

# Les développements scientifiques et commerciaux

Objektyp: **Chapter**

Zeitschrift: **Domaine public**

Band (Jahr): **35 (1998)**

Heft 1339-1340 **Numéro spécial**

PDF erstellt am: **12.07.2024**

## **Nutzungsbedingungen**

Die ETH-Bibliothek ist Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften. Sie besitzt keine Urheberrechte an den Inhalten der Zeitschriften. Die Rechte liegen in der Regel bei den Herausgebern.

Die auf der Plattform e-periodica veröffentlichten Dokumente stehen für nicht-kommerzielle Zwecke in Lehre und Forschung sowie für die private Nutzung frei zur Verfügung. Einzelne Dateien oder Ausdrucke aus diesem Angebot können zusammen mit diesen Nutzungsbedingungen und den korrekten Herkunftsbezeichnungen weitergegeben werden.

Das Veröffentlichen von Bildern in Print- und Online-Publikationen ist nur mit vorheriger Genehmigung der Rechteinhaber erlaubt. Die systematische Speicherung von Teilen des elektronischen Angebots auf anderen Servern bedarf ebenfalls des schriftlichen Einverständnisses der Rechteinhaber.

## **Haftungsausschluss**

Alle Angaben erfolgen ohne Gewähr für Vollständigkeit oder Richtigkeit. Es wird keine Haftung übernommen für Schäden durch die Verwendung von Informationen aus diesem Online-Angebot oder durch das Fehlen von Informationen. Dies gilt auch für Inhalte Dritter, die über dieses Angebot zugänglich sind.

# Les développements scientifiques et commerciaux

## ■ Gènes et génomes

**I**MAGINONS UN PRODUCTEUR qui désire obtenir des tomates jaunes. Il lui est déjà possible, par croisements successifs choisis dans une espèce très voisine – par exemple des tomates jaunâtres sauvages –, de modifier le répertoire génétique des tomates cultivées jusqu'à réaliser l'effet désiré. Dans ce sens, cette tomate, en fait l'immense majorité des plantes cultivées et des animaux domestiques, sont des organismes génétiquement modifiés, des êtres qui n'existaient pas dans la nature avant l'intervention de l'homme. Ce n'est pas de ces organismes que l'on débat.

Le producteur, s'il veut une tomate jaune, peut recourir au génie génétique et prélever ce trait «jaune» sous forme de séquence d'ADN sur toute espèce vivante: le jaune d'un citron, celui d'une jonquille ou des ailes d'un papillon, à condition bien sûr que le «gène jaune» ait été identifié dans ces espèces. La tomate ainsi obtenue sera «transgénique» une tomate toujours, mais avec un trait – le jaune pimpant – provenant d'une autre espèce. Le génie génétique permet donc d'obtenir des plantes ou des animaux que ni la nature ni les croisements traditionnels n'auraient pu réaliser. Tout en utilisant l'expression «organisme génétiquement modifié» (OGM), les promoteurs de l'initiative pour la protection génétique déclarent que celle-ci ne porte que sur

les «organismes génétiquement modifiés par génie génétique».

### Le génome humain

Quel grand projet «géographique», dévisé à trois milliards de francs et d'une durée de quinze ans, sera finalement réalisé avant les délais et à un coût inférieur à deux milliards? Non, il ne s'agit pas des NLFA mais du «Human Genome Project», l'ambitieux projet mis sur pied pour déchiffrer lettre par lettre les chromosomes humains.

Au début, le monde politique était plus enthousiaste que les scientifiques: séquencer le génome humain constituait un projet aussi évident qu'aller sur la lune; mais on ne trouvait pas de biologistes prêts à accomplir ce travail anonyme, alors qu'il était déjà possible d'étudier des gènes individuels qui pourraient leur apporter la gloire. Au lieu de construire un grand complexe industriel de séquençage, on eut donc l'idée de confier des contrats à de petits groupes en compétition, avec des objectifs progressifs: d'abord on établirait la carte des chromosomes et l'on démontrerait la faisabilité du séquençage total sur de petits organismes, puis on développerait l'automatisation du processus et le séquençage proprement dit. Moins de cinq ans après les premiers balbutiements,

les premiers objectifs auraient dû être atteints.

### Genèse des travaux

Les cartes d'abord. L'équipe-phare du Centre du polymorphisme humain de Daniel Cohen a produit à ce jour une carte qui couvre probablement 75% du génome, à basse résolution (en moyenne, les poteaux indicateurs sont distants de plus d'un million de bases d'ADN). Des cartes dites de seconde génération apparaissent rapidement (résolution environ cinq fois supérieure). Mais les cartes intégrées, qui contiennent à la fois les poteaux indicateurs et les gènes connus, sont encore de la musique d'avenir – proche.

Les organismes modèles ensuite. Le 28 juillet 1995, la revue *Science* annonce que, pour la première fois, le génome d'un organisme vivant et autonome, capable de se nourrir et de se reproduire, a été complètement déterminé. Il s'agit d'une humble bactérie *Hemophilis influenzae*, variante laboratoire, dont les cousins pathogéniques provoquent méningites et otites. Le génome du microbe s'étale sur 1 800 000 bases d'ADN (soit 1/400 de celui de l'homme), et comporte 1743 gènes (80 000 à 100 000 chez l'homme). 736 de ces gènes sont nouveaux, ce qui nous vaudra autant de publications sans doute. L'enthousiasme des patrons de la «big science» se comprend: c'est une petite équipe qui a séquencé ce génome complet – ils sont tout de même quarante auteurs – pour un coût inférieur à 50 cents par base. Séquencer tout le génome humain est désormais faisable.

Les chercheurs n'attendent pas bien sûr la détermination complète du génome humain pour s'intéresser à un gène précis; ainsi du gène BCRA1, de fonction inconnue mais dont l'altération augmente le risque de cancer du sein. Ce cancer touche environ

5% des femmes. Parmi celles-ci, une sur vingt manifeste une mutation dans le gène BCRA1; parmi les femmes qui ont une altération dans ce gène, le risque de développer le cancer est de plus de 80%. Les mutations de ce gène sont tellement tortueuses qu'elles sont mises à jour interactivement sur Internet.

Au fur et à mesure que l'on découvre ces gènes de risque, parviendrons-nous à éviter que l'on discrimine, au niveau des assurances maladie par exemple, les personnes qui, au vu de leur bagage génétique désormais explicite, risquent de coûter cher?

### Progrès de la thérapie génique

Face aux mutations entraînant des maladies, il y a possibilité de correction par thérapie génique. Alors que les essais foisonnent (plus de 500 essais en cours aux États-Unis), il n'y a à l'heure actuelle aucune guérison enregistrée par thérapie génique. Le problème majeur réside dans l'efficacité du transfert du «bon» gène dans la cellule malade. Seules 5% des cellules que l'on voulait modifier le sont, avec des effets positifs (s'ils existent) extrêmement variables.

D'autre part, l'homme n'est malheureusement pas qu'une grosse souris, et les essais qui, chez l'animal, faisaient régresser certaines tumeurs ont été négatifs chez l'homme. Par ailleurs, un traitement génique peut être toxique pour un patient à des doses mille fois inférieures à celles qui, chez l'animal, n'avaient pas encore d'effets dangereux. Mais au bout du projet du génome humain, il y aurait 80 000 à 100 000 gènes candidats potentiels à la thérapie génique! Le développement d'un être humain est guidé par 750 millions de lettres d'ADN; le tout tiendra sous forme banale de séquences ACGT sur un seul CD. «Tout l'homme sur CD»: le cadeau pourrait être prêt pour Noël 2005.

## ■ Une technique encore adolescente

**1** 983 VIT LA première plante transgénique au sens moderne, c'est-à-dire une plante ayant incorporé dans son génome un gène d'une autre espèce; en l'occurrence, le planton de tabac avait incorporé le gène de l'alcool déshydrogénase de la levure (ce qui ne lui était d'ailleurs d'aucune utilité). Quatorze ans plus tard, plus d'une vingtaine de variétés transgéniques sont déjà commercialisées et rien que pour l'Union Européenne, il y a plus de deux mille projets de transformations de plantes. Ce développement extraordinaire nous empêche peut-être de rester attentif au fait que les promesses de cette technologie sont encore celles de sa jeunesse et de son immaturité.

À y regarder de plus près, la jeunesse – ou l'immaturité – de la technique transparait, au niveau de l'insertion du gène, de la sélection des cellules transgéniques, de la stabilité des caractères. Pour insérer un gène désiré dans des cellules végétales dissociées – on ne peut transformer une plante différenciée – on utilise essentiellement les capacités étonnantes d'un microbe naturel modifié pour la circonstance, *Agrobacterium tumefaciens*, qui, exemple rarissime, transfère une partie de son ADN dans les chromosomes de la plante lors de l'infection; les producteurs de plantes transgéniques ne manqueront pas de relever qu'au fond ils ne font que copier la nature; mais le transfert de matériel génétique d'une bactérie vers un organisme multicellulaire est tout à fait exceptionnel; l'*agrobacterium* d'ailleurs ne transfère qu'un seul gène utile à sa croissance. Plus récemment, on sait aussi bombarder les cellules avec des particules d'or recouvertes de l'ADN du gène à insérer. Mais dans les deux cas, on ne peut pas «diriger» l'insertion du gène, qui s'installera au hasard dans le génome de la plante réceptrice. Dans le pire des cas, un gène important de la plante sera inactivé.

On ne peut pas non plus contrôler le nombre de copies insérées de ce gène, nombre variable par cellule. Comme un

grand nombre de cellules n'intégrera aucune copie, il faudra sélectionner les cellules transformées. Dans ce but, au gène «utile» que l'on veut insérer dans la plante, il faut adjoindre en tandem un gène «marqueur» (souvent un gène qui confère à la cellule une résistance à un antibiotique); puis on élève les plantons dans un milieu qui contient cet antibiotique – seules les cellules transgéniques survivront. Mais la résistance à l'antibiotique restera insérée dans le patrimoine génétique de la plante, même au moment de la mise en culture commerciale. Finalement, lorsqu'une plante adulte, fertile, est dérivée des cellules transformées, on ne sait pas contrôler (ou garantir) le niveau d'expression du nouveau gène. C'est assurément un problème quand le trait transgénique est une résistance à un ravageur (cas du coton Bt®); l'étude de la stabilité d'une plante transgénique prend du temps et doit être faite dans des conditions réalistes; ces études se heurtent à la fois à l'opposition d'organisations écologistes pour des expériences en plein champ et à la pression des firmes agro-industrielles pour rentabiliser le plus rapidement possible les énormes investissements consentis.

En dehors d'intérêts commerciaux évidents – la même firme produisant l'herbicide et la plante résistant à cet herbicide – la vogue des plantes transgéniques résistant à un herbicide précis s'explique simplement par le fait «qu'on sait le faire». En effet, ces résistances sont simples, elles sont conférées par un seul gène et sont plus faciles à réaliser. Si l'on veut créer une plante alimentaire résistant à la sécheresse, à la salinité, aux nuits fraîches, ou un blé qui fixerait l'azote du sol, on touche à des traits multigéniques. Ces transformations multiples, on ne sait pas les faire. On aimerait aussi pouvoir contrôler ces gènes insérés, par exemple exprimer les résistances seulement en cas de présence de ravageurs, et diriger l'expression aux parties concernées de la plante (exemple fictif: seuls les bourgeons exprimeraient l'arsenal génétique antigél).

## ■ Premières applications: coton de couleur, colza, tomate

LES PLANTEURS INDUSTRIELS de coton sont ennuyés par l'incapacité de cette plante à produire des fibres d'une autre couleur que le blanc naturel. De multiples essais – reprenant des connaissances traditionnelles – ont bien produit du coton aux fibres brunes ou vertes mais le rendement était très bas; et quand le rendement était bon, alors la couleur évoquait, au mieux, des bancs de brouillard matinaux. Mais fin juillet 1996, l'Office américain des brevets accorde le brevet US 5530185 à la compagnie californienne Calgene (rachetée par le géant Monsanto); et celle-ci d'annoncer du coton transgénique brun, bleu et noir dans les magasins pour 1999 (le rouge suivrait peu après).

Le coton, c'est en fait les soies qui recouvrent les graines; il fait partie de l'appareil sexuel de la plante. Pour que la plante transgénique ne soit modifiée que dans la partie voulue, il faut s'assurer de posséder, en plus du gène qui modifierait la couleur, un élément de contrôle qui restreigne l'expression de la nouvelle couleur dans les cellules sexuelles de la plante. La maîtrise de ces éléments de contrôle, appelés promoteurs, constitue un domaine majeur de la recherche fondamentale – elle est essentielle à l'ère transgénique. Ici le promoteur (breveté) est un élément (appelé pZ), qui dans la tomate par exemple est spécifique aux cellules ovariennes. Pour la couleur, on prend (si on désire des tons bruns et noirs) le gène de la mélanine qui colore aussi nos peaux humaines. Sauf accident commercial, nous verrons bientôt des champs de coton multicolore rendant inutile les colorants et dont les couleurs ne partiront pas au lavage. On peut imaginer quelques risques de santé, tels qu'allergies aux protéines couleurs introduites. Pour la mélanine nous savons que cette allergie ne frappe que l'extrême-droite.

Plus préoccupante est l'évolution des rapports entre les agriculteurs et les producteurs de graines. Dans le cas présent du coton-

couleur, Calgene ne vend pas la graine, mais la prête (procédé appelé «identity-preserved production»). Les paysans seront payés pour planter le coton transgénique puis Calgene reprendra les balles de coton pour les vendre elle-même à l'industrie textile. Les producteurs deviennent des métayers, – bien payés, semble-t-il, dans le cas présent.

### Le colza transgénique s'éparpille

La recherche publique centrée sur les risques de dissémination de plantes transgéniques est infinitésimale comparée aux énormes investissements des firmes agro-industrielles. Mais quand ces études sur le comportement des plantes transgéniques en conditions normales de culture viennent à être publiées, elles nous réservent quelques surprises. Deux de ces rapports, traitant du colza, ont été publiés dans le magazine *Nature* (7 et 14 mars 1996) mais dans une rubrique «Scientific correspondence», indiquant que l'article n'a pas suivi l'évaluation normale par experts.

La première équipe montra que, en conditions d'agriculture commerciale, le pollen du colza (transgénique ou non) voyage régulièrement sur des distances de 1,5 à 2,5 km, à faible densité il est vrai. La question se pose alors du comportement, loin du champ initial, de ce pollen. Dans le cas présent, le colza transgénique est un colza qui a été rendu résistant à un herbicide particulier, le *Basta* (techniquement, ce colza est «tolérant à la glufosinate»). Aussi longtemps que les paysans utiliseront la faux pour le contrôle de la croissance, la plante transgénique n'a pas d'avantage sélectif sur les autres. Dans le seul cas où l'utilisation d'herbicide se généraliserait, remplaçant la faux, les plantes transgéniques, plus précisément les hybrides entre un pollen transgénique venu de loin et une plante «sauvage», auraient un avantage et occuperaient rapidement le lieu de culture.

La deuxième étude, de prime abord plus inquiétante, exploite le fait que le colza utile (*Brassica napus*) possède un cousin qui est une mauvaise herbe (*Brassica campestris*), qui hybridise spontanément; le transfert du gène de la résistance du colza à la mauvaise herbe est donc possible. Pire encore: à la surprise des chercheurs, ces hybrides n'étaient pas stériles mais capables de se croiser avec la *Brassica campestris*; ainsi, après deux saisons seulement, il y a dans des champs des mauvaises herbes transgéniques, fertiles et résistantes à un herbicide. La seule solution est-elle alors d'interdire la dissémination des plantes transgéniques? Si, ici, la condition de la dissémination est l'existence naturelle d'un cousin mauvaise herbe, d'autres cultures, telles le maïs et les patates, n'ont pas, en Europe du moins, de

parenté dans les mauvaises herbes. De plus, la plupart des hybrides connus sont stériles. Le jugement au cas par cas s'impose donc. Il est refusé par l'initiative, mais préconisé dans l'avant-projet GenLex.

### **Le coton Bt® et Roundup Ready® se défend mal**

Lors de la première saison commerciale du coton Bt® – coton où une protéine anti-chenilles produite normalement par une bactérie a été introduite –, les chenilles ont attaqué un nombre important de champs. Pourquoi? Les raisons en sont encore disputées: était-ce une année exceptionnellement riche en chenilles, comme l'affirme Monsanto, ou, et c'est plus probable, les tests en plein champ avaient-ils été bâclés

## **La belle tomate qui ne vieillit pas**

Au printemps 1994, une nouvelle tomate est annoncée en grande pompe au monde entier: la «Flavr Savr®», tomate transgénique dont la maturation a été ralentie. Elle peut être cueillie plus mûre, être transportée et arriver encore belle au supermarché.

Qu'avait-elle donc de si spécial, cette Flavr Savr? Pour la tomate comme pour l'être humain, le vieillissement est à la fois une maturation souhaitée et un ramollissement maudit. Pourrait-on dissocier les deux processus? Lorsque la tomate vieillit, elle détruit activement les parois qui entourent ses cellules; le gène de l'enzyme responsable, la polygalactorunase (PAG), est connu, tout comme la partie régulatrice (promoteur) de ce gène, c'est-à-dire la séquence d'ADN qui est utilisée pour enclencher/déclencher l'utilisation de la PAG. Les scientifiques ont alors construit l'entité biologique suivante: le promoteur du gène de la polygalactorunase, puis la séquence inverse (anti-sense, en jargon), et deux séquences conférant la résistance à deux antibiotiques. Seules les cellules qui ont incorporé cette séquence après injection dans leur ADN survivent aux deux antibiotiques; ces cellules donnent naissance au planton transgénique. Lorsque le fruit mûrit, il va transcrire à la fois le message pour faire l'enzyme PAG, et celui qui lui est contraire; les deux messages vont se neutraliser, et la tomate, faute de détruire les parois cellulaires, restera ferme. Jusqu'ici, les tomates étaient cueillies vertes, et vieilles à l'éthylène après transport; le traitement confère une belle couleur, mais ne mûrit pas le goût; avec Flavr Savr, on peut garder la tomate beaucoup plus longtemps sur le plant et la cueillir rouge, épanouie et résistante à la pression.

Trois ans après, c'est en vain que vous chercherez la belle Flavr Savr sur les rayons des supermarchés, américains ou autres. Calgene, entre temps rachetée par Monsanto, se borne présentement à produire des Flavr Savr pour purée, autorisées hors États-Unis en Angleterre où le distributeur Safeway prétend connaître un bon succès: deux consommateurs sur trois utiliseraient cette purée-là (les boîtes porteraient le label OGM). Mais de tomates entières, point. Explication: d'une part, on n'a pas réussi à la cultiver avec des rendements suffisants, et d'autre part, les tomates arrivaient trop fréquemment en purée aux rayons des supermarchés, probablement parce que le gène «ralentisseur» introduit ne s'était pas correctement exprimé.

avant la commercialisation, comme semblent l'indiquer certains scientifiques ayant travaillé pour la compagnie?

Première saison commerciale encore du coton Roundup Ready® – coton rendu résistant à un herbicide, le Roundup® (le coton et l'herbicide sont vendus par Monsanto, la résistance provient d'un gène bactérien). Or à peu près 20% des plantes transgéniques ont perdu leurs capsules fleuries de manière précoce. La cause en est encore inconnue, mais c'est une contradiction fondamentale avec le dogme du génie génétique – en tout cas appliqué aux plantes: l'on change une

plante seulement ponctuellement et uniquement en rapport avec le gène introduit. Or il n'y a pas de liens de cause à effet entre la capsule et la résistance à un herbicide. Ce qui introduit un élément d'imprévisibilité et nécessiterait des tests en plein champ avant commercialisation, menée de façon plus importante et sérieuse que jusqu'à présent.

Pour une excellente discussion sur la problématique des plantes transgéniques: P. Stocco, *Génie génétique et environnement*, Georg, Genève, 1994.

## ■ Premier bilan à propos des plantes transgéniques

LES PLANTES TRANSGÉNIQUES sont certainement l'élément du génie génétique le plus politiquement sensible: non seulement elles doivent être disséminées et peuvent représenter un danger pour l'environnement ou la biodiversité, mais elles sont souvent destinées au domaine de l'alimentaire et évoquent des risques de santé (allergies). En outre elles impliquent la création de monopoles dans lesquels les paysans seraient réduits à un statut de métayer puisqu'avec les graines transgéniques brevetées, ils perdraient leur droit de réensemencer.

Trois thèmes récurrents dans notre analyse: les plantes transgéniques effrayent et sont souvent «diabolisées»; les décisions d'autorisation manquent de transparence, et enfin la qualité de la recherche avant commercialisation (études d'efficacité et de risques), menée surtout par les firmes agro-industrielles, laisse à désirer.

Des procédures d'autorisation claires, des tests indépendants, des essais plus complets en plein champ (interdits d'ailleurs par l'initiative) sont plus que jamais nécessaires.

### Appréciation globale

L'appréciation globale de cette technique est difficile. Deux citations pour illustration.

Dans une réponse à un lecteur bâlois de *Domaine Public*, M. Georges Rossier, de Novartis, écrit: «L'adjonction d'un gène bien caractérisé, même provenant d'un organisme non apparenté, à une plante qui en contient déjà 100000 n'en change pas les caractéristiques de base. Une plante de maïs génétiquement modifié reste une plante de maïs. Le génie génétique est donc un moyen d'atteindre le but poursuivi de façon beaucoup plus ciblée qu'avec la sélection traditionnelle». Urs R. Joss, (*Basler Zeitung* du 25 avril 97), biologiste transfuge de Ciba-Geigy, s'interroge sur cette conception: «Au lieu d'argumenter que les plantes transgéniques sont sans problème parce qu'elles n'ont été modifiées qu'en un seul point, on pourrait aussi souligner la puissance de ce génome, puisqu'une modification ponctuelle peut produire du soja résistant à l'herbicide, et du riz et des pommes de terre résistant aux ravageurs!»

### Le laboratoire en plein champ: catalogue des risques

Il est clair aussi que le chercheur, être de laboratoire, travaille soudain dans un milieu beaucoup moins contrôlable quand les essais ont lieu dans la nature. La prudence s'impose donc. Le risque majeur pour l'en-

vironnement imputé aux plantes transgéniques est celui du transfert horizontal: puisqu'une séquence d'ADN a pu être insérée dans le génome hôte, pourquoi ne pourrait-elle pas en être rejetée plus tard, puis transférée dans la mauvaise herbe d'à côté?

Le biologiste est convaincu de ne faire qu'une imitation des processus naturels; les échanges d'ADN sont pratiqués depuis l'avènement de la vie sur terre et constituent même un de nos passe-temps favoris. Malgré le nombre considérable de variétés obtenues par les procédés classiques, aucun transfert de propriétés n'a jamais été rapporté. Le risque de transfert horizontal est probablement minime.

On évoque aussi un risque pour la santé, qui peut provenir de deux sources:

Pour sélectionner les plants transgéniques, on a recours à des gènes conférant la résistance à des antibiotiques; ceci génère une peur infondée sur des possibilités de transfert de ce gène (en réalité dissous comme le reste de la plante par les sucs gastriques) aux bactéries présentes dans notre corps.

Au moment de la construction de la plante transgénique, l'insertion du gène se fait au hasard, et peut donc interrompre un autre gène et ainsi créer des effets indésirables (dépistables par des essais rigoureux).

Mais les vrais risques viennent plutôt de l'efficacité des plantes transgéniques. Si une plante transgénique trouve grâce auprès des consommateurs, elle éliminera d'autres variétés cultivées, non pas par transfert horizontal de gènes, mais sous la contrainte des lois du marché; si elle est brevetée, l'agriculteur sera obligé d'acheter les semences chaque année (le replantage/repiquage sera probablement interdit).

### **Enthousiasme et panique**

Trente-cinq plantes transgéniques ont été approuvées pour commercialisation de 1994 à 1997. Bien sûr, question surfaces plantées, c'est encore modeste: six millions d'hectares de plantations transgéniques en 1997. Pour le maïs, par exemple, sur les trente-deux millions d'hectares plantés aux États-Unis,

moins de trois millions d'hectares le sont en maïs transgénique (provenant essentiellement de Novartis et de Monsanto). Curieusement, c'est l'Argentine (avec 1,5 million d'hectares, de soja surtout) qui arrive en seconde place des surfaces agricoles transgéniques.

En Europe, la situation est (encore?) loin d'être celle de l'acceptation joyeuse qui prévaut aux États-Unis. Ainsi, les quinze expériences (à petite échelle, mais en plein air) conduites par des universités allemandes l'an passé ont été en partie détruites par les « activistes », y compris les recherches destinées à étudier la dissémination involontaire de ces plantes.

Soulignons aussi la foi qui anime les capitalistes américains: ainsi, malgré la tomate-qui-ne-pourrit-pas, le coton-résistant-aux-BXN (un herbicide), le colza-qui-contient-des-huiles-tropicales, et bientôt le coton-couleur, la compagnie Calgène (filiale Monsanto) qui propose ces produits est hautement déficitaire depuis sa création.

### **Modalités d'admission problématiques aux USA**

Trois agences se partagent le processus d'admission des variétés transgéniques. L'EPA (Environmental Protection Agency) vérifie si les herbicides ou pesticides contre lesquels les plantes ont été rendues résistantes sont des substances autorisées; mais elle n'évalue pas les risques associés à la plante transgénique; la FDA (Food and Drug Administration) fait une analyse abrégée du dossier sécurité fourni par les firmes; et l'USDA (United States Department of Agriculture) vient d'édicter de nouvelles règles qui auront pour effet que 99% de tous les essais plein champ pourront être entrepris sans autorisation. Pour la commercialisation, l'USDA a introduit le concept de « plantes proches parentes »: si une de ces plantes est déjà approuvée, les plantes/transgènes similaires subiront un processus d'autorisation accéléré.

À l'heure où la Suisse et l'Europe cherchent un cadre légal pour le génie génétique qui ne soit pas celui de l'interdiction, il est intéressant – et inquiétant – de constater qu'aux États-Unis les premiers avatars des plantes



transgéniques commerciales coïncident avec une dérégulation et une accélération des procédures d'admission.

### **Des garde-fous à l'exploitation économique**

Les États-Unis, en assouplissant leur réglementation, favorisent leurs entreprises dans la course aux brevets et aux marchés futurs; ils mettent sous pression les autres pays technologiquement avancés qui ne pourront pas résister longtemps à leurs industriels. La concurrence conduit à des essais de plus en plus téméraires, au-delà des limites qu'exigerait l'insuffisance de données sûres au sujet de l'impact écologique de tels essais. Par ailleurs, à cette libéralisation des conditions d'expérimentation s'ajoute un vide complet en matière de responsabilité: qu'il s'agisse d'accident ou de conséquences se révélant dommageables à long terme.

Il ne s'agit pas de rejeter en bloc et sans les examiner les possibilités ouvertes par la biotechnique. Brandir l'anathème, exiger moratoires et interdictions ne fera pas avancer le débat. Par contre, les autorités doivent imposer des contraintes en matière de sécu-

rité, l'obligation d'investiguer en profondeur les risques encourus avant de se lancer en grandeur nature dans la culture de plantes transgéniques, une obligation qui coûtera cher mais qui fera réfléchir les producteurs. Discipliner la biotechnique, c'est aussi lui indiquer les objectifs prioritaires en matière de politique agricole et de promotion de la diversité des espèces; c'est exiger d'elle des compensations financières en faveur des pays du tiers-monde d'où proviennent la plupart des espèces végétales que nous consommons. Et c'est surtout établir des règles internationales sur la sécurité et la responsabilité pour que cesse cette dangereuse course à la dérégulation au nom d'intérêts économiques nationaux à courte vue.

Mais de l'autre côté, il faut reconnaître aussi que les plantes transgéniques constituent un problème nouveau, à prendre en compte dans un cadre légal complet; en particulier, «l'acceptabilité sociale» de ces plantes, discutée dans un comité éthique national, ne devrait-elle pas être un critère de leur autorisation? Acceptabilité qui passe fondamentalement par la preuve qu'elles ne seront pas une menace – de plus – pour la biodiversité et le développement durable.

## ■ Les souris et les hommes

**S**OURIS SENSIBLES AU CANCER, souris fluorescentes dans le noir, moutons produisant du lait enrichi en protéines humaines, mouches à vinaigre avec yeux ou pattes supplémentaires, têtards sans tête – et bientôt porcs humanisés pour des transplantations d'organes chez l'homme, les animaux transgéniques ont envahi nos laboratoires, nos médias et notre imaginaire.

Dans ce chapitre, nous distinguerons les animaux transgéniques de laboratoire des animaux de rapport (chèvres, moutons, vaches). L'initiative pour la protection génétique interdit, absolument, les animaux transgéniques. Or, et ce n'était peut-être pas prévisible, les souris transgéniques sont devenues banales, omniprésentes et nécessaires. Conceptuellement, les souris transgéniques sont la transposition au vingtième siècle des ablations d'organes pratiquées au début de la médecine expérimentale – au lieu d'extirper le bourgeon d'une patte, on extirpe un gène impliqué dans la formation de la patte.

Interdire ces petites souris handicaperait de manière irréversible la biologie dans notre pays. Quant aux animaux de rapport, qui sont «disséminés» dans la nature, ils devraient effectivement être l'objet d'un meilleur cadre légal, surtout s'ils sont destinés à l'élevage.

Au début des années quatre-vingt, il devint possible d'introduire dans les chromosomes de cellules de vertébrés des séquences d'ADN exogènes. Possible mais pas facile, pour au moins deux raisons: le biologiste a peu de contrôle sur l'endroit exact où ces séquences d'ADN supplémentaires s'insèrent dans les chromosomes. Il doit donc longuement tester qu'aucun autre gène important n'a été inactivé par cette insertion; et si l'insertion – ou l'excision – est réussie, il faut encore que la modification soit transmise à la lignée germinale pour que celle-ci devienne héritable. Un travail de longue haleine donc.

Communément, on peut ainsi distinguer les souris transgéniques: 1. les animaux où l'on remplace un gène par un autre (dans une souris, remplacer l'hormone de croissance par celle du rat); 2. les animaux où l'on inactive («knock out» en jargon) un gène, par exemple une protéine nécessaire au système immunitaire, rendant ainsi l'animal immuno-déficient; ces souris sont connues dans le jargon sous le nom de «souris knock-out»; 3. les animaux où l'on greffe un gène supplémentaire – un oncogène humain, par exemple, comme dans le cas de l'Oncomouse.

### Pourquoi des souris transgéniques?

Dans les laboratoires, les souris transgéniques sont populaires pour une simple raison: dans la plupart des projets scientifiques, on connaît la séquence d'un gène bien avant la fonction de la protéine dont il est responsable. Pour découvrir cette fonction, les souris transgéniques, où ce gène est enlevé ou modifié, représentent un outil extraordinairement puissant. Si un mécanisme cellulaire est perturbé ou supprimé dans une souris transgénique, cela nous indiquera que le gène à l'étude est impliqué. En corollaire, on a besoin d'un très grand nombre de souris transgéniques différentes pour ces études – au moins une par gène: il n'est pas rare aujourd'hui qu'une publication scientifique soit basée sur l'utilisation d'une dizaine de souris transgéniques différentes.

Il est vrai que les premières souris transgéniques, rapidement médiatisées (par exemple la souris géante qui avait hérité de l'hormone de croissance du rat et l'Oncomouse), maladroitement brevetées, traînent avec elles des relents de monstruosité. En vérité, les souris transgéniques ne sont pas une panacée, mais un petit outil, crucial certes, qui nous aidera à comprendre l'interaction entre l'environnement et les gènes, ce qui est et sera une des grandes interrogations de la biologie au siècle prochain.

## Souris transgénique et cancer

En 1983-1984, un groupe de chercheurs de l'Université de Harvard réussit à créer un muridé vedette, en insérant un gène de cancer humain (un « oncogène » qui développait facilement des tumeurs du sein) dans une souris. Un pur outil de recherche, mais le coût de production et de maintien d'une telle lignée (50 à 100000 dollars par an) poussa l'Université à demander une patente sur la souris, qui devint ainsi le premier animal à être breveté (en 1987 aux USA) et changea son nom en Oncomouse®; les droits exclusifs furent vendus à Dupont de Nemours. Dans la pesée des intérêts, il y a d'un côté la petite Oncomouse® qui développera certainement un cancer du sein et en souffrira, et de l'autre, l'avantage de pouvoir tester traitements et substances chimiques cancérigènes sur une souris plutôt que sur des femmes; l'avantage de disposer d'une telle souris est évident lorsqu'il s'agit d'étudier l'efficacité de substances nouvellement produites. Avec le recul, on sait que ce modèle ne fut pas un grand succès commercial pour Dupont de Nemours, et que l'approche du cancer par un seul oncogène ne peut être qu'une toute première étape.

## Souris transgéniques et encéphalopathie spongiforme

Les prions, ces formes anormales d'une protéine normale présente chez tous les mammifères, causent peut-être la maladie de la vache folle. Une souris transgénique « knock out », sans le gène pour la protéine cellulaire normale du prion, a été créée; ces souris sont un bon modèle pour étudier le rôle – encore inconnu – du « prion normal », et l'infectiosité de prions apportés de l'extérieur. Cette souris sans prion cellulaire présente, et ce fut une surprise, un cycle circadien (rythme journalier) légèrement allongé par rapport à une souris normale – ce qui a pu entraîner les chercheurs sur la piste de la fonction normale de la protéine prion. D'autre part, ces mêmes souris ne pouvaient plus être infectées par l'agent de la vache folle: il faut donc un « bon » prion propre à soi pour que le prion muté soit efficace. Plus récemment, toute une batterie de souris transgéniques, à qui il manquait à

chacune un type de globule blanc (les lymphocytes) a été utilisée; le prion, efficace s'il était inoculé directement dans le cerveau au laboratoire, devait normalement utiliser la voie sanguine pour l'infection. Le type de lymphocyte nécessaire à l'infection a été ainsi déterminé, ce qui ouvre la voie, encore longue, à un traitement de la maladie.

## Souris transgéniques et compréhension du système nerveux

Les souris transgéniques permettent la dissection des effets des neurotransmetteurs, ces molécules sécrétées par des cellules nerveuses et qui transmettent l'activité. Les principaux sont le glutamate (excitateur) et le GABA (inhibiteur), puis la sérotonine et la dopamine (effets complexes).

Ainsi d'une souris transgénique privée de l'enzyme (MAOA) qui dégrade la sérotonine: petite, elle recule au lieu de tourner; adolescente, elle est peureuse, court partout et mord l'expérimentateur; adulte, les mâles ont des comportements sexuels inappropriés (sic!), empoignent une femelle non réceptive et la font couiner en moyenne 113 fois ( $\pm 20$ ) par demi-heure. Ailleurs, les souris mâles privées d'un récepteur (5HT1B) à cette même sérotonine n'attendent que 80 secondes pour attaquer un intrus (au lieu des 160 secondes d'un individu non mutant). Les souris dépourvues d'un transporteur de dopamine (le transporteur rapatrie la dopamine sécrétée) deviennent indifférentes à la cocaïne et aux amphétamines, et souffrent d'hyperactivité locomotrice.

À l'exception de la célèbre Oncomouse®, peu de souris transgéniques ont été brevetées. Autre exemple de souris avec brevet américain (à l'avenir commercial peut-être prometteur): la HuMab-Mouse® de GenPharm, souris manipulée pour produire des anticorps humains.

Le souci principal des chercheurs qui créent des souris transgéniques n'est pas le brevet mais la recherche de solutions financièrement intéressantes pour le maintien de ces colonies. Ainsi, les Jackson Laboratories (USA) maintiennent « sans but lucratif » une grande banque de souris transgéniques, accessibles aux chercheurs du monde entier.

## ■ Animaux de rapport: veaux, moutons, saumons

**E**N ÉTÉ, les populations du bord de l'eau s'intéressent aux décolletés plongeants. Ce phénomène entraîne, vers la fin août, une élévation générale du taux de testostérone, bénéfique pour la reproduction de notre espèce. Mais une minorité voit dans la glande mammaire un bioréacteur capable de produire des protéines utiles.

### La glande mammaire est un bioréacteur

Imaginez des chercheurs occupés à traire des souris et des rats... Au début des années quatre-vingt, on caractérisa une nouvelle protéine du lait de rongeurs, la *whey acidic protein*, WAP. Question simple: comment se fait-il que cette protéine apparaisse dans le lait et non ailleurs? Tout près de l'AND qui code pour cette protéine, il y a une séquence régulatrice (elle-même de l'ADN), que les biologistes appellent le « promoteur » du gène WAP. Ce promoteur, semblable à un interrupteur, réagit à l'hormone de la lactation, la prolactine. Il suffit alors de bricoler une nouvelle séquence d'ADN, comportant d'un côté le promoteur du gène WAP et de l'autre l'ADN codant d'une protéine choisie (par exemple l'hormone de croissance humaine) pour que, par micro-injection dans un oocyte, on réussisse à créer un mammifère transgénique qui aura inclus cette séquence dans son oocyte d'abord, puis dans toutes les cellules du corps de l'animal; il pourra donc la transmettre à sa descendance, mais seuls les tissus répondant à la prolactine (en clair, la glande mammaire) utiliseront cette séquence et produiront la nouvelle protéine. La glande mammaire comme bioréacteur est née, en 1987.

### Moutons et vaches

Tracy naquit en 1990, en Écosse, premier mouton transgénique à produire dans son lait une protéine humaine, l'alpha 1-anti-trypsine humaine utilisée dans le traitement

des emphysèmes. Un litre de son lait vaut mille francs. Elle peut en produire 700 par an; on ne la verra donc pas sur nos alpages, mais elle broutera derrière des barrières électrifiées. Dans le troupeau de son propriétaire, PPL Therapeutics, il y a 200 moutons transgéniques (et 2300 moutons normaux, pour dérouter les militants des mouvements opposés à ces recherches).

Autre mammifère transgénique, dont on a peu de nouvelles: Herman (né en décembre 1990; propriétaire: le Hollandais Pharming BV) et ses descendantes qui doivent sécréter dans leur lait de la lactoferrine humaine, à rajouter au « lait maternel » en poudre. La commercialisation de la lactoferrine faisait craindre une reprise de la publicité dans le tiers-monde pour les avantages du lait en poudre; mais annoncée pour 1996, elle n'a pas (encore?) eu lieu.

En dehors du choc moral que ces animaux provoquent (des vaches produisant du lait humain!), ils ne paraissent pas pouvoir créer un désastre écologique. Ils ne sont pas non plus une panacée; la production de protéines humaines par cette voie restera chère et confinée dans des élevages de haute sécurité; de nombreux problèmes doivent encore être résolus: la santé de ces animaux, la stabilité des modifications génétiques au fil des générations, la qualité des protéines produites (les protéines complexes sont modifiées par la cellule après leur synthèse et il faut s'assurer que la cellule non humaine produit les modifications identiques à celles des cellules humaines) et surtout la garantie de pureté du produit final. On n'aimerait pas voir dans le lait en poudre amélioré une mixture de lactoferrine humaine et de prions.

### Saumons, truites et carpes

Une cinquantaine de laboratoires produisent des poissons transgéniques, créés en vue d'une croissance accélérée. Par exemple, en

remplaçant l'hormone de croissance d'une espèce de saumon d'élevage par celle d'une autre, on crée un poisson transgénique qui grandit au moins dix fois plus vite et peut être mis sur le marché après un an d'élevage, – il en faut trois normalement. D'autres manipulations consistent à injecter l'ADN de l'hormone de croissance de la truite dans la carpe (accélération de croissance de 40%), ou bien à multiplier, par injection, les copies de ce même gène (augmentation de croissance de 60%). Ces poissons sont capables de s'accoupler avec leurs cousins sauvages, et s'ils devaient s'échapper un jour, ils les élimineraient par leur voracité et détruiraient la biodiversité. En Norvège, les saumons d'élevage – non transgéniques – échappés des enclos ont complètement supplanté les saumons sauvages. Des efforts sont entrepris pour rendre ces poissons stériles, en changeant le nombre de leurs chromosomes, mais on connaît mal la stabilité de ces manipulations au fil du temps. Alors que la biotechnologie est généralement l'affaire des États-Unis, de l'Europe et du Japon, pour ce qui est des poissons transgéniques, il y a autant de laboratoires en Chine qu'aux États-Unis. La Chine, qui semble avoir éliminé les poissons natifs par surpêche, n'attendra certainement pas les années nécessaires pour les études d'impact. De même, les laboratoires commerciaux mettent au point des *joint ventures* dans des pays à moindre sensibilité écologique; ainsi, un saumon transgénique mis au point en Écosse (Otter Ferry Salmon Ltd) sera élevé et commercialisé d'ici l'an 2000 au Chili.

### **Le clonage au service des animaux transgéniques**

Un des problèmes techniques des moutons transgéniques réside dans le fait qu'ils

sont extrêmement coûteux à produire. Si, par chance, on a une brebis extraordinairement productive (en protéines humaines) on aimerait bien sûr la garder. Voilà pourquoi nous savons désormais «cloner» des moutons. Commentaire loin des objectifs de l'initiative qui ne mentionne pas le clonage, mais Dolly témoigne bien que la biologie moderne est un réseau sans faille de techniques, où le clonage joue un rôle utilitaire. Une preuve? L'article qui suit la publication du clonage de Dolly, par la même équipe, est intitulé «Moutons transgéniques pour le facteur IX humain produits par transfert de noyaux de fibroblastes fœtaux transfectés». En clair: nous savons produire des brebis – par clonage – dont le lait contient une protéine humaine; extraire cette protéine de ce lait sera moins dangereux que de l'extraire du sang humain. Dolly? Ça sert à faire du facteur IX, nécessaire aux hémophiles.

### **Parole de scientifique: il faut à tout prix défendre les souris transgéniques**

On dit des biologistes qu'ils sont opposés à la guerre nucléaire parce que les radiations interféreraient avec leurs autoradiographies. Notre opposition à l'initiative peut faire croire que nous ne voulons pas être privés de petites souris. De fait, l'interdiction est si radicale qu'elle nous obligerait à jeter le bébé avec l'eau du bain; mais que le rejet souhaité de cette initiative ne dispense pas le Parlement de vigilance, en adoptant, comme contre-projet de fait, une législation qui reprendrait les points sensibles, à savoir les animaux transgéniques hors laboratoires, les organismes modifiés disséminés dans l'environnement, la propriété intellectuelle.