

# Québec/2004 Canada



23<sup>e</sup> Congrès mondial de buiatrie • Québec, Canada, 11-16 juillet 2004  
23 Congreso Mundial de Buiatria • Québec, Canada, 11-16 de Julio 2004

23<sup>rd</sup> World Buiatrics Congress • Québec, Canada, July 11-16, 2004  
23. Welt-Kongress für Buiatrik • Québec, Canada, 11.-16. Juli 2004

## Reproduction et Éthique

Marc-André Sirard, DMV, PhD

Titulaire de la Chaire du Canada en génomique animale  
Directeur du Centre de Recherche en Biologie de la Reproduction  
Département de Sciences Animales, Université Laval  
Ste-Foy Québec, Canada, G1K 7 P4

Les technologies de la reproduction ont le pouvoir de capter l'imaginaire collectif et de créer des remous dans les valeurs sociales humaines. Plusieurs de ces technologies ont été développées chez les bovins pour des raisons agronomiques. La valeur des rejets femelles chez la vache laitière a permis le développement de technologies avant-gardistes chez les mammifères. Les travaux des chercheurs en reproduction bovine donnent lieu à de multiples applications chez d'autres espèces de mammifères dont l'homme. Doit-on s'en inquiéter? Quelle est la part de responsabilité de celui qui découvre par rapport à celui qui utilise?

Dans un autre ordre d'idée, les technologies développées rendent les espèces ou les races utilisées de plus en plus dépendantes de la gestion humaine pour leur reproduction. Aujourd'hui les taureaux sont encore sélectionnés positivement pour leur fertilité. Cependant, plus les développements technologiques se raffinent dans le diagnostic précis au niveau embryonnaire plus la production in vitro sera utilisée et moins la fertilité des taureaux aura d'importance. Quelles sont les conséquences d'une reproduction de plus en plus assistée chez nos femelles et chez les mâles des races laitières?

### L'insémination artificielle

Lors des débuts de l'insémination artificielle chez la vache il y a eu des tollés de protestations contre cette abominable technologie qui venait empêcher la nature de faire son œuvre. Aujourd'hui ce sujet est considéré comme risible, mais à l'époque c'était sérieux, et non seulement pour des raisons religieuses, mais aussi des raisons dites scientifiques. Ceci provoquerait une perturbation dans la sélection génétique, créer de la consanguinité sans parler du risque de faire des monstres. Plus de 50 ans plus tard le bilan indique qu'il y a eu un peu de perturbation de la sélection génétique mais le résultat est assez impressionnant en terme d'amélioration des caractères recherchés. Par contre la consanguinité est en augmentation et il importe maintenant de la gérer avec précaution.

### Le transfert d'embryons

Le transfert d'embryons qui s'est développé dans les années 70 a créé moins de remous dans l'imaginaire collectif. Le fait d'augmenter le nombre de rejets était plutôt perçu comme une méthode moderne d'accélérer la sélection génétique qui grâce aux gains de l'insémination

artificielle avait à l'époque, bonne presse. La deuxième moitié du siècle dernier a permis à l'agriculture de faire des progrès qui n'avaient jamais été aussi grands en terme de productivité dans toute l'histoire de l'homme. La population était donc heureuse de voir que la science permettait une amélioration notable de la qualité et de la quantité des denrées disponibles pour l'alimentation humaine.

Une conséquence de l'amélioration génétique rapide des dernières années est l'avènement des super productrices. Ces animaux sont capables de produire suffisamment de lait pour nourrir 4-5 veaux et leurs propriétaires en sont fiers. Mais jusqu'où peut-on transformer un ruminant en machine à lait. Les vaches laitières les plus performantes sont aussi souvent les plus fragiles. Elles demandent des soins que tous ne sont pas aptes à apporter ainsi qu'une alimentation particulière qui doit être modulée en fonction du niveau de production. Bien que les facteurs de santé, de longévité et de conformation soient devenus très importants dans les critères de sélection génétique, il faut se demander jusqu'où doit aller cette transformation graduelle en machine à lait?

### **La fécondation in vitro**

La fécondation in vitro a été réussie chez l'humain avant qu'elle ne soit réussie chez le bovin. Il n'est pas nécessairement vrai de dire que dans ce cas les recherches chez la vache ont entraîné des applications à l'humain. Par contre les travaux effectués chez les bovins ont permis de mieux comprendre le fonctionnement ovarien ainsi que la qualité de l'ovule et ont eu comme conséquence de permettre l'amélioration des méthodes de culture. Les technologies de congélation d'embryons ont été développées à des fins de transport et d'utilisation maximale des receveuses chez la vache laitière. Cet avancement technologique a ici précédé celui chez l'humain et lui a été favorable en terme de modèle. Même histoire pour le sexage où la pratique des biopsies embryonnaire s'est d'abord développée pour des raisons agronomique avant d'être récupérée avec les embryons humains pour des raisons de diagnostic préimplantatoire de maladies graves. D'autres développements technologiques comme l'injection de spermatozoïde directement dans le cytoplasme de l'ovule ont été développés chez l'humain pour des raisons d'infertilité masculine, problème qui se règle autrement chez le bovin. Il semble aujourd'hui que cette pratique entraîne une augmentation significative du taux de naissances d'enfants présentant des anomalies congénitales ou génétiques. Peut-être ici que la pratique de cette approche sur une espèce domestique aurait révélé le danger de se substituer à la nature pour ce qui est de choisir le bon spermatozoïde.

Une des technologies encore peu utilisée chez l'humain est la maturation in vitro des ovocytes. Cette technologie est utilisée chez le bovin particulièrement pour les vaches sous fertiles, reproduisant parfois le problème d'une génération à l'autre. Cette approche cause parfois des anomalies durant la gestation et même après la naissance chez les veaux. Le problème est devenu suffisamment sérieux pour que certains éleveurs délaissent cette technologie qui s'avère très rentable chez les vaches à haute valeur commerciale. La compréhension des causes de ces anomalies commence à peine. Plusieurs évidences scientifiques les attribuent à des changements épigénétiques non transmissibles qui peuvent néanmoins avoir des effets sérieux pour la santé du veau et possiblement de la vache qui s'en suit. Ce problème semble avoir une parenté mécanistique avec celui généré par le clonage mais il semble que les conditions de culture des embryons aient un rôle à jouer dans la manifestation des anomalies. Pour une

première fois, les éleveurs montrent une réaction de méfiance puisque la technologie connaît des ratés et que son application commerciale précède la résolution de tous les problèmes qui y sont associés. Cette réalité devient un avertissement sérieux pour les embryologistes qui travaillent avec des ovules et des embryons humains. Chez l'humain, la maturation in vitro est encore peu utilisée, les ovocytes étant récoltés juste avant l'ovulation et inséminés rapidement. Les problèmes épigénétiques associés à la culture en incubateur sont moins présents chez l'humain possiblement par ce que l'utérus sélectionne de façon plus stricte les embryons qui peuvent s'implanter ou ils sont moins fréquents pour des raisons propres à la différence entre les espèces de la réponse des embryons aux conditions de culture.

### **La transgénèse**

La modification génétique chez les bovins a surtout été développée pour des applications biopharmaceutiques. La capacité extraordinaire de la glande mammaire à fabriquer des protéines complexes en fait un véhicule intéressant pour la synthèse de protéine recombinantes de grande valeur. Ce système est par contre limité par le potentiel de réabsorption dans la circulation sanguine et par les problèmes associés à la purification. Plusieurs protéines dont la demande est grande, telle l'albumine humaine, sont présentement en élaboration dans les laboratoires de transgénèse des compagnies comme Genzyme ou Infigen.

La hantise que la transgénèse transformerait les animaux de façon importante ne s'est pas matérialisée à ce jour. En fait, il existe dans la nature des mutations qui ont des effets beaucoup plus spectaculaires comme le blanc bleu belge qui porte une musculature double causée par un gène déficient. Malgré que cette race entraîne des problèmes importants au moment du vêlage, elle demeure populaire chez les éleveurs européens. Il est clair qu'une modification de la sorte, induite par une délétion génique ciblée ne serait pas acceptée par le consommateur et pourtant la version dite naturelle l'est. L'augmentation de traits de production semble susciter de moins en moins d'intérêt pour les chercheurs qui réalisent que la réceptivité des ces technologies serait sérieusement limitée. Par contre les possibilités de diminuer l'incidence de plusieurs maladies devient un sujet de recherche de plus en plus populaire. L'utilisation d'un gène comme la lysostafine pour diminuer la susceptibilité des pies des vaches à *Staph Aureus* est un bon exemple du potentiel préventif des outils moléculaires. D'un autre côté, les producteurs prônent que le lait est un aliment des plus naturel et toute modification technique risque d'attaquer cette image si importante pour la consommation du produit. Les conséquences désastreuses de la maladie de la vache folle deviennent un incitatif réel pour le développement de vaches résistantes aux prions ou encore de vaches qui n'expriment plus cette protéine dans la mesure où cette altération ne créa pas d'autres problèmes. Les maladies comme la fièvre aphteuse créent des réactions un peu démesurées et deviennent la cible potentielle pour créer des animaux qui seraient naturellement résistants. La présence de réservoirs naturels en dehors des cheptels bovins rend la solution transgénique encore plus avantageuse que la vaccination par exemple. On pourrait envisager le même scénario pour la tuberculose. Les risques de pandémies mondiales sont aussi en hausse comte tenu des échanges commerciaux de plus en plus rapides et de la mobilité grandissante des populations humaines qui servent de vecteurs.

Au moins une application de la transgénèse en vue d'améliorer production a été réussie, il s'agit de vaches qui surexpriment la caséine kappa avec l'objectif d'améliorer le rendement fromager. Le projet réalisé en Australie en est encore au stade expérimental puisque le

consommateur ne semble pas prêt à adopter ce changement dans ses habitudes alimentaires. D'autres applications visant à améliorer la teneur en nutriment des produits animaux ou encore diminuer la teneur en produit comme le cholestérol sont aussi envisagées.

### **Le clonage**

Le clonage chez le bovin semble fonctionner avec une efficacité raisonnable mais il est évident que les problèmes sont nombreux tant avant qu'après la naissance. Ici encore, le spectre des troupeaux de vaches composés de copies identiques ne semble pas se matérialiser. La variation génétique est essentielle à la sélection et permet aussi une meilleure survie en cas d'épidémie. Il existe bien quelques taureaux qui pourraient profiter de quelques copies durant les années où la demande pour leur semence est au maximum. Des cas comme Starbuck au Canada, dont la santé est excellente, démontrent aussi la faisabilité de maintenir une valeur génétique pour des dizaines d'années. Les autorités réglementaires tardent à se prononcer sur l'innocuité des descendants de taureaux clonés avec des cellules adultes. Leurs cas semblent être considérés différemment des taureaux clonés au moyen de cellules embryonnaires qui ont été disséminés au Canada au début des années 90. Les évidences scientifiques disponibles à l'heure actuelle semblent indiquer que les problèmes de santé des animaux clonés sont de nature épigénétiques et non transmis à la génération suivante.

Le clonage chez le bovin est par contre considéré comme une étape facilitant le développement de cette technologie chez l'humain. Est-ce que le docteur Wilmut sera un jour tenu responsable de bébés malades? L'argument que : *la science est amoral et que c'est l'usage que les gens en font qui peut être questionné* est un peu usé mais demeure valide dans la mesure où le scientifique a généralement des intentions bénéfiques dans la poursuite de ses recherches.

Le clonage offre par ailleurs un outil puissant pour des modifications génétiques d'envergure. En utilisant des lignées cellulaires il est possible de supprimer, modifier et d'ajouter plusieurs gènes sans compter l'apparition récente des chromosomes artificiels. En effet, récemment des bovins ont reçu un mini chromosome humain contenant les chaînes lourdes et légères des immunoglobulines (Hematech) dans le but d'avoir des animaux qui produiront des anticorps humanisés. Il reste tout de même à éliminer les gènes bovins endogènes (knock-out) sur les 2 allèles ce qui n'est pas une mince tâche. L'apparition de ces chromosomes artificiels permet d'imaginer des modifications à la fois substantielles et fines du génome des animaux domestiques. De plus, ces chromosomes pourront être fabriqués avec le potentiel de ne pas se répliquer durant la méiose rendant la modification temporaire et non transmissible. La même approche chez l'humain génère déjà des livres et des congrès à saveur futuriste.

### **La génomique**

Le génome humain est séquencé de même que celui de dizaines d'espèces dont la souris. Pour ce qui est du bovin, un congrès international s'est tenu à Montréal en mai 2003 sur le sujet. Pour un coût approximatif de 50M\$, une première lecture sera accomplie d'ici 2 ans de façon à permettre les comparaisons avec les espèces connues. Déjà, les banques internationales contiennent des milliers de séquences bovines et les comparaisons avec les séquences font en sorte que presque 90 % des clones bovins, séquencés à partir des cellules de la granulosa ou des embryons, trouvent un orthologue murin ou humain.

La principale conséquence de la génomique sera de permettre de comprendre et éventuellement de prédire les effets génétiques de tous les caractères. Malheureusement, la compréhension totale ou globale du génome n'est pas pour demain tant le système révèle une complexité grandissante. L'Homme a pris en charge le devenir de plusieurs espèces domestiques et cela depuis des millénaires, mais la révolution génomique donnera la clé du fonctionnement animal; il appartiendra alors à l'homme d'en faire bon usage. Afin de se prémunir des pertes dans la diversité génétique, plusieurs pays dont le Canada sont à mettre en place des banques de tissus, gamètes ou embryons. Les avancées en génomique permettront sans doute à moyen terme de cumuler cette information sur un substrat informatique ou encore sur des clones bactériens séchés sur du papier.

Les spécialistes de la reproduction animale ont plusieurs rôles à jouer dans cette révolution biologique. Il faut peser avec soin les conditions dans lesquelles les nouvelles technologies seront introduites dans la chaîne alimentaire. Non pas qu'elles posent un risque sérieux pour le consommateur mais plutôt parce qu'elles perturbent la perception de l'agriculture. La population mondiale continue de grimper mais il est à prévoir qu'une partie grandissante de la nourriture proviendra des plantes, surtout qu'avec la transgénèse, il devient envisageable d'améliorer la valeur nutritive, leur composition en acides aminés et même leur ajouter des gènes animaux afin d'en faire un aliment complet. Est-ce à dire que la production animale va disparaître? Possiblement, mais je ne pense pas que ceux qui liront ce texte en cette année 2004 verront un monde où les animaux auront complètement été remplacés par les plantes.

Enfin, les spécialistes ont aussi un rôle d'éducateur et de vulgarisateur pour faire en sorte que la société nous accompagne dans les développements technologiques. En restant en vase clos dans les instituts ou laboratoires à développer des technologies que personne ne justifie, risque de les voir refusées.

### **Abstract**

The number of technological breakthrough over the last 50 years has changed quite significantly the way reproduction is controlled in domestic animals. The consumer does not understand sufficiently these new technologies and/or does not want these in his food. As scientists and professionals, we must better explain and justify our work if we want to keep a good relation with the rest of the society.