



Inserm

Institut national
de la santé et de la recherche médicale



Institut de recherche
pour le développement

OGM

ENJEUX DES RECHERCHES

les enjeux des recherches sur les OGM

[SOMMAIRE]

HISTORIQUE

QU'EST-CE QU'UN OGM ?

ENJEUX DES RECHERCHES

OGM ET SOCIETE

GLOSSAIRE

***ADN ou acide désoxyribonucléique** support moléculaire de l'information génétique. La molécule d'ADN est composée de deux brins enroulés en double hélice.

***ARN ou acide ribonucléique** l'ARN messager sert de matrice pour la formation des protéines.

***biotechnologies** techniques d'intervention sur le vivant qui comprennent aussi des procédés non génétiques comme la culture *in vitro*.

***chromosome** unité de matériel génétique condensée dans le noyau d'une cellule, composée d'une molécule continue d'ADN et portant l'information génétique.

***clonage** opération consistant à isoler un gène, et à la reproduire à l'identique, en un grand nombre d'exemplaires.

***code génétique** ensemble des règles de correspondance entre les messages inscrits dans l'ADN et les protéines aux fonctions déterminées.

***gène** élément de base du patrimoine génétique contenu dans les chromosomes.

***gène d'intérêt** gène responsable d'un caractère jugé intéressant, que l'on cherche à transférer à un autre organisme.

***génétique** science de l'hérédité, et notamment des caractères héréditaires ou non, de leurs variations au fil des générations.

***génie génétique** ensemble des techniques permettant, de manière contrôlée, l'étude et la modification de gènes, qu'il s'agisse de leur isolement, de transferts ou de modifications de l'expression de certains gènes.

***génom** ensemble du patrimoine génétique d'un individu ou d'une espèce, présent dans chacune de ses cellules.

***génomique** science des génomes.

***hybridation** croisement intra ou inter spécifique entre des êtres présentant, par exemple, une proximité morphologique.

GLOSSAIRE

GLOSSAIRE

[suite]

***mutation** modification transmissible affectant une séquence de l'ADN d'un chromosome.

***OGM (organisme génétiquement modifié)** toute entité biologique capable de se reproduire ou de transférer du matériel génétique modifié d'une manière qui ne s'effectue pas par multiplication ou par combinaison naturelles.

***PCR (polymerase chain reaction)** technique de biologie moléculaire d'amplification génique. Elle permet de repérer un fragment d'ADN ou de gène précis, même présent en quantité infime dans un mélange, puis de le multiplier rapidement.

***plasmide** élément génétique stable, composé d'une molécule d'ADN, en général, circulaire, capable de se répliquer de façon autonome, en particulier indépendamment du génome, dans la cellule d'origine ou dans une cellule hôte. Un plasmide est souvent utilisé pour transférer un fragment d'ADN étranger.

***promoteur** courte séquence d'ADN, située en amont d'un gène, qui en contrôle l'expression.

***thérapie génique** approche thérapeutique utilisant un ou plusieurs gènes comme "médicaments" pour corriger des maladies héréditaires, éventuellement des maladies acquises.

***transgènese** ensemble des techniques visant à introduire de façon stable un gène étranger (transgène) dans le génome d'un organisme hôte en vue de produire un organisme génétiquement modifié ou de déplacer un gène à l'intérieur du même organisme puis à le faire exprimer dans son nouvel environnement.

***vecteur d'expression** virus ou plasmide portant une séquence d'ADN dans une cellule hôte et dirigeant la synthèse d'une protéine spécifique.

Un des apports essentiels de la génétique est d'avoir fait la preuve de l'unité du monde vivant. Tous les organismes fabriquent leurs constituants de base de la même façon, et la traduction, en termes de fonctions, des messages inscrits dans les séquences du génome, est universelle.

Il est fréquent qu'un gène, identifié chez un animal, existe déjà dans le génome d'une plante ou d'un autre organisme morphologiquement éloigné : au point que les frontières entre espèces semblent parfois s'estomper.

HISTORIQUE

La génétique est une science récente, qui s'est développée de façon spectaculaire dans la seconde moitié du XX^e siècle. Mais, bien avant que l'on n'évoque les nouvelles techniques de transfert de gènes, les agriculteurs avaient pratiqué le croisement et l'amélioration de plantes ou de certains animaux d'élevage. Quelques points pour se repérer.

DE LA DOMESTICATION D'ESPÈCES NATURELLES...

La sédentarisation des communautés et les premières activités agricoles se situent au Néolithique (-10 000 à -2 000 avant notre ère). L'homme passe du stade de chasseur-cueilleur à celui de producteur, domestiquant des animaux et le milieu naturel en semant des graines, développant des travaux d'irrigation, de fumure, de bouturage ou de labour.

Très tôt, les agriculteurs ont pratiqué la sélection de plantes ou de certains animaux d'élevage, agissant sur des données naturelles.

Le Proche-Orient est précurseur. Dès les années -10 000, on y localise des graminées cultivées comme le blé ou l'orge. On élève du mouton en Irak dès le IX^e millénaire. Ultérieurement (-5 000), on

cultive du maïs au Mexique et on situe des élevages de bovins dans le bassin londonien (III^e millénaire avant notre ère).

Il est probable que, dès les origines de la vie, divers phénomènes se sont produits sans l'intervention de l'homme, tels que des transferts de gènes* qui ont favorisé la création d'espèces nouvelles, par *hybridation**.

On considère ainsi qu'environ le tiers des espèces végétales vivantes ont évolué à partir d'hybrides naturels parmi lesquels des hybrides végétaux qui ne sont pas forcément stériles - contrairement aux hybrides animaux comme le mulet, produit du croisement de la jument et de l'âne.

... AU GÉNIE GÉNÉTIQUE

La seconde moitié du XX^e siècle et, plus particulièrement, les trente dernières années, ont vu se développer de nouvelles techniques d'implantation de gènes

dans des organismes hôtes, à partir des connaissances acquises sur la structure moléculaire de l'ADN* et des éléments de base qu'en sont, justement, les gènes.

*Les mots suivis de * sont définis dans le glossaire.*

QUELQUES REPÈRES DE LA RECHERCHE EN GÉNÉTIQUE



Le "père" de la génétique est le moine tchèque Gregor Mendel, dont les lois, énoncées en 1865, ont été redécouvertes en 1900 grâce notamment à Hugo de Vries. Il décrivait la transmission de certains caractères par voie d'hérédité à partir de l'observation du petit pois.

1869 mise en évidence, par Friedrich Miescher, des *acides nucléiques** dans le noyau cellulaire.

1900 redécouverte des lois de Mendel.

1907 travaux de Thomas Morgan sur un caractère observable, la couleur des yeux, de la mouche du vinaigre (*drosophile*). Il en découle la théorie chromosomique de l'hérédité, affirmant notamment que les gènes sont des éléments matériels portés par les chromosomes.

1909 Wilhelm Johannsen introduit le mot *gène* pour désigner les facteurs héréditaires de Mendel.

1928 Fred Griffith décrit un transfert de gènes entre bactéries.

1940 Erwin Schrödinger relie la théorie de l'information à la génétique.

1944 Oswald Avery et son équipe identifient le support matériel des gènes, l'ADN ou acide désoxyribonucléique, vecteur de l'information génétique.

1950 mise au point des premières cultures végétales *in vitro* ; la multiplication en éprouvette devient possible.

1953 découverte de la structure moléculaire de l'ADN par Francis Crick, Rosalind Franklin, James Watson et Maurice Wilkins. Crick, Watson, Wilkins obtiennent le prix Nobel de physiologie-médecine en 1962.

1965 - François Jacob, André Lwoff, Jacques Monod reçoivent le prix Nobel pour la découverte des *ARN messagers** et de la régulation génétique.

- découverte des enzymes de restriction, protéines capables de découper précisément l'ADN et permettant d'établir une cartographie des chromosomes.

1966 le code génétique est élucidé à partir d'études initialement réalisées par F. Crick et G. Gamow.

1968 découverte par une équipe française de la capacité de certaines bactéries du sol à provoquer l'apparition de propriétés métaboliques nouvelles dans les espèces végétales.

1973 première application de la transgénèse à un micro-organisme, *Escherichia coli* ; suivent le tabac et la souris.



1974 débuts du génie génétique avec la mise au point du clonage des gènes. découverte de la capacité des plasmides à transférer des propriétés à des végétaux.

1975 février : réunion à Asilomar (Californie) du Congrès international sur la recombinaison des molécules d'ADN, regroupant biologistes, médecins et juristes; décision d'un moratoire pour une réflexion devant les risques potentiellement encourus. En 1977, décision de poursuivre des recherches en donnant des règles à respecter.

1983 - premiers plants de tabac transgéniques.
- mise au point de la technique *PCR** qui permet *in vitro* l'amplification du matériel génétique.

1985 apparition, autour de 1985, de lignées transformées de colza, peuplier, coton.

1986 localisation du gène dont une forme modifiée est responsable de la myopathie de Duchenne.

1989/1990 - lancement du programme international de séquençage du génome humain.
- transformation des premières graminées et notamment du maïs.



1992 publication de la première carte physique du génome humain, avancée qui devrait faciliter l'identification des gènes impliqués dans de nombreuses maladies.



1994 commercialisation de la première plante transgénique, une tomate américaine à conservation prolongée.

1997 France : première autorisation de la culture d'une plante transgénique : maïs résistant à la pyrale, papillon dont la chenille se développe dans les tiges de maïs.

1999 - séquençage du génome de la *drosophile*.
- 2 décembre : publication de la séquence du chromosome humain 22.

2000 - 28 avril : premier succès de thérapie génique, sur des "enfants bulles" atteints d'un déficit immunitaire sévère. Essai réalisé par l'équipe de Marina Cavazzana-Calvo et d'Alain Fisher, à Paris.
- 26 juin : présentation de la première cartographie du génome humain.
- 14 décembre : séquençage du génome de l'arabette.

QU'EST-CE QU'UN OGM ?

Un organisme génétiquement modifié (OGM) est un organisme vivant - micro-organisme, végétal ou animal - ayant subi une modification, non naturelle, de ses caractéristiques génétiques initiales, par ajout, suppression ou remplacement d'au moins un gène. L'opération correspondante est dite transgénèse. Elle peut s'effectuer aussi bien sur des cellules germinales (gamètes) transmettant la modification à la descendance que sur des cellules somatiques (non reproductrices). Dans ce cas, le caractère modifié n'est pas transmissible.

MODIFIER CERTAINS CARACTÈRES...

Les techniques du *génie génétique** sont issues de la recherche en biologie moléculaire, en médecine, en agriculture mais aussi en chimie ou en physique. Le principe est de transférer, dans une cellule de l'organisme receveur, un ou plusieurs gènes prélevés dans un autre organisme vivant, y compris si celui-ci n'est pas de la même espèce que "l'hôte" : une compatibilité possible grâce à l'universalité du *code génétique**.

Les nouvelles constructions se font à partir du patrimoine génétique d'un individu, c'est-à-dire d'une grande partie de ce qui le singularise et le définit biologiquement. Ces opérations peuvent être menées aussi bien sur un micro-organisme (une bactérie) qu'un animal ou une plante, en leur ajoutant une propriété nouvelle, en supprimant une particularité ancienne ou en remplaçant un gène défectueux, grâce à des techniques de transfert.

Des applications de la transgénèse

la recherche



l'agronomie
la résistance à des insectes
la résistance à des maladies
la résistance à des herbicides



l'industrie

les pâtes à papier
les huiles industrielles
les colorants



l'alimentation

les qualités nutritionnelles
la maturation des fruits
la transformation agro-alimentaire



la santé

les produits sanguins
les vaccins
les protéines humaines



LES TECHNIQUES DE TRANSFERT DE GÈNES

Le processus se décompose en plusieurs étapes

Une caractéristique est jugée utile : par exemple la résistance d'une plante à certaines attaques bactériennes. La première phase consiste à identifier et à caractériser le gène qui en est responsable, c'est-à-dire le *gène d'intérêt*, afin de transférer cette propriété.

Le gène est isolé puis multiplié : cette opération, le *clonage d'un gène*, ne doit

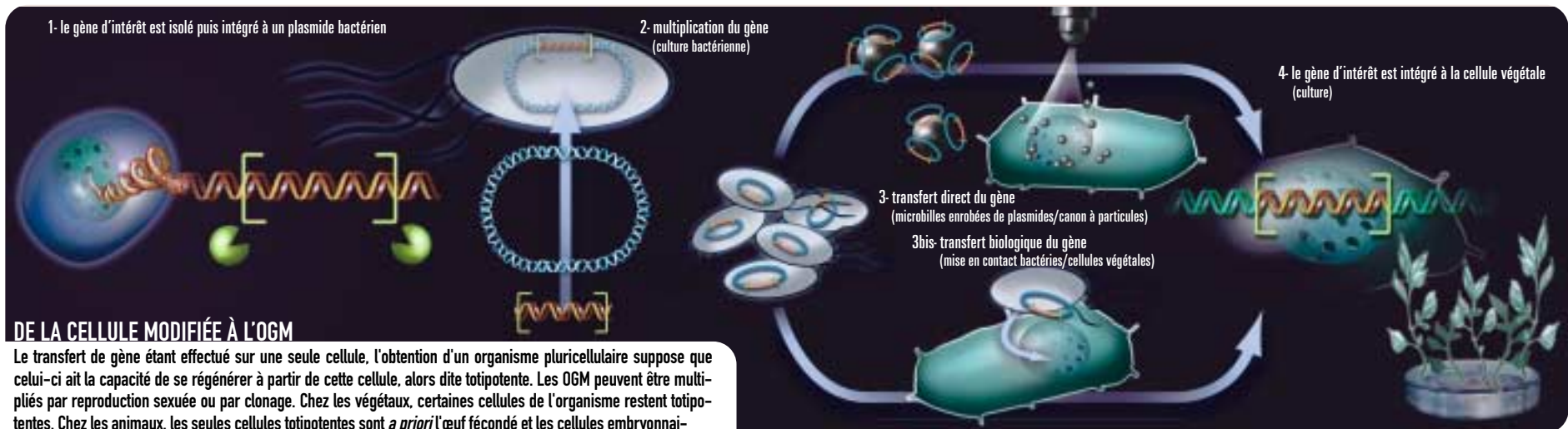
pas être confondue avec le clonage d'un individu.

Une construction est réalisée. Elle comporte le gène d'intérêt et l'environnement nécessaire à son expression dans l'organisme d'accueil, notamment un *promoteur*. Un gène marqueur peut y être intégré afin de trier et de localiser plus aisément, en fin d'opération, les

"individus" susceptibles d'exprimer le transgène. Cet ensemble est inséré dans un *plasmide* pour être multiplié.

La construction va être injectée directement dans la cellule, à l'aide d'une micro-seringue, par exemple, ou par d'autres moyens, mécaniques, chimiques ou biologiques. Par exemple, la *biolistique* consiste à bombarder des cellules

végétales par des particules microscopiques de tungstène enrobées d'ADN afin d'y introduire des gènes étrangers. Il reste alors à tester l'efficacité de la manipulation, c'est-à-dire à vérifier que le gène a été introduit dans un des chromosomes de l'organisme et qu'il s'exprime correctement. Pour cela, on vérifie que la protéine qu'il code est bien produite.



ENJEUX DES RECHERCHES

La transgénèse contribue à la *génomique fonctionnelle* - identification et caractérisation des fonctions des gènes - et participe à la compréhension des mécanismes biologiques.

Le séquençage permet de connaître la constitution des gènes, la succession des éléments qui composent leur séquence.

Il participe à la *génomique structurale*.
Le clonage et la transgénèse peuvent conduire à la production massive des enzymes, molécules essentielles pour le fonctionnement chimique des cellules.

ENJEUX : LA RECHERCHE FONDAMENTALE comprendre

La recherche fondamentale utilise les techniques de la *transgénèse* pour développer les connaissances en matière de génétique, de physiologie, de biologie du développement et de la reproduction, dans tout le monde vivant.

Quand, par transgénèse, on modifie l'expression des gènes, en l'augmentant, en la diminuant ou même en la supprimant, on obtient des indications sur la fonction des gènes. En effet, de même qu'on connaît la physiologie "normale" par les maladies, on a besoin de mutations dans un gène pour étudier sa fonction : on ne perçoit son fonctionnement normal que lorsqu'il

est perturbé. Par génie génétique on provoque des mutations connues et ciblées, alors que les mutations obtenues *in vivo* se font de façon aléatoire. Le fait de connaître la nature exacte de la mutation, son emplacement, raccourcit le temps de recherche, permet de se consacrer à l'étude de la fonction, sans étudier préalablement la mutation obtenue.

localiser

La transgénèse aide à dresser des *cartes génétiques de génomes*, première étape de leur caractérisation.

Il s'agit d'une "localisation grossière" des différents gènes sur les chromosomes qui constituent le génome d'une espèce, pour étudier, notam-

ment, ceux qui codent des protéines aux propriétés particulières, comme la résistance ou la vulnérabilité à une maladie.

séquencer

Au cours de ces dernières années, des équipes de biologistes ont entrepris et réussi le séquençage des génomes de plusieurs espèces appartenant aux bactéries, aux champignons, au monde végétal ou animal, comme la levure, l'arabette, le riz, un ver nématode, la mouche drosophile ou le génome humain.

Un être humain est constitué de milliards de cellules, dans le noyau desquelles se trouvent vingt-trois paires de chromosomes, comportant chacun une molécule enroulée sur elle-même et en double hélice, l'ADN. Un filament d'ADN est une suite de combinaisons de quatre bases (Adénine, Cytosine, Guanine, Thymine), molécules associées deux par deux comme des barreaux reliant les brins de l'hélice : les

trois milliards de paires de bases constituant l'ADN déterminent le patrimoine héréditaire. Principe du séquençage : rapporter de façon exhaustive la succession des bases qui composent l'ADN et identifier les séquences correspondant à des gènes. Pour séquencer l'ADN d'un gène, on fragmente celui-ci en utilisant, éventuellement, une enzyme dite *de restriction*, qui aide à morceler

l'ADN comme des ciseaux, le plus souvent après qu'il a été cloné ou amplifié par *PCR*.

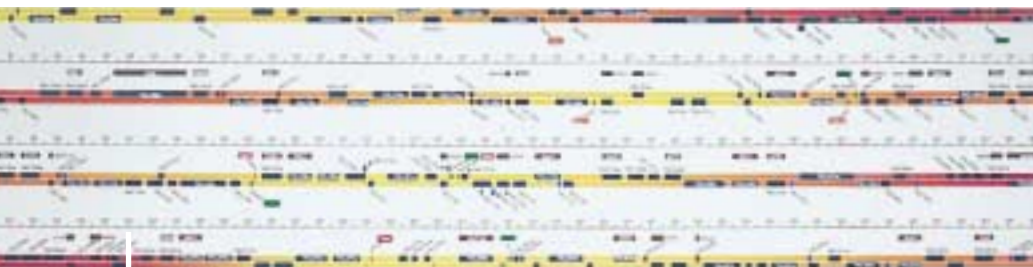
Si on insère un gène étranger qui désactive un gène présent ou le transforme, on peut d'abord localiser ce dernier puis mieux connaître son rôle par la perturbation produite. Connaître totalement un gène peut aider à le transférer ultérieurement vers de nouveaux organismes.

modifier

On peut aussi modifier la physiologie des organismes. Ainsi, la transgénèse permet-elle d'obtenir des animaux modèles pour l'étude de certaines maladies ; de mieux comprendre le métabolisme végétal, notamment comment l'énergie captée par la photosynthèse est utilisée pour la synthèse des constituants de la plante, la constitution des réserves de la graine ; de disséquer les étapes de l'infection d'une bactérie par un virus.

L'ARABETTE

(*Arabidopsis thaliana*)
Le séquençage de cette "mauvaise herbe", dont la culture en laboratoire est aisée et le développement rapide, a l'intérêt de faire connaître de nombreux gènes communs à d'autres plantes.



Organisation générale du chromosome XI de levure, qui apparaît formé d'une alternance de régions riches en paires de bases G-C (en rouge) et de régions pauvres en paires G-C (en jaune). Les régions riches en G-C contiennent plus de gènes (en bleu) que les autres.



Décryptage d'un chromosome de la levure de boulanger. Séquençage automatique de l'ADN. Chargement d'un gel d'agarose.

ver(s) à soie



L'ANIMAL, UN MODÈLE

Des animaux génétiquement modifiés sont utilisés en laboratoire, aussi bien pour l'étude des fonctions de l'organisme que pour celle de maladies humaines : diagnostics, recherche de traitements. Les plus fréquemment utilisés sont les souris et les rats mais aussi les lapins ou les porcs. L'élevage, souvent contesté, d'animaux à des fins expérimentales donne des résultats plus probants que la seule culture de bactéries ou de virus : une maladie complexe suppose une étude sur des espèces multicellulaires et multiorganiques, d'où l'intérêt du modèle animal.

Le lapin et la souris, après mutation d'un gène, sont, par exemple, des modèles d'étude pour la lutte contre la mucoviscidose.

drosophile(s)



DES ÉTUDES AUXQUELLES CONTRIBUE LE GÉNIE GÉNÉTIQUE

CHEZ LES MICRO-ORGANISMES

Pour mieux les utiliser ou, éventuellement, mieux les combattre, il est utile de connaître leurs gènes et des séquences de leur génome, ainsi que leur description et les conditions de leur expression. Plus d'une dizaine sont d'ores et déjà séquencés. Le but est de les utiliser, soit comme modèles, soit au cours de recherches dans le domaine agroalimentaire ou médical.

Des études sont actuellement menées sur la levure, dont le génome, maintenant connu, présente des séquences proches de celles de l'ADN humain. Les levures sont des champignons unicellulaires qui, génétiquement modifiés, améliorent la compréhension du rôle de certaines protéines dans la réception ou le blocage de virus ou de bactéries.

CHEZ LES PLANTES

Comment un virus se propage-t-il dans une plante ? Pourquoi certains d'entre eux se diffusent-ils dans toute la plante ou, au contraire, restent-ils circonscrits dans une partie de celle-ci ? Mieux connaître les virus et la physiologie de la plante attaquée permet de faire avancer la recherche fondamentale ailleurs, en pharmacologie par exemple.

CHEZ LES ANIMAUX

La mouche drosophile est un organisme riche en informations. Le biologiste Walter Gehring a étudié les drosophiles à yeux rouges, séquencant puis faisant muter certains gènes. Les chercheurs ont constaté des analogies avec des séquences d'un gène dit *Small eye* de la souris, lui-même fort semblable à un gène humain. Les travaux entrepris par plusieurs équipes conduisent ainsi à une meilleure compréhension de l'évolution des morphologies et de certaines fonctions chez les insectes et les mammifères.

ENJEUX : RECHERCHE ET DÉVELOPPEMENT

Le premier enjeu déclaré de la recherche sur les OGM concerne à la fois l'alimentation et la santé. Les traitements chimiques ou biologiques ont amélioré, au cours des ans, les conditions de la production agricole ; mais l'usage des produits phytosanitaires (herbicides, insecticides, fongicides) a rendu polluante cette activité humaine. Dans le domaine sanitaire, les recherches portent sur le diagnostic, les traitements et la création de produits vaccinaux.

Applications thérapeutiques

DIAGNOSTIC

En 1959, des chercheurs français ont établi que les enfants dits mongoliens étaient affligés d'une trisomie 21 (trois chromosomes 21 au lieu de deux) qui peut donner lieu à des affections supplémentaires comme des défauts du cristallin de l'œil. Or ces pathologies sont liées à un taux excessif, dans l'organisme, de certaines bases appelées *purines*. La recherche et la localisation, dans le chromosome 21, d'un gène intervenant dans la syn-

thèse de ces bases, ont été réussies par les techniques du génie génétique au sein d'une équipe américaine. Différents diabètes ont aussi été identifiés grâce à la génétique.

La transgénèse est activement mobilisée pour l'étude des maladies à prions : maladie dite de la vache folle, tremblante du mouton ou encore la maladie de Creutzfeldt-Jakob, qui atteint l'homme.

SOINS PAR THÉRAPIE GÉNÉRIQUE

On envisage aussi de recourir à la transgénése contre des maladies acquises comme le cancer ou certaines pathologies virales : le gène introduit dans la cellule aura pour fonction de détruire les cellules infectées ou cancéreuses. Le traitement de l'hémophilie est un autre terrain d'espoir.

Le transporteur de ces gènes considérés comme médicaments est appelé un *vecteur*. Les plus utilisés sont des vecteurs viraux, les virus étant alors modifiés et atténués : on a, en effet, constaté que ce sont souvent des migrants qui peuvent s'installer dans une cellule cible en

apportant leur ADN dans le noyau, c'est-à-dire de nouveaux éléments de patrimoine génétique. Dans le monde, quatre cents essais cliniques ont, pour l'instant, été effectués auprès de 3 300 patients : soixante-dix essais sont dénombrés en Europe.

PRODUCTION DE MÉDICAMENTS

D'ores et déjà l'hormone de croissance et l'insuline sont produites par des bactéries génétiquement modifiées et commercialisées. Des travaux complexes sont entrepris pour synthétiser des médicaments par introductions successives de gènes étrangers dans des organismes

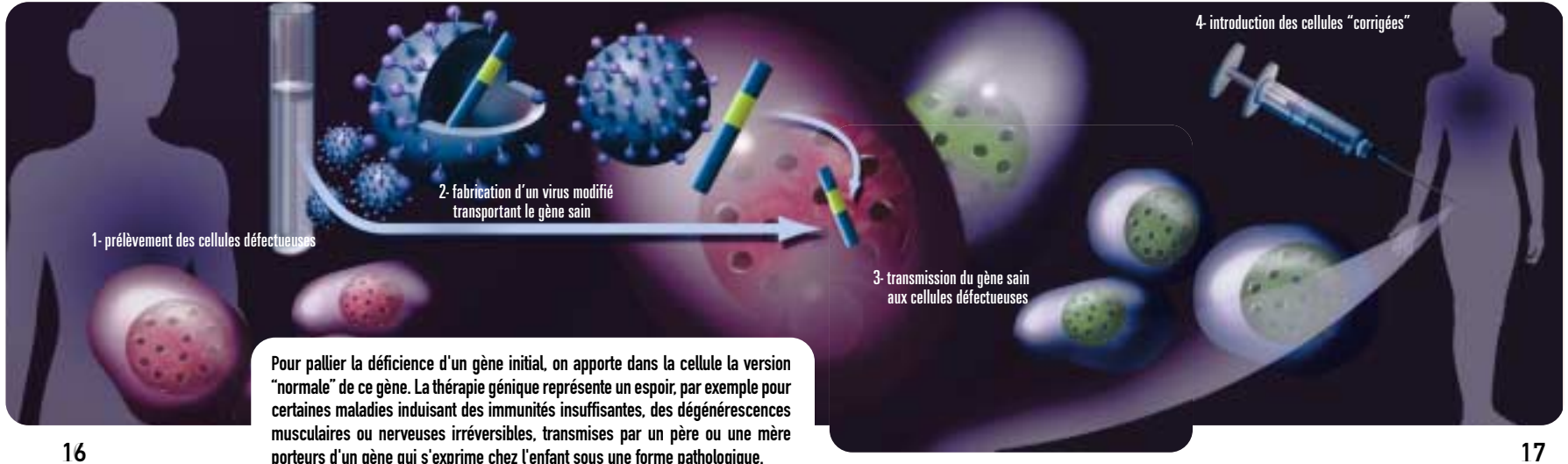
AVRIL 2000 : UNE PREMIÈRE MONDIALE EN THÉRAPIE GÉNÉRIQUE

Deux petits garçons, âgés de 8 et 11 mois au moment du diagnostic, atteints d'un déficit immunitaire sévère rare nommé DICS-X, ont pu sortir de la bulle protectrice dans laquelle ils vivaient, grâce à une thérapie génique. Un an après l'introduction d'un gène médicament dans les cellules de leur moelle osseuse, ces enfants ont retrouvé un système immunitaire complètement normal et fonctionnel. Ils ne reçoivent plus aucun traitement. Pour autant, la durée de cet effet bénéfique reste incertaine. Selon les chercheurs français, il serait possible, en cas de nouvelle défaillance du système immunitaire, de renouveler un transfert de gène.

comme la levure, ouvrant la voie à de nouvelles méthodes de production de ces médicaments. Dans un autre registre, des modifications génétiques sur certains mammifères permettent d'obtenir des molécules à intérêt thérapeutique, par exemple par la voie du lait. Les végétaux sont aussi largement utilisés : un tabac transgénique expérimental produit de l'hémoglobine humaine.

CRÉATION DE VACCINS

Un certain nombre de laboratoires se sont fixé cet objectif, en s'appuyant sur les biotechnologies, en particulier pour prévenir des maladies humaines transmissibles. Mais la création de vaccins concerne aussi les animaux d'élevage.



Applications agronomiques

Une fois que sont identifiés des organismes dans lesquels se trouvent des gènes présentant un intérêt spécifique, il est possible de les reproduire : par croisement “conventionnel” ou en utilisant des techniques de transfert génétique aux fins d’amélioration d’une variété de plante ou d’une race d’un animal d’élevage.

LES CONDITIONS DE CULTURE

On utilise des produits chimiques, insecticides, pesticides, fongicides, pour protéger les plantes. Ainsi le maïs est-il régulièrement traité contre la pyrale, une chenille destructrice. C'est notamment dans le but de remplacer certains de ces produits, toxiques, que s'est développée la transgénèse végétale.

On a aussi expérimenté celle-ci sur des plantes comme la pomme de terre, le coton, le riz, le tabac, le principe étant encore de leur conférer une résistance autonome... qui ne soit pas toxique.

Un gène de tolérance aux herbicides peut être également introduit dans une plante. Celle-ci devient alors résistante à cet herbicide qui détruit toutes les autres plantes concurrentes de la culture, les “mauvaises herbes”.

Ce procédé, bien géré, pourrait permettre, en diminuant la quantité d'herbicides utilisés, de réduire la pollution liée à l'agriculture.

La résistance aux maladies virales préoccupe aussi les cultivateurs. Des plantes transgéniques capables de résister à certaines d'entre elles ont ainsi été construites et étudiées dans un but expérimental et en conditions de confinement : pommes de terre, melons, concombres, betteraves ou encore tomates.

LA PYRALE DU MAÏS

Le *Bacillus thuringiensis* ou Bt est une bactérie du sol qui produit une toxine insecticide à laquelle seuls les papillons sont sensibles. Un gène de Bt est introduit dans le maïs qui va fabriquer lui-même la toxine insecticide et devenir résistant à la pyrale.

Le principe est de transférer à la plante des éléments du matériel génétique viral qui puissent entraver, par des mécanismes encore incomplètement élucidés, la multiplication ou la diffusion du virus. Des recherches sont aussi menées pour favoriser la culture de riz, café, coton, dans des conditions climatiques variables ou extrêmes, sécheresse, hautes ou basses températures, propres à certaines régions. Améliorer les qualités nutritionnelles de produits alimentaires est, enfin, l'un des objectifs poursuivis.

Chenille de pyrale dans une tige de maïs



Pyrale du maïs adulte

Dégâts de chenille de pyrale du maïs



L'amélioration des animaux d'élevage

Si les techniques du transfert de certains gènes sur des animaux d'élevage peuvent induire des effets difficiles à obtenir par d'autres méthodes, la transgénèse animale reste d'un faible rendement et d'un coût élevé.

Des expériences sont menées sur des poissons, par exemple sur des truites arc-en-ciel, afin d'étudier leurs mécanismes de défense contre la septicémie hémorragique virale qui les décime.

L'amélioration d'un caractère animal concerne ainsi la résistance à des pathologies, éventuellement des performances de production ou une amélioration des qualités nutritionnelles de produits qui en sont issus – comme un lait de vache qui pourrait être adapté à des nourrissons.

Ces applications en sont actuellement à un stade expérimental ; il n'existe pas d'élevage d'animaux transgéniques destinés à la production industrielle.

LA FILIÈRE PAPIÈRE : AMÉLIORER L'ÉLIMINATION DE LA LIGNINE

Avec la cellulose, la lignine est le principal constituant de la paroi des cellules du bois. Au moment de la transformation de celui-ci en pâte à papier, l'élimination de la lignine est une opération lourde, polluante, nécessitant un fort apport énergétique.



ENJEUX SOCIO-ÉCONOMIQUES

Les avantages économiques potentiels de l'emploi du génie génétique sont nombreux et peut-être considérables mais, compte tenu du fait que les plantes transgéniques ne sont cultivées que depuis 1995 et dans un nombre limité de pays, les données manquent encore, pour confirmer ou infirmer empiriquement ces bénéfices éventuels.

Il est beaucoup plus rapide d'introduire, dans un organisme, un caractère souhaité par transfert de gène que d'induire le même effet par une méthode de sélection classique. Ce facteur temps joue un rôle important dans l'estimation de l'efficacité et des coûts de revient. Il intervient dans la stratégie adoptée pour modifier les conditions de production agricole ou industrielle. Pour en mesurer les avantages, il reste nécessaire d'établir une comparaison globale avec les méthodes classiques : en termes d'investissements de recherche d'une part, et d'autre part, de bénéfices effectivement obtenus dans les domaines agro-économiques, environnementaux, et concernant la qualité.

Le développement de plantes résistantes aux herbicides, aux insectes, aux

virus et à divers agents de maladies, pourrait réduire les traitements chimiques, ou bien diminuer les pertes de production, quand il n'existe pas de traitement économiquement accessible. Le génie génétique pourrait conduire à une meilleure efficacité de la production agricole, ainsi qu'à l'amélioration des capacités de production en conditions difficiles, notamment dans les pays en voie de développement.

Par ailleurs, l'éventualité d'une plus longue conservation de fruits ou légumes permet des récoltes plus tardives ou l'amélioration de leur aspect à la maturité.

Le consommateur est sensible à l'aspect, au goût et à la qualité du produit proposé, comme à une moindre toxicité liée aux résidus des produits de traitement.

Un riz provoquant moins d'allergies a été obtenu. Certaines qualités nutritionnelles peuvent être mieux équilibrées en acides gras ou en vitamines...

Dans le but de réduire la dangerosité potentielle de certaines substances pharmaceutiques, celle de l'hormone de croissance par exemple, leur production à partir d'OGM offre des per-

spectives d'avenir. Cependant, une des préoccupations essentielles des *producteurs* est leur autonomie économique. Ils craignent que les OGM n'entraînent la main mise et l'exclusivité de groupes multinationaux, le renchérissement des semences, la concentration du secteur semencier et l'abandon de spécificités régionales ou locales.

ENJEUX GÉOPOLITIQUES

La Terre porte environ six milliards d'individus aujourd'hui, un nombre qui augmente rapidement, avec un déséquilibre majeur entre populations selon les zones géographiques.

Les démographes annoncent trois ou quatre milliards supplémentaires d'êtres humains pour les années 2030-2040, dont 90 % seraient localisés dans les pays du Sud.

Divers observateurs considèrent que la répartition des biens de consommation, suffisants pour nourrir l'ensemble des habitants, relève de décisions politiques et solidaires. D'autres jugent

que les ressources ne peuvent, en l'état actuel de la production et des techniques disponibles, y faire face, et estiment que les biotechnologies offrent de nouvelles approches.

Parmi les pays du Sud, certains peuvent investir dans des technologies de pointe et les développer alors que d'autres sont et seront sans doute dans l'incapacité de le faire pendant une longue période encore. Les pays du Sud manifestent également le souci de préserver leur environnement, la santé des populations et la biodiversité. Ils souhaitent donc disposer de toute la compétence nécessaire pour évaluer objectivement les risques et avantages de l'introduction de variétés génétiquement modifiées.

Même s'il est difficile, pour l'instant, d'évaluer les potentialités de ces nou-

velles technologies, leur avènement à l'échelon mondial risque d'affecter les marchés des pays en voie de développement, la concurrence jouant en faveur du Nord qui pourrait bénéficier de produits spécifiques, accroissant le déséquilibre. Dans cette hypothèse, il apparaît important que les chercheurs ou producteurs du Sud puissent disposer, s'ils le souhaitent, des techniques existantes.



LA RECHERCHE SUR LES RISQUES

IMPACTS SUR LA SANTÉ ?

L'ingestion de produits contenant des OGM ou issus d'OGM crée une incertitude sur la présence d'une substance indésirable qui pourrait causer des réactions allergiques, éventuellement toucher la flore digestive. Les échanges de gènes entre cette flore et des micro-organismes extérieurs sont extrêmement rares. On ne peut cependant les exclure. Dans certains cas, où des gènes de résistance aux antibiotiques qui ont permis la sélection des transgènes ne sont ni éliminés, ni inactivés, on peut craindre de voir apparaître, dans l'organisme humain, des bactéries devenues résistantes aux antibiotiques. Par ailleurs, l'alimentation animale, à laquelle sont destinées des plantes transgéniques, est l'objet d'études et d'un suivi pour la santé de l'animal, comme pour celle du consommateur.

La traçabilité des produits que nous mangeons est essentielle : c'est elle seule qui permet de savoir comment ils ont été obtenus. Pour pouvoir la garantir, notamment sur la teneur en OGM, il

faut être en mesure de vérifier si ce qui est indiqué sur l'étiquette est exact. Des recherches sont menées pour mettre au point et améliorer des outils d'analyse précis et fiables.

IMPACTS SUR L'ENVIRONNEMENT ?

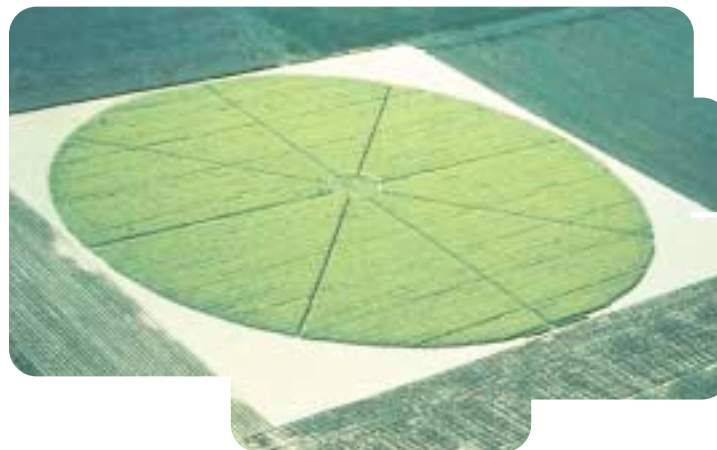
Les observations portent en particulier sur la dissémination des gènes de plantes génétiquement transformées. Le pollen est le vecteur privilégié de la dissémination des gènes végétaux. Toutes les cellules d'un OGM comportent le *transgène** qui est donc présent dans le pollen. Une culture transgénique peut alors transmettre, par fécondation, le transgène à des plants avoisinants, cultivés ou sauvages et permettre l'apparition de "repousses" de cultures résistantes à des herbicides par exemple. D'autres études concernent les animaux. Certains peuvent s'échapper, par exemple des poissons d'élevage qui se croiseraient avec des individus sauvages. La dissémination de bactéries n'est pas non plus

à exclure. Il faut pouvoir assurer le suivi d'une expansion éventuelle. On recense donc des risques potentiels, parmi lesquels une diminution de la biodiversité, ou encore une modification des équilibres entre populations de sujets résistants. Celles-ci favoriseraient alors des prédateurs, ou ravageurs, autres que ceux initialement ciblés, tout en contaminant involontairement des espèces utiles, notamment chez les insectes domestiques. En laboratoire ou en champ, de nombreuses recherches sont menées actuellement sur ces sujets, pour en apprécier la réalité et la portée.

FLUX GÉNIQUES CHEZ LES PLANTES

Une crainte liée aux nouvelles variétés transgéniques concerne la transmission de la résistance à un herbicide, par la pollinisation, aux plantes sauvages censées être détruites par cet herbicide. Elle entraînerait la perte du bénéfice d'un herbicide choisi pour sa faible agressivité pour l'environnement. Il est nécessaire de mieux connaître la pollinisation des espèces sauvages par les espèces cultivées, et ses conséquences, pour éviter la propagation de gènes dans les espèces sauvages.

Des recherches sont menées dans ce sens, notamment sur le colza (photo ci-contre), qui peut se croiser avec des plantes sauvages d'espèces voisines, et sur la betterave dont il existe des formes sauvages et des formes cultivées qui peuvent se croiser entre elles. Ces recherches sont réalisées en plusieurs endroits : sud-ouest de la France, Côte d'Or, champs de production du nord de la France, Bretagne...



Étude de la dispersion du pollen du colza dans un champ circulaire de 105 m de diamètre à partir d'une parcelle centrale de colza transgénique résistant à la phosphinotricine de 9 m de diamètre.

CONDITIONS ET RÉGLEMENTATION DE LA RECHERCHE

Les recherches menées sur les OGM sont soumises à des mesures et des réglementations extrêmement strictes, pour des raisons évidentes de sécurité.

Le principe est d'éviter ou de contrôler toute contamination, toute dissémination involontaire. Plusieurs commissions sont ainsi chargées, dans des domaines complémentaires, de la surveillance des travaux menés, bien en amont de l'autorisation de leur présentation éventuelle sur le marché. En effet, les OGM sont d'abord construits en milieu confiné. Seule une partie d'entre eux conduit à une dissémination volontaire, si l'autorisation en est donnée.

Utilisation confinée

La situation de confinement, c'est-à-dire d'enfermement dans un lieu d'expérimentation limité et clos, répond à des critères rigoureux et concerne les cultures bactériennes, les expérimentations animales ou végétales. La Commission de génie génétique (CGG), créée en 1989, est particulièrement chargée d'étudier les dangers et les risques que présentent les organismes génétiquement modifiés et les procédés utilisés pour leur obtention. Elle propose les mesures de confinement pour prévenir les risques liés à ces organismes et à leur manipulation.

Dissémination

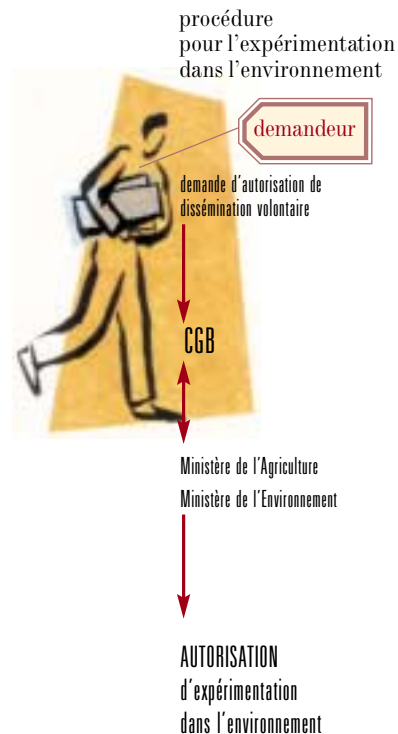
Les expériences en milieu extérieur sont, elles

aussi, soumises à des textes fort précis. Elles relèvent de la dissémination volontaire, c'est-à-dire d'une introduction intentionnelle, dans l'environnement, d'un OGM ou d'une combinaison d'OGM à des fins de recherche, de développement.

La Commission du génie biomoléculaire (CGB), créée en 1986, définit et contrôle les conditions de dissémination en extérieur. Elle évalue ensuite les conditions de mise sur le marché. L'autorisation est donnée au niveau européen. Une autre commission, le CTPS, Comité technique permanent de la sélection végétale, se prononce sur l'autorisation de commercialiser les variétés.

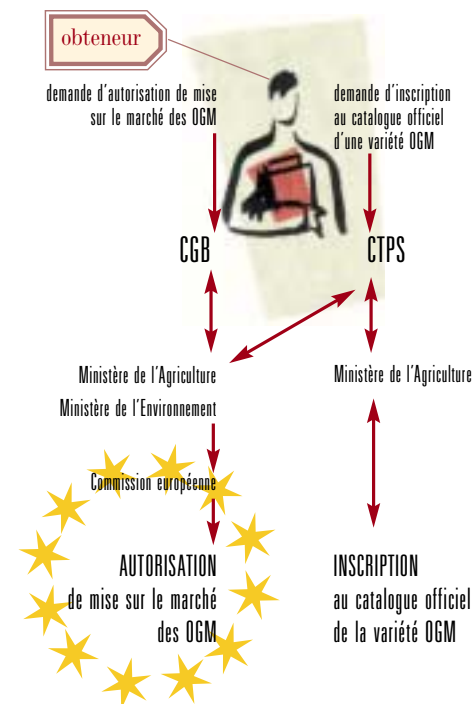
La Commission des toxiques est sollicitée si un produit traitant est associé à l'OGM. L'Agence française de sécurité sanitaire des aliments (AFSSA) se prononce quand il s'agit d'alimentation humaine.

On peut encore citer la Commission de sécurité virale ou la Commission de thérapie génique, dépendant toutes deux de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (AFSSAPS). Au niveau européen, il existe par ailleurs un Groupe d'éthique des sciences et des nouvelles technologies et, depuis avril 2000, un Groupe de haut niveau sur les sciences de la vie, rassemblant onze membres, tous scientifiques.



Outre les recherches fondamentales ou à applications directes, des études sont menées afin de déterminer d'éventuels impacts des organismes génétiquement modifiés sur l'environnement et sur la santé. En particulier, un système officiel de biovigilance existe en France, qui consiste à contrôler les disséminations, volontaires ou non, de produits

procédure de mise sur le marché



phyto-pharmaceutiques, de plantes, de semences, composés en tout ou en partie d'organismes génétiquement modifiés. Renforcée par un dispositif législatif, une surveillance s'exerce également sur les marchés. Un comité de biovigilance est chargé de guetter toute apparition éventuelle d'événements indésirables et d'alerter les pouvoirs publics.

OGM ET SOCIÉTÉ

La transgénèse oblige à s'interroger sur l'évolution des rapports entre l'Homme et la nature. Mais n'est-ce pas, plutôt, l'aspect prométhéen d'une exploitation sans limite du monde vivant qui nous pose problème ?



LE PRINCIPE DE PRÉCAUTION

En amont de tout accident potentiel, le principe de précaution tend actuellement à s'imposer avec la force d'une règle de droit.

Il dicte, notamment pour les expériences en milieu confiné ou ouvert, des attitudes à adopter pour diminuer les risques. Le langage commun utilise le terme impropre de *risque zéro*, qui masque le fait que la vie compose avec le hasard et la nécessité. Il s'agit de prendre toutes les mesures pour éviter les impacts négatifs sur la santé, sur l'environnement, même si aucun lien de causalité n'est scientifiquement établi entre

des faits observés, et des effets potentiels, et que le risque réel est mal connu. Il convient ainsi d'éviter tout risque de dissémination non contrôlée et, quand il s'agit d'organismes vivants supérieurs, de prendre avec rigueur un maximum de garanties. Il y a là une justification supplémentaire pour que l'information transmise aux consommateurs sur la filière de production soit plus transparente.

LA LÉGISLATION

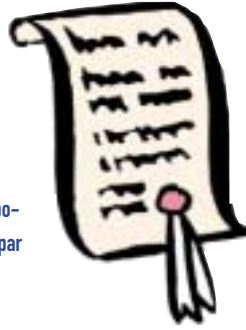
En évolution permanente, elle a pour but d'informer et de protéger le consommateur et son environnement.

Son objectif est de mieux cadrer les conditions de production et de commercialisation et d'éviter d'éven-

tuelles dérives éthiques. En Europe, un certain nombre de directives édictées ou en préparation concernent

DIRECTIVES EUROPÉENNES

- directives 90-219 revue en 1998 (directive 98/81/CE) et 90-220, critères d'évaluation des risques des OGM pour l'environnement et la santé. En 2001, une nouvelle version de la 90-220, déjà modifiée en 1994 et 1997, vient d'être adoptée (2001/18/CE).
- règlement "nouveaux aliments" du 27 janvier 1997 sur l'étiquetage.
- directive 98-44, protection juridique des inventions biotechnologiques. En 2000, l'élaboration d'un règlement européen sur la sécurité des nouveaux aliments a été présentée par la Commission européenne comme une de ses priorités.



L'étiquetage des produits présentés, et éventuellement leur *traçabilité*, c'est-à-dire la connaissance des phases successives de leur élaboration.

La protection intellectuelle, ou industrielle, est également prise en compte.

DE NOMBREUSES QUESTIONS ÉTHIQUES OU MORALES

Le génie génétique, comme les biotechnologies dans leur ensemble, suscitent des questions d'ordre éthique et moral d'une grande complexité.

La question la plus fréquemment évoquée porte sur la propension de

l'homme à transgresser des lois naturelles, en particulier en franchissant

certaines barrières biologiques et en s'arrogeant une exploitation sans limite du monde vivant.

La découverte de l'universalité du code génétique a marqué une rupture de la notion d'espèce, développée par la classification de Linné au XVIII^e siècle. Jusqu'à présent, on considère qu'une espèce est une catégorie d'organismes vivants interféconds et présentant des similitudes morphologiques. Or, le fait de transférer des gènes sans modifier l'identité initiale de l'organisme vivant receveur, sans qu'il y ait un nécessaire apparemment entre le donneur et l'hôte, est une opération qui suscite des débats philosophiques ou même religieux : l'homme ne fait-il pas violence à la création ?

Les transferts de gènes, par exemple entre bactéries, existent depuis plus

d'un milliard d'années. Les plasmides se répliquent indépendamment du chromosome bactérien, codent leur propre transfert, y compris entre des espèces bactériennes distinctes. Il existe aussi des "gènes sauteurs" dits encore *transposons*, conférant de nouvelles propriétés à divers végétaux, comme certaines résistances aux antibiotiques. Enfin, depuis que l'homme travaille le sol et y puise de quoi se nourrir, il l'a modifié, sans nécessairement l'altérer.

Si les pays dont les ressources sont faibles gagnent en niveau et espérance de vie, si les déséquilibres Nord/Sud régressent, notamment par un meilleur accès aux outils technologiques, alors la morale comme l'éthique auront gagné. Si l'on veut atteindre cet objectif, dans ce domaine comme dans le domaine technique, la plus grande vigilance s'impose.

LA PERCEPTION SOCIALE DES OGM

Alors que les données statistiques montrent que la santé et la sécurité alimentaire s'améliorent régulièrement dans notre société et dans les autres nations industrialisées, grâce notamment aux progrès de la science, l'inquiétude de l'opinion s'accroît.

Une partie du public est persuadé que des dangers multiples, fruits des technologies nouvelles, le menacent. Certains risques sont ressentis plus fortement que d'autres et cela, indépendamment de leur impact réel.

Malgré les progrès qu'on peut en attendre, la recherche génétique, les biotechnologies provoquent de vives controverses qui pourraient entraver leur développement. Les biotechnologies font l'objet d'une remise en cause tant économique que sociale. La désignation des risques, leur amplification, font apparaître une critique de la société, de sa logique du profit

immédiat. Il semble que le sentiment exprimé pour ou contre les OGM, dépende moins de données scientifiques que d'une vision de la nature et de la société. Par ailleurs, si le public accorde globalement sa confiance aux scientifiques, il se méfie de toutes les autres "parties prenantes": industriels, gouvernement, administrations...

Apparaît donc indispensable, aujourd'hui, la pluralité des expertises et des sources d'information.

Il n'y a pas de vérité absolue en science, mais la démarche scientifique permet de distinguer ce qui est faux ou très improbable, de ce qui est vrai, incertain ou très probable. Le public est un partenaire auquel les éléments du débat doivent être soumis. Plus il y a d'incertitude, plus il est nécessaire de développer la recherche, de confronter et d'accroître les connaissances, d'aider la décision publique à se démarquer du champ émotionnel.



MINISTÈRE DE LA RECHERCHE
Direction de la Recherche
1, rue Descartes | 75231 Paris Cedex 05
tél. 01 55 55 90 90 | www.recherche.gouv.fr



CIRAD
**Centre de coopération internationale
en recherche agronomique pour le développement**
42, rue Scheffer | 75116 Paris
tél. 01 53 70 20 00 | www.cirad.fr



CNRS
Centre national de la recherche scientifique
3, rue Michel-Ange | 75794 Paris Cedex 13
tél. 01 44 96 40 00 | www.cnrs.fr



INRA
Institut national de la recherche agronomique
147, rue de l'Université | 75338 Paris Cedex 07
tél. 01 42 75 90 00 | www.inra.fr



INSERM
Institut national de la santé et de la recherche médicale
101, rue de Tolbiac | 75654 Paris Cedex 13
tél. 01 44 23 60 70 | www.inserm.fr



IRD
Institut de recherche pour le développement
213, rue Lafayette | 75480 Paris Cedex 10
tél. 01 48 03 77 77 | www.ird.fr

COMITÉ DE VALIDATION SCIENTIFIQUE OGM

Président : Alain Coleno, *conseiller scientifique adjoint du directeur de la Recherche pour les sciences de la vie, la biologie et la médecine - ministère de la Recherche - direction de la Recherche*

Pierre Boistard, *directeur du Laboratoire de biologie moléculaire des relations plantes/micro-organismes (INRA/CNRS) au centre INRA de Toulouse*

Daniel Boy, *sociologue, politologue, directeur de recherche au CNRS, Centre d'étude de la vie politique française (CEVIPOF)*

Bernard Chevassus, *président du Conseil scientifique de l'AFSSA, vice-président de la CGB*

Mireille Chiroleu-Assouline, *professeur de sciences économiques à l'université Paris 1, EUREQua*

Yves Chupeau, *directeur de l'Unité de biologie cellulaire au centre INRA de Versailles*

Léa Clavier, *secrétaire scientifique de la Commission de génie génétique - direction de la Recherche*

Bernard Cornillon, *INSERM - Chargé de mission aux risques biologiques - université de Montpellier 2*

Michel Fougereau, *conseiller scientifique du directeur de la Recherche pour les sciences de la vie, la biologie et la médecine - direction de la Recherche*

Arlette Goupy, *chargée de mission pour la communication - ministère de la Recherche - direction de la Recherche*

Pierre-Henri Gouyon, *professeur à l'université Paris 11, directeur du Laboratoire écologie, systématique et évolution, directeur scientifique adjoint au Département des sciences de la vie du CNRS*

Jean-Claude Kader, *directeur de recherche au CNRS, chargé de mission pour la section de biologie végétale au Département des sciences de la vie du CNRS*

Antoine Lyon-Caen, *conseiller scientifique du directeur de la Recherche pour l'économie, le droit, la gestion et les sciences politiques - ministère de la Recherche - direction de la Recherche*

Alain Poulet, *chargé de mission auprès du directeur du Département ressources vivantes à l'IRD*

Alain Weil, *Direction scientifique - CIRAD*

RÉDACTION : Michèle Chouchan

COMITÉ DE RÉDACTION : *Coordination, Raja Drissi, attachée scientifique et Thierry Pilorge, chargé de communication, responsable de la Cellule information scientifique et communication (CNRS - Département des sciences de la vie).*

Arlette Goupy, chargée de mission pour la communication de la direction de la Recherche, ministère de la Recherche ; Thomas Granvaud, responsable du secteur communication et culture scientifique (IRD) ; Anne Hébert (CIRAD) ; Patrick Tallon, chargé de communication (INRA) ; Sylviane Redolfi, Département de l'information scientifique et de la communication (INSERM).

Ce document a été réalisé à l'initiative de la direction de la Recherche, ministère de la Recherche, en partenariat avec les organismes de recherche publics et placé sous la direction d'Arlette Goupy, chargée de mission pour la communication.

CONCEPTION GRAPHIQUE

Contours - Bruno Schlaefflin - Olivier Schwartz

PHOTOGRAPHIES

P.4 : Palais de la découverte, p.10 : CNRS - L. Médard, p.12 : CNRS, p.13 : CNRS - V. Arondel - J.F. Dars, pp.18 et 19 : INRA - C. Buisson - N. Hawlitsky, p.20 : INRA - G. Pilate, p.25 : INRA - J. Mesquida - M. Renard, p.28 : CNRS - D. Wallon, dernière de couverture : CNRS - Ph. Plailly

REMERCIEMENTS au Palais de la découverte (portrait de Gregor Mendel)

ILLUSTRATIONS

Agnès Audras, pp. 4, 5, 6, 7, 14, 27, 30
Hélène Fournié, pp. 8 et 9, 16 et 17

ministère de la Recherche, direction de la Recherche et Mission de la communication



La génétique est une discipline jeune à laquelle les recherches ne cessent d'apporter des éléments nouveaux, chaque laboratoire contribuant à l'édification d'un bâtiment dont on ne sait quand il sera achevé ni même s'il peut l'être.

Chacun d'entre nous se pose, légitimement, de nombreuses questions, qui concernent, en particulier, le génie génétique. Chaque fois que les connaissances le permettent, il est important d'y répondre, de même qu'il est nécessaire de reconnaître les problèmes sur lesquels la science ne peut, en son état actuel, informer, et sur lesquels elle s'interroge.

