

Les Biotechnologies de la Reproduction Animale (BRA) : quels impacts ?

FICHE QUESTIONS SUR... n° 03.08.Q02

Mots clés : élevage - reproduction - biotechnologie

Le développement des Biotechnologies de la Reproduction Animale (BRA) s'est concrétisé au cours de la seconde moitié du XX^e siècle. En raison de leur impact économique important dans la gestion des troupeaux, les techniques ont progressé rapidement, et leur champ s'est élargi depuis la maîtrise de la semence animale (donc des gamètes mâles, jusqu'à celle des embryons et des gamètes femelles). Particulièrement innovant, ce secteur s'est développé dans le monde entier, mais selon des proportions liées au développement économique de leur région ou leur continent ; il concerne essentiellement les mammifères, mais aussi les volailles, les poissons, voire les abeilles.

Nous nous limiterons dans cette fiche à l'analyse des évolutions chez les grands mammifères domestiques de ferme, et prendrons comme modèle l'espèce bovine.

L'évolution des BRA est classiquement décrite en quatre générations, comme l'illustre la *figure 1* ci-dessous. Conjointement à la troisième génération s'est aussi mis en place, à la fin du XX^e siècle, le sexage de la semence, bovine notamment.

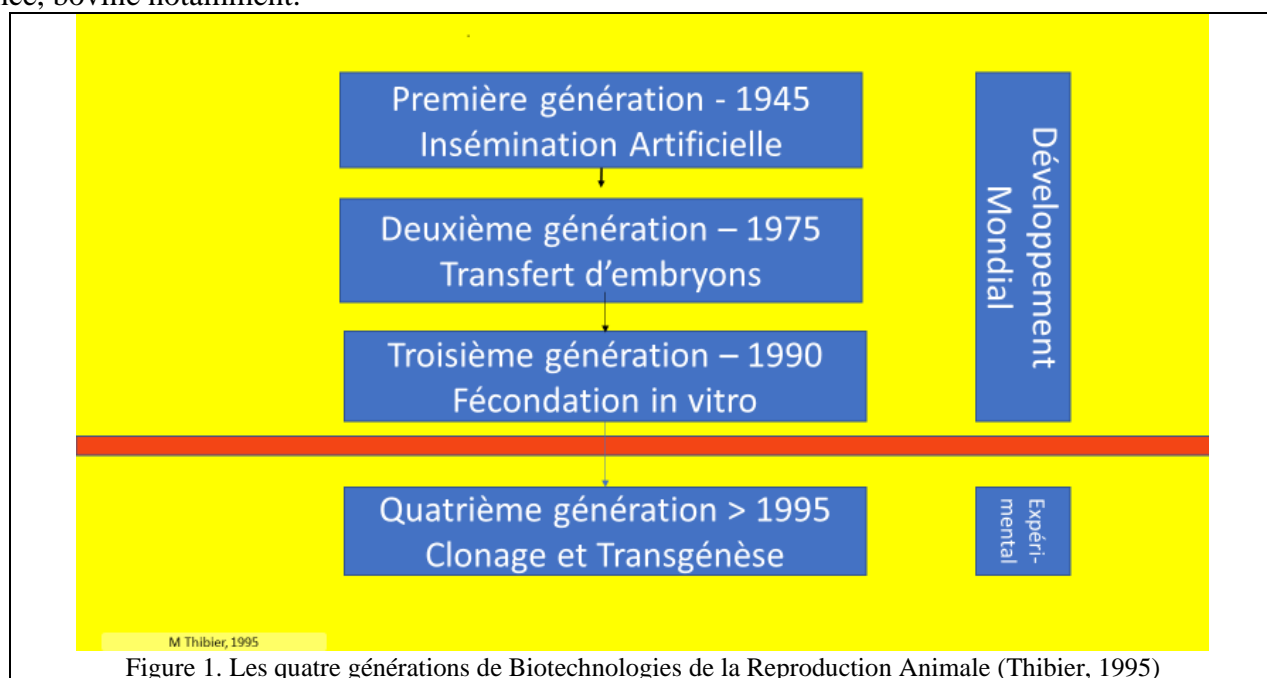


Figure 1. Les quatre générations de Biotechnologies de la Reproduction Animale (Thibier, 1995)

Première génération : l'insémination animale

L'insémination animale (antérieurement appelée insémination artificielle des animaux) est la plus ancienne de ces Biotechnologies ; elle est aussi, et de loin la plus répandue dans le monde.

Les premiers essais méthodiques d'insémination chez les espèces domestiques ont débuté dans les années 1935-1939 sous l'initiative de chercheurs (le soviétique Milovanov, et les français Letard et Laplaud), puis en France par Robert Cassou.

La technique – largement développée en Europe et en Amérique du Nord après la deuxième guerre – consiste à récolter du sperme des reproducteurs, de le traiter et de le déposer dans les voies génitale femelles.

Les méthodes diffèrent selon les espèces et l'anatomie de leur tractus génital : le sperme peut être traité à température ambiante, réfrigéré, ou congelé et alors maintenu dans l'azote liquide (-196°C) ; la congélation

permet de conserver la semence¹ de nombreuses années, et de la transporter en dehors du centre de collecte, régionalement ou internationalement. Depuis la dernière décennie du XX^e siècle, le tri des spermatozoïdes de mammifères – selon qu'ils portent le chromosome Y (chromosome dit *mâle*) ou le chromosome X – permet de choisir le sexe du produit à naître, avec une exactitude d'environ 90 %.

Une des contraintes majeures du recours à l'insémination animale est la nécessaire détection des chaleurs, afin d'inséminer en temps opportun. Des techniques de maîtrise des cycles sexuels permettent de lever en partie de telles contraintes.

Selon les statistiques mondiales, le taux de gestation obtenu par insémination, dans l'élevage bovin laitier par exemple, est de l'ordre de 60 % (le plus souvent après une double insémination) ; on constate, en général, une légère réduction du taux de fécondation de la semence congelée par rapport à la semence fraîche, par exemple chez les porcins.

En France, il y eut au cours de la campagne 2017-2018 :

- 3,8 millions de femelles bovines inséminées (soit environ 7 millions d'inséminations au total), dont plus de 80 % de races laitières, avec 500 000 doses de semence sexée ;
- 800 000 inséminations ovines ;
- 74 000 inséminations caprines ;
- 30 000 inséminations équinées ;
- pour les porcins, 90 % des truies sont inséminées et 5,4 millions de doses de semence ont été mises en place en 2018.

Dans le monde (et malgré la valeur incertaine des chiffres obtenus), le nombre de femelles bovines inséminées annuellement serait de l'ordre de 110 millions (soit environ 20 % des femelles en âge d'être mises à la reproduction. Concernant les petits ruminants et les porcins, les chiffres disponibles de 2000 estiment que 3,3 millions de brebis, 0,5 millions de chèvres et plus de 40 millions de truies, sont inséminées annuellement.

Un tel succès traduit le fort impact économique de l'insémination, en raison de trois avantages majeurs :

- le gain génétique généré par cette technique, dont la révolution génomique récente ;
- la flexibilité d'usage, notamment le dé-saisonnement, ou encore la possibilité d'éviter la présence d'un mâle dans le troupeau, parfois dangereux ou difficile à gérer ;
- *last but not least*, l'intérêt sanitaire, avec la garantie qu'apporte la dose de semence préparée dans un centre agréé soumis à un contrôle sanitaire extrêmement précis.

Enfin la réussite technique offre aux éleveurs un prix de la dose très accessible, qui complète un schéma économiquement très favorable. À ce titre, on peut écrire que l'insémination animale représente une *démocratisation* de l'accès aux reproducteurs d'élite.

Deuxième génération : la transplantation embryonnaire

Cette deuxième génération de BRA consiste à prélever chez une femelle des embryons fécondés *in vivo*, c'est-à-dire dans l'utérus de l'animal (le plus souvent après insémination animale), puis d'évaluer la qualité de ces embryons, voire de procéder à une conservation de longue durée (congélation) avant de les transférer chez un animal receveur. Chez les bovins, les taux de gestation de ces embryons remis en place sont en moyenne de 60 % pour les embryons transférés à l'état frais, et de 50 % pour les embryons congelés.

Une donneuse ayant été l'objet d'un traitement de superovulation donne ainsi naissance en moyenne à 3 veaux par intervention. Environ 36 000 transferts d'embryons bovins ont été faits en France en 2017, dont les deux tiers en races laitières et la moitié sous forme congelée. Comme indiqué au tableau 1, dans le monde entier plus de 400 000 embryons bovins ont été transférés en 2017, dont plus de la moitié issue des pays d'Amérique du Nord, et environ un tiers d'Europe. Bien que le coût de tels transferts soit de 5 à 10 fois supérieur à celui d'une insémination animale, le succès de cette BRA provient d'avantages majeurs :

- génétique, par la disponibilité pour le propriétaire de la receveuse d'un animal génétiquement amélioré par ses deux composantes paternelle et maternelle (puisqu'il possède les 2n chromosomes, contrairement à la semence),

¹ On parle de **semence** dès lors que le sperme a été modifié par l'ajout de produits divers, dont des agents conservateurs permettant par exemple la congélation.

- et surtout sanitaire : la transplantation embryonnaire est le moyen le plus sûr d'échanges de gènes au plan sanitaire.

Continent	Bovins	Équins	Ovins	Caprins
Afrique	5 748	0	127	0
Asie	200	0	0	0
Europe	131 970	1 210	4 308	85
Amérique du Nord	217 158	48	501	2711
Océanie	4 452	0	0	0
Amérique du Sud	46 759	19 210	7635	793
Total	406 287	20 468	12 571	3 589

Tableau 1 Nombre d'embryons fécondés *in vivo*, transférés en 2017 selon les continents et les espèces (données IETS, 2018)

Troisième génération : la fécondation *in vitro*

Cette troisième génération des BRA s'est mise en place chez les bovins au milieu des années 1980, bien que la première réussite de fécondation *in vitro* publiée fut celle réalisée chez le lapin, en 1954. Cette technique s'étend à d'autres espèces, telles les petits ruminants ou les chevaux (voir tableau 2).

- La première étape technique est la collecte des ovocytes chez un animal donneur (en général de qualité génétique supérieure). Il y a dans ce cas deux sources différentes :
 - Le prélèvement par aspiration sous contrôle échographique, par ce qu'il est convenu d'appeler un *ovum pick up* (OPU) sur l'animal vivant. L'OPU peut être pratiqué chez le même animal tous les 8 à 10 jours, ainsi que pendant le premier trimestre de la gestation.
 - Les provenances d'abattoirs, après abattage des femelles.
- Les étapes suivantes de la manipulation nécessitent un laboratoire hautement équipé, et sous maîtrise sanitaire drastique afin d'éviter toute introduction d'agents pathogènes dans le processus. Les traitements comprennent la capacitation des spermatozoïdes, la mise en présence des deux gamètes en milieu conditionné précis, puis la culture des embryons jusqu'au stade dit *blastocyste*, soit pendant 7 jours environ. La suite du processus est semblable à celui du transfert d'embryons fécondés *in vivo*.

Continent	Bovins	Équins	Ovins	Caprins
Afrique	4 306	0	0	0
Asie ²	0	0	0	0
Europe	49 752	428	0	0
Amérique du Nord	259 895	0	55	0
Océanie	3 900	0	0	0
Amérique du Sud	432 058	115	0	0
Total	757 652	543	55	0

Tableau 2 : nombre d'embryons fécondés *in vitro* transférés en 2017 selon les continents et les espèces (données IETS, 2018)

Concernant l'efficacité de cette B R A, le nombre de blastocystes transférables après collecte par OPU est de l'ordre de 3,5 soit 27 % des ovocytes collectés. Lorsque toute la chaîne de production a été réalisée dans les conditions optimales, les taux de réussite peuvent être voisins de ceux observés lors de transfert d'embryons fécondés *in vivo*. Sur le terrain, il n'est pas rare d'observer des taux de gestation de 50%.

En France, 1 215 embryons produits *in vitro* ont été transférés en 2017, dont un tiers à l'état congelé.

Le tableau 2 montre le développement de cette BRA dans le monde. Chez les bovins, il est frappant de constater que désormais le nombre d'embryons produits *in vitro* transférés est de près de 50 % supérieur à celui provenant d'embryons fécondés *in vivo* ; ceci résulte essentiellement de la politique de développement de l'élevage, d'abord en Amérique du Sud, puis en Amérique du Nord ; l'Europe demeure en retard à cet égard.

² ligne non renseignée en l'absence des données du Japon

Quatrième génération : clonage somatique, transgénèse et réécriture du génome.

Cette quatrième génération de BRA ne concerne désormais presque exclusivement que des activités de recherche ou de développement de molécules pharmacologiques.

Le clonage résulte de la reprogrammation nucléaire, après transfert d'un noyau de cellule somatique de l'individu à cloner, dans un ovocyte mûr préalablement énucléé. L'intérêt zootechnique de cette BRA est limité et, par exemple, seuls quelques centaines de bovins ont vécu à des fins zootechniques, notamment aux USA et au Brésil où quelques personnes fortunées se sont attachées à cloner chevaux ou bovins de très grande valeur. L'intérêt actuel du clonage est qu'il constitue un excellent modèle d'étude de la relation génome-épigénome.

Le premier animal transgénique fut obtenu en 1982 par Palmiter, chez la souris, qui exprimait très intensément le gène d'hormone de croissance du rat. Les travaux de transgénèse chez les animaux domestiques de la fin du XX^e siècle et du XXI^e (vaches, brebis ou porcs) ont consisté à intégrer dans le génome d'un embryon un gène étranger, dans le but de faire produire à l'animal domestique des molécules d'intérêt pharmaceutique ou médical, telles que l'alpha antitrypsine pour traiter l'emphysème pulmonaire, la transferrine, l'albumine humaine ou des facteurs de coagulation du sang pour soigner les hémophiles. Les techniques initiales sont toutefois extrêmement peu efficaces.

Une révolution est en cours avec le recours à la technique d'édition (ou de réécriture) dite *CRISPR-Cas9* : celle-ci permet d'intervenir de façon spécifique et précise sur un gène pour l'inactiver (ce qui n'est plus une transgénèse à proprement parler) ou le remplacer. Les mois et années à venir nous réservent sans doute quelques bonnes surprises telles que l'inactivation des gènes codant pour des récepteurs de virus de maladies animales, rendant ainsi les animaux insensibles à ces agents pathogènes, certains redoutables comme celui de la Fièvre Aphteuse ou de la peste porcine africaine.

Contrairement aux trois générations précédentes de BRA, le clonage somatique, la transgénèse et la réécriture du génome font l'objet d'une acceptation sociale variable selon les continents. C'est manifestement en Europe que la controverse est la plus vive.

Michel THIBIER, membre de l'Académie d'Agriculture de France

octobre 2021

Ce qu'il faut retenir :

Les trois premières générations de BRA se sont largement développées de par le monde, témoin de leur impact sur l'élevage mondial. Elles apportent chacune leur avantage comparatif : simplicité pour l'insémination animale, augmentation de la descendance des femelles pour les transplantations d'embryons fécondés *in vivo* ou produits *in vitro*, etc... Il demeure encore quelques contraintes techniques (comme la détection de l'œstrus) que la révolution numérique doit pouvoir lever en partie. Grâce aux outils efficaces mis en œuvre, ces techniques peuvent être utilisées dans toutes les parties du monde, permettant aux éleveurs de disposer de toutes les entités génétiques disponibles sur notre planète.

Pour la quatrième génération – très peu développée – la réécriture génomique est actuellement l'objet d'une révolution technique (*CRISPR Cas9*) et sera la source de recherches actives prometteuses, notamment pour l'inactivation de la sensibilité animale à des agents pathogènes.

Pour en savoir plus :

- International Embryo Technology Society (IETS) : www.iets.org
- R-D. PALMITER, R-L. BRINSTER, R-E. HAMMER, M-E. TRUMBAUER, M-G. ROSENFELD, N-C. BIRNBERG & R-M. EVANS : *Dramatic growth of mice that develop from eggs microinjected with metallothionein-growth hormone fusion genes.* Nature 300, 1982
- C . PONSART, B. MARQUANT-LE GUIENNE, P. HUMBLO : *Les biotechnologies de l'embryon bovin. Evolution et Perspectives.* In 11^e Renc. Rech. Rum. 8-9 décembre 2004,
- Michel THIBIER : *Les nouvelles Biotechnologies de la reproduction.* In : Animal Reproduction. Proc regional seminar held by IFS, Niamey, Niger. IFS, Stockholm, 1995
- Michel THIBIER : *The zootechnical applications of biotechnology in animal reproduction: current methods and perspectives.* Reprod. Nutr. Dev. 45, 2005