âges extrêmement différents sont associés des types variés d'informations disponibles qui correspondent à une très grande variabilité de la précision des index de sélection utilisés (tableau 1).

Tableau 1. Age des reproducteurs et informations utilisées dans différents schémas de sélection avec transfert embryonnaire.

Sexe	Age	Informations	Précision de la sélection (R ²)
Femelle	6 ans (classique)	Ascendance + 3 lactations	0,60
	4 ans	1 lactation + pleines sœurs + 1/2 sœurs paternelles + 1/2 sœurs maternelles	0,40
	2 ans	Ascendance	0,20
Mâle	6 ans (classique)	Descendance (80 filles)	0,80
	4 ans	Pleines sœurs + 1/2 sœurs paternelles + 1/2 sœurs maternelles	0,30
	2 ans	Ascendance	0,20

Des variations supplémentaires peuvent concerner le degré d'ouverture de la population des reproducteurs (fermé si une donneuse est toujours fille d'une donneuse précédente, ouvert dans le cas contraire) ou la localisation des opérations de sélection (troupeaux spécialisés, troupeaux ordinaires où sont dispersés les reproducteurs).

4 / Prédiction de l'efficacité des schémas de sélection avec TE

Pour faire un choix rationnel entre toutes ces possibilités (aucune d'entre elles ne cumulant tous les avantages), il est souhaitable de pouvoir disposer de prédictions fiables sur la valeur du progrès génétique annuel que ces schémas permettent de créer, même après une longue période. Or, il est manifeste que la prédiction correcte de l'efficacité des schémas de sélection, et en particulier des schémas extrêmement intensifs qu'on vient de citer, est une tâche difficile et que des erreurs grossières (des surestimations systématiques) sont effectuées si l'on ne tient pas compte d'un certain nombre de phénomènes relatifs à la génétique des populations.

4.1 / Réduction de la variabilité génétique par sélection (effet Bulmer)

Même dans le cas où il existe un très grand nombre de gènes régissant le caractère soumis à sélection, le progrès génétique ne peut continuer indéfiniment au même rythme, la variabilité génétique (chiffree par la variance génétique additive) s'amenuisant de plus en plus. La première cause de diminution n'est jamais évoquée bien qu'elle soit la plus importante. En effet, très rapidement (3 à 5 générations) la variance génétique diminue de 20 à 30 % à cause d'un déséquilibre statistique de liaison entre les effets de gènes situés à des loci différents (effet dit Bulmer). Ce déséquilibre se met en place en raison de la sélection pratiquée. Pour comprendre ce fait, il suffit d'imaginer un caractère régi par 2 gènes ayant chacun 2 allèles (1 allèle favorable (+), 1 allèle défavorable (-)). Suite à la sélection, les (- -) sont éliminés et dans les individus restant [(+ +), (+ -), (- +)] on voit bien que les effets de gènes à différents loci ne sont pas indépendants mais en corrélation génétique négative : de mauvais gènes à certains loci sont entraînés par des bons gènes à d'autres loci, ce qui freine l'obtention d'un progrès génétique maximum (recherche des (+ +)).

Par rapport aux schémas de sélection classiques, les schémas de sélection utilisant le TE n'induisent pas en général d'effets Bulmer aggravés par rapport à la situation classique, parce qu'ils ne permettent pas d'aboutir simultanément à des pressions de sélection et des précisions de la sélection élevées, facteurs favorables à la réduction de la variabilité génétique.

4.2 / Réduction de la variabilité génétique par consanguinité

Pas très spectaculaire à court et à moyen terme, cette cause de réduction est potentiellement importante sur le long terme, car elle conduit à un excès d'homozygotes et même à la fixation d'allèles défavorables (ce qui est d'autant plus probable que ceux-ci auront été "portés" par l'effet Bulmer).

En ce qui concerne la consanguinité, la situation des schémas avec TE est moins favorable que celle des schémas classiques. En effet, les coefficients de consanguinité ont toutes les chances d'être plus élevés dans les schémas avec TE, en raison du plus grand nombre de générations par unité de temps et d'un taux d'accroissement plus important de consanguinité par génération (diminution du nombre de reproductrices utiles, éventuellement utilisation très importante de la sélection sur ascendance).

4.3 / Réduction de la pression effective de sélection

Sélectionner par exemple les 10 meilleurs parmi 100 candidats apparentés, par exemple demi-frères (ou soeurs), n'a pas le même effet immédiat (on parle de différentielle de sélection) que la même opération parmi 100 candidats non apparentés : la pression effective de sélection est alors inférieure à la pression de sélection nominale.

Cela veut dire que l'accroissement des liens de parenté consécutif à l'utilisation du TE conduit à une diminution des pressions effectives de sélection.

4.4 / Problèmes d'algorithmique

De manière à juger correctement entre différentes modalités possibles de schémas de sélection, il est souhaitable de disposer d'outils de prédiction intégrant les phénomènes mentionnés. Cependant, en raison de difficultés théoriques importantes, on dispose de prédiction ne tenant compte que d'une partie des phénomènes (en général 4-1 et approximations grossières de 4-2, 4-3). En conséquence, on note un développement très important de la simulation aléatoire, qui consiste d'une part à générer performances, index de sélection et choix des reproducteurs, d'autre part à répéter ce processus (réplications) et à faire la moyenne des résultats obtenus, qui fournit la réponse à la question posée. Cette méthode est évidemment très lourde (ou même pas praticable dans certains cas) et ne permet pas d'étudier simultanément l'effet de beaucoup de combinaisons de paramètres à optimiser.

La connaissance a priori des caractéristiques à long terme des schémas avec TE est donc relativement incomplète. Un certain empirisme règne encore au niveau mondial, notamment en ce qui concerne les mesures à prendre en vue de limiter les taux de consanguinité.

5 / Ordre de grandeur de l'efficacité génétique globale du TE

Tous les types de programmes utilisant le TE permettent d'augmenter (de 5 à 30 %), les rythmes de progrès génétiques par rapport à une situation de référence sans TE. Au tableau 2, figurent les progrès génétiques obtenus en combinant toutes les modalités décrites au tableau 1, en raisonnant dans des conditions identiques en ce qui concerne le nombre total d'embryons transférés et le nombre d'embryons par donneuse.

Comme on l'a vu précédemment, l'utilisation du TE a des effets élémentaires tantôt favorables, tantôt défavorables sur les facteurs de variation du progrès

Tableau 2. Comparaisons des progrès génétiques annuels permis par différents schémas de transfert embryonnaire (en écart à un très bon schéma classique et pour un même nombre total d'embryons transférés).

Age des femelles Age des mâles	6 ans (classique)	4 ans (donneuse adulte)	2 ans (jeune donneuse)
6 ans (classique)	0 (Référence)	+5%	+20%*
4 ans	pas étudié	+10%*	+20%
2 ans	pas étudié	+20%	30%

* Versions actuellement expérimentées dans le monde.

génétique : intervalle de génération, pression de sélection, précision de la sélection et importance de la variabilité génétique effectivement disponible.

Il apparaît finalement (mais il est impossible de donner ici les détails de l'argumentation) que la très notable réduction de l'intervalle de génération est le facteur essentiel qui domine tous les autres et qui explique la supériorité nette des schémas de sélection avec TE.

6 / Impact possible du sexage et du clonage

Il faut rappeler que ces techniques ne sont pas encore vraiment opérationnelles pour pouvoir être utilisées concrètement en sélection. Les résultats du tableau 3 montre ce que l'on pourrait obtenir si les techniques étaient disponibles.

On voit qu'en raisonnant toujours pour un même nombre total d'embryons transférés, le sexage d'embryons collectés sur des vaches connues sur performances permet d'obtenir globalement un programme de sélection aussi efficace que les programmes avec intervalles de génération plus réduits. Ce genre de schéma pourrait intéresser davantage les sélectionneurs que les schémas où les donneuses sont superovulées avant le 1^{er} vêlage, car la variabilité de la réponse à la sélection y est a priori plus faible.

En utilisant la même contrainte d'un nombre total identique d'embryons transférés, le clonage des embryons femelles permet d'accroître encore les rythmes de progrès génétiques (510 %). Ceci avec un clonage modéré (3 à 5 animaux vivants par clone) qui n'accroît que très peu le coefficient de consanguinité (c'est le nombre de mâles qui est le principal facteur à cet égard), comme le montre la simulation aléatoire.

Tableau 3. Comparaison des progrès génétiques annuels permis par le sexage et le clonage* (en écart à un très bon schéma classique et pour un même nombre total d'embryons transférés).

Age des femelles Age des mâles	4 ans Sexage	4 ans Sexage + clonage		2 ans **
		3 animaux/clone	5 animaux /clone	
6 ans classique	+20%	+ 25 %	+ 30 %	+ 20 %

* Techniques non encore réellement disponibles.

** Dans ce cas, le sexage des embryons est inutile puisque les mères ne sont pas encore connues sur performances.

Par ailleurs, la simulation génético-économique au niveau d'un élevage (et non d'un programme de sélection) montre que l'utilisation d'embryons reclés issus de clones très favorablement testés (par exemple les 10 % supérieurs) est une perspective réellement intéressante.

7 / Utilisation actuelle du TE dans les schémas de sélection

Le TE a tendance à se généraliser dans le monde pour la procréation des taureaux d'insémination artificielle, car c'est d'abord un outil idéal de transport d'un génome complet. Les schémas intensifs utilisant le TE sont actuellement en cours d'expérimentation sur une partie des programmes de sélection. Deux grandes voies d'approche sont adoptées :

- conservation du testage classique sur descendance (6 ans) mais rajeunissement des mères à taureaux (2 à 3 ans) ;
- testage des taureaux à 4 ans sur collatérales et rajeunissement des mères à taureaux (3 ans).

La voie expérimentée actuellement en France est la première. À cause des laps de temps impliqués, on manque encore de recul pour affirmer d'une part que les unités de sélection ont été finalement en mesure de conduire ce type de schéma, d'autre part que les prédictions théoriques ont été vérifiées.

Conclusion et perspectives

Les potentialités découlant des biotechnologies de l'embryon n'apparaissent donc pas anodines. Cependant, une grande incertitude règne concernant d'une part le développement effectif de certaines techniques, d'autre part le potentiel financier effectif

des organismes de sélection face aux investissements nécessaires. Dans l'immédiat, de nombreux pays développés ont fait le pari et l'exploitation intensive du TE est devenu un élément de la concurrence internationale en matière de matériel génétique, qui est très aigüe.

La maîtrise de programmes de sélection utilisant

les biotechnologies de l'embryon ouvre d'autres perspectives. En augmentant considérablement la prolificité des génotypes femelles, le TE est une méthode tout à fait adaptée à la diffusion de gènes bien identifiés (via d'autres biotechnologies) à effet favorable, soit déjà présents dans la population (gènes QTL détectés par marqueurs), soit manipulés par transgène.

Références bibliographiques

- Colleau J.J., 1985. Efficacité génétique du transfert d'embryons dans les noyaux de sélection chez les bovins laitiers. *Génét. Sél., Evol.*, 17, 499-538.
- Colleau J.J., 1988. Contribution des nouvelles techniques de reproduction à la sélection animale. *Biofutur*, 69, 9-13.
- Colleau J.J., 1989. The genetics of dairy MOETs. New selection schemes in cattle : nucleus programmes, Kalm E., Liboriussen T. (ed), 55-64, Purdoc, Wageningen, Pays-Bas.
- Colleau J.J., 1991. Using embryo sexing within closed mixed multiple ovulation and embryo transfer schemes for selection on dairy cattle. *J. Dairy Sci.*, 74, 3973-3984.
- Colleau J.J., 1992. Combining use of embryo sexing and cloning within closed mixed MOETs for selection on dairy cattle. *Genet. Sél., Evol.*, 24(4), (sous presse).
- Hanset R., 1985. Implications pour l'amélioration génétique des bovins, des nouvelles technologies en matière de reproduction. *Ann. Méd. Vét.*, 129, 185-207.
- Nicholas F.W., Smith C., 1983. Increased rates of genetic change in dairy cattle by embryo transfer and splitting. *Anim. Prod.*, 36, 341-353.
- Smith C., 1989. Cloning and genetic improvement of beef cattle. *Anim. Prod.*, 49, 4962.
- Teepker G., Smith C., 1989. Combining clonal response and genetic response in dairy cattle improvement. *Anim. Prod.*, 49, 163-169.
- Van Vleck L.D., 1981. Potential impact of artificial insemination, sex selection, embryo transfer, cloning and selfing in dairy cattle. In Brackett B.G., Seidel Jr. G.E., Seidel S. (ed). *New technologies in animal breeding*, 221-242. Academic Press, New York.
- Verrier E., Colleau J.J., Foulley J.L., 1991. Methods for predicting response to selection in small populations under additive genetic models : a review. *Liv. Prod. Sci.*, 29, 93114.
- Woolliams J.A., 1989. The value of cloning in MOET nucleus breeding schemes for dairy cattle. *Anim. Prod.*, 48, 31-35.
- Woolliams J.A., Wilmut I., 1989. Embryo manipulation in cattle breeding and production. *Anim. Prod.*, 48, 3-30.