

6.3 Distinguer multiplication en nombre et restauration de la capacité de préservation et de transmission d'un patrimoine de qualité.

De même nous suggérons de bien distinguer dans le débat l'utilisation comme reproducteur de l'utilisation comme performer.

L'une relève de l'élevage et de sa réglementation qui sont du domaine de l'économie agricole et de la génétique. Rappelons à ce titre que les clones de hongres performers utilisés comme reproducteurs n'ont pas besoin de réaliser de performances propres: ils les ont déjà réalisées.

L'utilisation de clones dans des compétitions de quelque discipline que ce soit relève de la gestion pratique des sports concernés. La réponse sera peut être différente pour la pratique sportive et pour l'élevage.

Influence du clonage sur le progrès génétique chez les chevaux

par Anne RICARD, chercheur à la station de génétique quantitative et appliquée de l'INRA

RÉSUMÉ

Dans les disciplines sportives où ce sont les hongres, plutôt que les mâles, qui réalisent les performances, le clonage somatique, en permettant la reproduction de clones des hongres grands performeurs, engendre-t-il du progrès génétique?

Dans une population théorique mais proche du selle français de CSO (10 000 juments et 250 étalons) avec un schéma de sélection classique (50 % des pouliniers nés réalisent des performances à 5 ans, h^2 de la performance = 0,3), la sélection par la voie mâle sur performances propres est plus efficace que:

- la sélection en utilisant les performances des collatéraux (la perte de précision sur la performance n'est compensée ni par le gain réalisé en intensité de sélection puisque tous les mâles et non les 50 % de performers sont candidats, ni par la baisse de l'intervalle de génération puisque l'étalon peut commencer la monte à 3 ans sans attendre d'avoir des performances),
- que la sélection sur descendance (le gain de précision ne compense pas ni l'allongement de l'intervalle de génération puisqu'il faut attendre les performances des produits à 5 ans, ni la faible intensité de sélection puisqu'un pool restreint de mâles peut être testé).

Quand les mâles ne peuvent avoir de performances et que seuls les hongres et les juments participent aux compétitions, on peut alors imaginer d'utiliser les clones de hongres performeurs. La précision et l'intensité de sélection res-

tent identiques à la sélection sur performances propres, mais l'intervalle de génération est allongé d'au moins 3 ans puisqu'il faut attendre que le clone soit apte à la reproduction. Le bilan reste positif par rapport à une sélection sur collatéraux (4 %).

En pratique, nos races de sport se situent dans une situation intermédiaire, avec une certaine proportion de mâles et de hongres participant aux compétitions. On montre que le clonage de hongres permet une amélioration du progrès génétique dès que l'on dépasse 40 % de hongres parmi les performeurs mâles + hongres.

En conclusion, le clonage permet d'augmenter le progrès génétique dans le cas d'une proportion importante de hongres en compétition (40 % ou plus des mâles + hongres), ce qui est largement le cas en endurance, courses d'obstacles, mais également dans les disciplines olympiques.

INTRODUCTION

Suite à votre demande, j'ai taché d'explorer succinctement les différentes pistes que le clonage m'inspire en tant qu'acteur dans un plan de sélection. Dans ce document, on n'envisage le clonage que sous son influence génétique, indépendamment de tout avantage économique qui découlerait du clonage sans engendrer de progrès génétique (un marché existe sans doute sans que cela génère collectivement un progrès génétique).

1. DIFFUSION DU PROGRES GENETIQUE

Le premier avantage à attendre du clonage est la diffusion du progrès génétique réalisé. Il est évident que d'avoir

10, 20, 30... DIABOLO DU PARC II ou DOLLAR DU MURIER ou tout autre grand performeur plutôt qu'un seul est un avantage considérable pour une nation en compétition internationale, et une situation beaucoup plus agréable pour les cavaliers désireux de prendre plaisir à faire des compétitions de saut d'obstacle. Cependant cette exploitation d'une population déjà existante ne crée pas en elle-même un progrès, ni ne génère de diversité génétique, il faut donc aussi envisager l'avantage du clonage en tant que générateur de progrès.

L'utilisation de clones peut influencer un schéma de sélection en augmentant la précision du candidat à la sélection en multipliant les performances réalisées par un même individu génétique sous la forme de plusieurs clones vivants. Chez les juments on peut considérer que cela va aussi de paire avec une augmentation du pouvoir reproducteur: le clonage de cellules embryonnaires peut permettre la naissance de plusieurs clones par an pour une même jument. Enfin le clonage somatique peut aboutir à la naissance puis à la mise à la reproduction de clones de hongres déjà grand performeurs. C'est cette dernière voie qui semble motiver le projet et c'est donc celle que nous étudierons particulièrement.

2. DIFFUSION DE GENOTYPES D'ELITES BIEN CONNUES: REPRODUCTION DES HONGRES

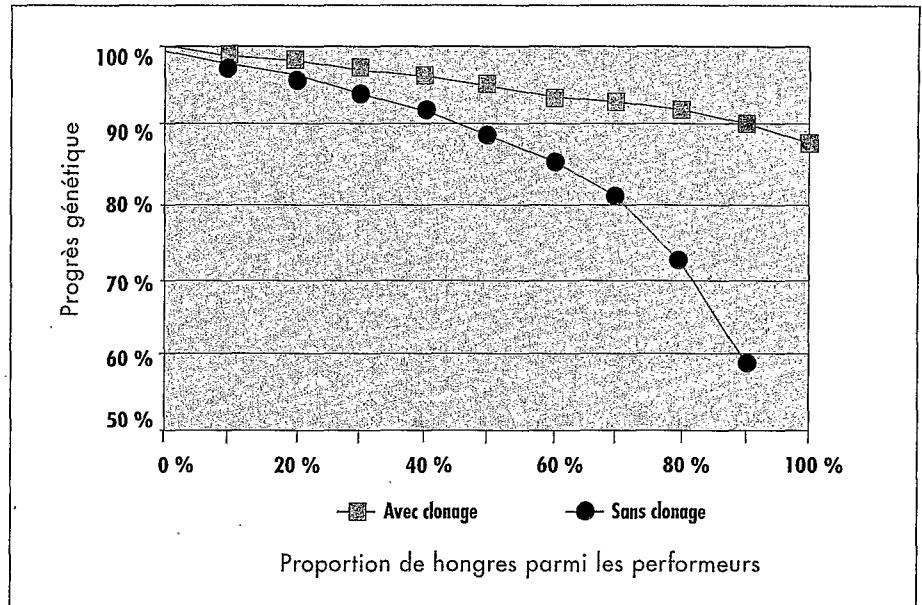
Même dans une population où ce sont les hongres qui réalisent des performances plutôt que des mâles pour des raisons techniques ou pratiques, il existe d'autres alternatives que le clonage pour réaliser une sélection. On peut imaginer une sélection par les collatéraux

(1/2 sœurs et 1/2 frères hongres) ou par descendance (mise en testage d'étalons sur leur production). C'est pourquoi j'ai comparé les différentes stratégies de sélection: performance propre (quand les mâles peuvent avoir des performances), collatéraux, produits, et clonage d'un hongre titulaire de performances propres.

Cette comparaison a été réalisée dans une population "modèle" de 10 000 poulinières, 250 étalons réalisant 40 saillies. la fertilité est de 55 %, la durée d'utilisation des mâles de 10 ans. Les performances sont réalisées à l'âge de 5 ans, 50 % de la population née réalise des performances. L'héritabilité de la performance est de 0.30. L'indice de sélection utilise les performances des plus proches apparentés pour mimer l'utilisation d'un BLUP (individu, père, mère, 1/2 frère-sœur de même père, produits). Il s'agit donc d'un cas proche de la plupart des compétitions sportives. Dans les courses, les contraintes sont assez comparables avec une réalisation plus précoce des performances. Le progrès attendu est calculé par la formule asymptotique ir_a/T avec: i = intensité de sélection, r = précision, T = intervalle de génération et a = écart type génétique. Il ne sera modélisé que sur la voie mâle puisqu'il s'agit de faire reproduire des hongres. Une étude correcte avec optimisation du schéma de sélection et variation des contraintes serait bien sur nécessaire pour valider correctement les résultats.

Quand les mâles peuvent avoir des performances, on montre facilement que la sélection sur performances propres est la plus efficace, même si on intègre bien sur les performances des apparentés dans le calcul de la valeur génétique et donc dans la précision attendue par la sélection. Elle devance la sélection par collatéraux dont la précision moindre ne compense pas le gain réalisé en intensité de sélection (puisque tous les mâles et pas seulement les 50 % de performeurs sont candidats) et en intervalle de génération (puisque les étalons peuvent saillir dès 3 ans, avant l'âge nécessaire à la réalisation des performances). Ces deux stratégies devancent largement la sélection sur descendance qui est certes plus précise mais, en plus de l'allonge-

Figure 1 - Progrès génétique obtenu quand une certaine proportion de performeurs sont des hongres, 1. avec sélection parmi les hongres utilisés comme reproducteurs par clonage ou 2. avec une sélection uniquement parmi les mâles performeurs.



ment de l'intervalle de génération nécessaire pour attendre les performances des produits, pêche par la faiblesse de l'intensité de sélection. En effet pour réaliser une sélection sur descendance on est obligé de monopoliser une partie du "pool" des étalons pour le testage, sur un nombre forcément restreint d'étalons candidats. Si les étalons sélectionnés ne diffusent pas largement ensuite dans la population, ce qui est le cas dans l'espèce chevaline ou les étalons ne font pas des milliers de saillies, la diffusion du progrès génétique reste confidentiel.

Quand les mâles ne peuvent avoir de performances et que seuls les hongres et les juments participent aux compétitions, la voie restante la plus efficace est donc la sélection par les apparentés, c'est à dire de façon précoce (à 3 ans) par la connaissance des frères-sœurs de même père. On peut alors imaginer augmenter le progrès génétique en utilisant les clones des hongres performeurs. On a alors la même précision (le nombre d'informations est le même) et la même intensité de sélection (le nombre de candidats est le même) qu'avec une sélection sur performances propres.

Par contre, il faut cloner le hongre et attendre que son clone mâle non castré

soit en âge de se reproduire, soit attendre au minimum 3 ans, qu'il faut bien rajouter à l'intervalle de génération. Cependant le bilan reste positif et cette solution augmente de 4 % le progrès réalisé dans le cas des collatéraux. Ces 4 % peuvent sembler faibles mais, dans ce type de stratégie, tout point gagné est important (et impossible à obtenir par d'autres moyens), d'autant plus que la production chevaline est un secteur économique basé sur des recettes exponentielles en fonction de la valeur sportive de l'individu et qu'un gain minimum en terme de progrès peut correspondre à un gain économique substantiel.

En réalité, nous sommes sans doute dans une situation intermédiaire, où une certaine proportion de mâles participent aux compétitions et une certaine proportion de hongres. Le clonage des hongres demeure-t-il alors intéressant? On montre que oui et qu'il existe même un optimum à trouver entre le nombre d'étalons pris parmi les mâles et parmi les hongres qui seront clonés. L'optimum correspond à l'effet inverse de l'augmentation de l'intensité de sélection dans chaque groupe quand on diminue le nombre d'individus retenus. En définitive, en se plaçant à chaque fois à cet optimum, on montre que le gain du clonage des hongres devient réelle-

ment conséquent dès qu'on dépasse 40 % de hongres parmi les performeurs (Figure 1).

3. AMELIORATION DE LA CONNAISSANCE DE LA VALEUR GENE-TIQUE DES REPRODUCTEURS

Afin de ne pas oublier tous un pan éventuel de l'intérêt du clonage dans les plans de sélection, j'ai aussi abordé la modélisation de l'augmentation de la précision par l'intermédiaire des performances réalisées par plusieurs clones d'un même individu. C'est en général de cette façon qu'on intègre le clonage dans les plans de sélection. La production de clones et leur diffusion dans des milieux divers peut permettre d'augmenter la précision sur performances propres des candidats à la sélection à partir d'un même nombre de performances effectuées par les clones plutôt que par le seul animal. De plus ces performances peuvent être obtenues simultanément, ce qui est susceptible de diminuer l'intervalle de génération.

C'est sur ce principe qu'est basée la modélisation de l'utilisation du clonage chez les bovins laitiers sur la voie femelle. J'ai donc testé plusieurs alternatives de remplacement du test de performances par une partie de clones (en supposant que la diffusion des clones dans des milieux divers ne pose pas de problèmes). Le modèle retenu est le CSO.

3.1 Voie mâle

Ma situation de référence est celle inspirée de notre résultat d'optimisation du progrès génétique sur la voie mâle (CEREOPA 1994) dans le cas du CSO. La sélection des étalons se fait sur performances propres à 5 ans (avec éventuellement connaissance de la performance à 4 ans pour 60 % d'entre eux), suivie d'une utilisation pendant 7 ans. J'ai comparé le progrès (formule i_r/T) réalisé avec production de clones dans le même cas, puis dans le cas d'une sélection à 4 ans et enfin dans le cas d'une sélection sur un critère hypothétique mesurable de façon généralisée chez le poulain de 1 an ou 2 ans corrélé génétiquement avec l'aptitude adulte (0.50) et d'héritabilité 0.40. Chaque clone est

Figure 2

Gain de progrès génétique obtenu par rapport à la situation de référence (sélection sur performances propre à 5 ans sans clones) par la production de clones (5 unités par clones) en fonction de la proportion d'individus clonés dans l'ensemble des candidats à la sélection (chevaux mesuré pour le critère de sélection)

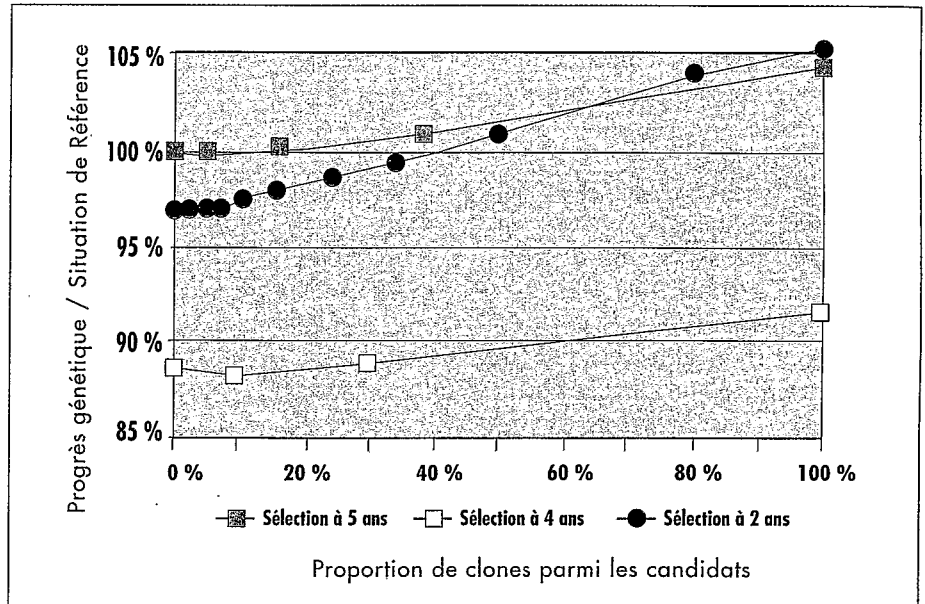
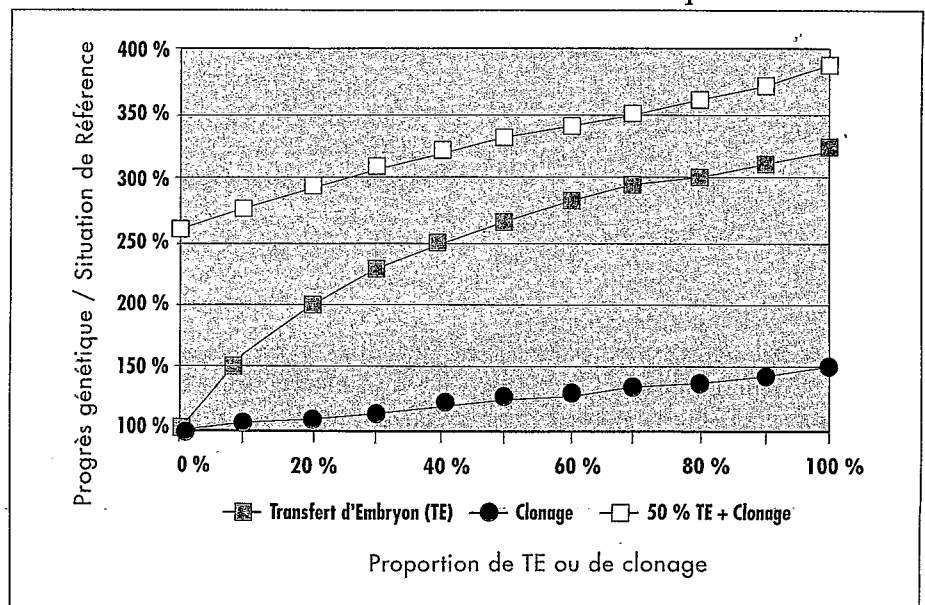


Figure 3

Gain de progrès génétique par rapport à la situation de référence (sélection des juments après leur performance à 5 ans) en fonction de la proportion de juments reproductrices ayant recours à la transplantation embryonnaire ou d'embryons clonés candidates à la sélection ou d'une combinaison des deux techniques.



constitué de 5 chevaux vivants.

Dans le cas des performances directes, on travaille à nombre de chevaux mesurés constant (limite issue de la compétition). Le pouvoir reproducteur des clones est supposé égal à ceux des chevaux uniques car la multiplication de la semence pourrait déjà se réaliser sans l'intervention de clones et risque plutôt

d'être limitée par le maintien d'une variabilité génétique. On constate (Figure 2) que l'intérêt du clonage sur la voie mâle ne s'obtient qu'en ayant recours de façon massive aux clones (pour augmenter nettement la précision sur l'ensemble des candidats) et en partant de situation où cette précision fait défaut (sélection des poulains). Ces calculs simplifiés ne font appel à aucune

maximisation et sont donc à prendre avec précaution. Il faut de plus s'interroger sur les conséquences en terme de variabilité génétique d'un choix parmi 850 clones ou 400 clones plutôt que 2 000 performeurs.

3.2 Voie Femelle.

Pour les juments, on supposera par contre que le clonage apporte une augmentation du pouvoir reproducteur en plus de la précision sur la valeur génétique. On suppose que la proportion clone/jument seule est la même dans la population candidate et retenue pour éviter le calcul d'un maximum (l'avantage attendu est donc sans doute une borne minimum car les clones, connus avec plus de précisions ont une probabilité plus grande d'être sélectionnés).

Nous n'avons testé que le cas d'une sélection sur performance à 5 ans. Il semblerait (Figure 3) que dans ce cas l'utilisation des clones devienne vite avantageuse car elle permet l'augmentation de la précision sans réduire (comme dans le cas de la voie mâle) l'intensité de sélection grâce à l'augmentation du pouvoir reproducteur des clones retenus (puisque chaque jument vivante, même copie d'une autre, peut pouliner). Pour être équitable, nous avons comparé cette situation à une situation plus envisageable dans un futur proche d'utilisation rationnelle du transfert d'embryon. On utilise le transfert d'embryon pour diminuer le nombre de juments nécessaires pour la reproduction (puisque chacune peut donner naissance à 5 embryons par transfert).

Cela nous permet, à partir du même nombre de candidates, d'augmenter l'intensité de sélection sans changer, cette fois, la précision. Le progrès espéré est alors bien plus important que celui attendu par clonage, même quand le transfert d'embryon est utilisé en faible proportion. La combinaison du transfert d'embryon chez les juments sélectionnées et du clonage des embryons pour augmenter les mesures sur les candidates donne bien sur un progrès encore plus conséquent qui suit la pente de l'influence du clonage à partir de la situation

transfert seul. En 1999, 1.2 % des juments SF ont eu recours au transfert d'embryon, avec en moyenne 1.8 transferts.

CONCLUSION

Ce texte n'est qu'un bref aperçu des hypothèses que j'ai pu imaginer d'utilisation du clonage dans des conditions techniques satisfaisantes. Je voulais mettre l'accent sur l'importance en génétique de toujours raisonner selon les 3 facteurs du progrès (précision, intensité de sélection, intervalle de génération) et pas seulement sur le niveau moyen des candidats qui ne représente qu'une seule facette. Ces trois facteurs jouent entre eux de façon complexe et la réponse sur le progrès génétique nécessite toujours une réflexion approfondie. Le clonage somatique de hongres afin d'utiliser le clone comme étalon est intéressant dans le cas d'une proportion relativement importante de hongres parmi les performeurs (plus de 40 % des mâles + hongres). En effet, il faut que l'augmentation de l'intensité de sélection, due au choix des étalons parmi un nombre de candidats plus vastes (mâles et hongres), compense la perte due à l'augmentation de l'intervalle de génération (temps nécessaire au clone d'être en âge de se reproduire).

Dans le cas où seuls les femelles et les hongres réalisent des performances, le clonage est plus intéressant qu'une sélection sur collatéraux car l'augmentation de la précision est la aussi suffisante pour contrebalancer la perte en intervalle de génération. Le clonage peut aussi être une voie dans l'amélioration de la sélection par la voie femelle car c'est un facteur d'augmentation de la précision (plusieurs performances réalisées par des clones du même individu) mais aussi du pouvoir de reproduction (comme le transfert d'embryon), et donc en ricochet de l'intensité de sélection.

Le clonage équin ; faut-il rentrer dans le jeu ? comment et pourquoi ?

par Luc TAVERNIER, CEZ

En matière d'innovation, le clonage somatique d'un cheval correspond à une technologie de rupture (par opposition à une technologie de continuité) avec ses diverses caractéristiques :

- désaccord sur son intérêt, avec généralement le soutien des techniciens performants et au contraire le désintérêt des clients habituels,
- la nécessité de trouver de nouveaux clients cibles,
- la nécessité de créer une cellule de développement indépendante pour valoriser la recherche (en raison des conflits prévisibles liés à la répartition des ressources).

Certains marchés, celui de l'endurance notamment, semble correspondre à un marché de rupture.

L'assurance des étalons coûte 3 à 6 % de leur valeur en risque mortalité ou perte d'exploitation. La simple cryoconservation de quelques-unes de leurs cellules somatiques peut servir de garantie en cas de mort de l'individu.

Le clonage somatique supprimera-t-il le marché de l'étalon ?

- probablement non chez le cheval de courses,
- peut-être dans les disciplines sportives en raison des difficultés à exploiter un entier, à gérer parallèlement les 2 carrières de compétition et reproduction : le hongre réaliserait la carrière de compétition et son clone la carrière d'étalon.

En conclusion, il est encore temps pour la France de rentrer dans le jeu. Même si la réussite est aléatoire, il n'y a pas d'indicateurs qui rendent le projet inopportun. Des financiers privés témoignent de l'intérêt pour la filière.