

la transgénèse animale et ses risques

par Louis-Marie Houdebine

INRA, unité de Différenciation cellulaire, 78352 Jouy-en-Josas cedex.

L'expérience historique réalisée il y a déjà douze ans par R. Palmiter et ses collègues et qui a consisté à transférer les gènes de l'hormone de croissance du Rat (et de l'Homme) chez des souris a quelque peu pris de court la communauté des biologistes. Certes, à partir du moment où il avait été démontré qu'un gène isolé pouvait être réintroduit dans des cellules en culture et s'y exprimer, il était logique de considérer qu'il devait également être possible de transférer des gènes étrangers à des organismes entiers. La surprise est venue du fait que les barrières techniques supposées très difficilement franchissables se sont avérées moins redoutables qu'on ne l'imaginait. Encore convient-il de tempérer cette affirmation. Le simple fait que plus de 95% des animaux transgéniques sont actuellement encore des souris révèle que des problèmes techniques majeurs ne sont toujours pas résolus pour la plupart des espèces animales.

Les risques biologiques spécifiques de la transgénèse animale sont en partie liés aux techniques utilisées pour transférer les gènes. Aussi convient-il de faire un bref rappel de ces techniques qui ont fondamentalement peu varié depuis 5 ans (Houdebine, 1987).

I. Les techniques de transgénèse animale

Le moyen physique le plus efficace pour transférer un gène dans un génome consiste à injecter la solution d'ADN directement dans le noyau des cellules. Les embryons étant des cellules relativement rares, c'est essentiellement la microinjection de gènes dans les pronucleus qui a été retenue pour les Mammifères. Cette technique, appliquée à la Souris, permet d'obtenir couramment 1 à 5 souriceaux transgéniques pour 100 embryons manipulés. Cette proportion, somme toute satisfaisante, décroît très nettement lorsqu'on s'adresse à des Mammifères de plus grande taille (Houdebine, 1992). Des expériences récentes montrent qu'une injection d'un mélange d'ADN et de polylysine permet d'obtenir un nombre très appréciable de souriceaux transgéniques après microinjection non plus dans les pronucleus mais dans le cytoplasme. La lourdeur et le coût élevé des manipulations expliquent en grande partie pourquoi si peu d'animaux domestiques transgéniques ont été obtenus à ce jour. Des progrès très notables dans la manipulation des embryons rendent cependant désormais la transgénèse beaucoup plus accessible. Il est en effet possible, en partant d'ovaires collectés dans les abattoirs, de procéder *in vitro* à la maturation des ovocytes, à la fécondation, à la microinjection de gènes, au développement des embryons jusqu'au stade blastocyste (qui permet de transférer les embryons dans l'utérus et non plus obligatoirement dans l'oviducte) et même, dans le meilleur des cas, de sélectionner les embryons transgéniques avant de les transférer dans une mère adoptive. L'ensemble de ces techniques est maintenant applicable à la vache à grande échelle et le sera bientôt au mouton et à la chèvre.

La transgénèse appliquée à ces espèces animales va donc désormais progressivement devenir une réalité plus tangible.

L'utilisation de vecteurs viraux a été envisagée dès qu'il est apparu que la microinjection était peu efficace en dehors des petits animaux. Seuls les vecteurs rétroviraux ont été étudiés à ce jour dans ce but. Les rétrovirus s'intègrent dans le génome des cellules qu'ils infectent et ils sont donc potentiellement de bons vecteurs pour des gènes étrangers. Ces vecteurs présentent cependant toutes sortes d'inconvénients : faible efficacité d'infection dans les stades précoces du développement, capacité limitée à véhiculer un gène étranger et à l'exprimer, problèmes de biosécurité. Leur utilisation n'est pour ces raisons actuellement envisagée que pour les oiseaux. Chez ces espèces en effet, les embryons sont difficilement manipulables *in vitro* et l'outil rétroviral reste donc relativement séduisant. Le fait que l'on puisse obtenir dans une certaine mesure des poulets transgéniques après microinjection d'ADN au stade une cellule et développement complet de l'embryon *in vitro* risque de rendre moins nécessaire l'utilisation de vecteurs rétroviraux.



Chez un certain nombre d'espèces, il est possible d'obtenir des chimères en mélangeant les cellules provenant de deux embryons à un stade précoce du développement. Ce fait a été mis à profit pour introduire des gènes étrangers dans des embryons par l'intermédiaire de cellules embryonnaires souches (cellules ES) ayant reçu l'ADN étranger par transfection. Cette technique présente pour avantage essentiel de procéder au remplacement d'un gène par un autre (et donc de l'inactiver ou de le muter ponctuellement *in situ*) en profitant du fait qu'un matériel génétique étranger peut s'échanger avec une région du génome par recombinaison homologue (Babinet, 1992). Cette technique n'est toutefois actuellement praticable que pour la Souris, des lignées de cellules ES n'ayant pu être établies chez les autres espèces. Le fait que des porcs, des lapins et des poulets chimères aient pu récemment être obtenus laisse augurer que le transfert de gènes via des cellules ES ne sera peut-être bientôt plus le seul privilège des souris.

La possibilité de transférer des gènes dans des embryons en mettant en contact les spermatozoïdes avec une solution d'ADN s'est avérée nulle après quelques tentatives prometteuses.

II. L'utilisation de la transgénèse animale

Pouvoir transférer ou inactiver un gène dans un organisme entier est un des moyens essentiels pour obtenir des informations sur la manière dont ce gène est régulé et sur son rôle dans le contrôle de telle ou telle fonction biologique. Ceci explique pourquoi la transgénèse est un outil désormais indispensable pour des études à caractère purement fondamental.

Pour des études plus spécifiquement biomédicales, il est essentiel de pouvoir disposer de modèles expérimentaux. Des animaux chez lesquels un gène étranger a été transféré ou un gène endogène a été inactivé ou muté sont de plus en plus mis à contribution et un marché d'animaux transgéniques modèles est en train de se développer.

Les animaux transgéniques peuvent être la source de protéines recombinantes extraites notamment de leur lait. Ce procédé qui paraît bien adapté pour la production en masse de protéines à usage pharmaceutique ayant une structure complexe est en train de donner naissance à une nouvelle industrie du médicament.

Face à la pénurie croissante d'organes pour la transplantation à l'homme, il apparaît plus nécessaire que jamais de tenter d'utiliser des organes d'origine animale. Le Porc paraît à tous égards la meilleure

source potentielle d'organes. Le rejet rapide des xénogreffons reste un obstacle majeur que l'on tente d'atténuer en transférant aux porcs des gènes humains qui sont susceptibles de dissuader le système du complément de l'hôte d'attaquer l'organe étranger. L'enjeu et les défis techniques de ce projet sont évidemment considérables.

La possibilité d'utiliser le transfert de gènes pour améliorer la production animale apparaît comme particulièrement séduisante. Elle permettrait en effet de s'affranchir en partie des lenteurs de la sélection génétique classique et surtout peut-être de franchir la barrière d'espèce. Les difficultés techniques qui demeurent en partie pour obtenir des animaux domestiques transgéniques constituent encore un frein à une application dans ce domaine. La connaissance des gènes qu'il serait intéressant de transférer pour améliorer la production animale est de plus encore très insuffisante. La cartographie des génomes bovins et porcins devrait contribuer à définir les gènes à transférer. A ces difficultés, il convient d'ajouter le fait que beaucoup de vecteurs utilisés sont encore peu performants dans la mesure où ils ne permettent pas de prévoir et de contrôler finement l'expression des transgènes.

La transgénèse animale présente incontestablement des risques variés qui dépendent de plusieurs paramètres. Certains de ces risques sont inhérents à la méthode de transfert de gène. D'autres sont au contraire dus à la nature des gènes injectés. Il convient en cette matière de faire une claire distinction entre d'une part, les expérimentations dont un certain nombre peuvent être dangereuses et que l'on réalise le plus souvent dans des lieux confinés et, d'autre part, les pratiques qui consistent à relâcher délibérément dans l'environnement des animaux génétiquement modifiés.

Ces problèmes sont relativement nouveaux puisqu'ils sont apparus avec l'obtention des organismes génétiquement modifiés. Pour des raisons pratiques, l'évaluation des risques et le suivi des expériences de relargage des organismes génétiquement modifiés dans l'environnement sont dans la plupart des pays sous la responsabilité de deux commissions distinctes, elles-mêmes placées sous la tutelle des ministères concernés.

III. La manipulation des animaux transgéniques dans des lieux confinés

La très grande majorité des animaux transgéniques est destinée à des études à caractère fondamental qui n'impliquent nullement leur présence en dehors de leurs lieux d'élevage. Pour éviter que ces animaux expérimentaux ne se répandent dans la nature et ne se mélangent à leurs homologues sauvages, des barrières physiques doivent être placées autour des animaux pour empêcher leur évasion.

1. Le confinement selon l'espèce animale

La nature des barrières physiques qui doivent être utilisées pour empêcher l'évasion des animaux est évidemment très différentes selon l'espèce animale concernée. Dans le cas des animaux de laboratoire traditionnels ou plus généralement des animaux impliqués régulièrement dans des expérimentations, les conditions d'élevage traditionnelles sont déjà très proches de celles qui conviennent aux organismes génétiquement modifiés (OGM). Dans tous les cas, les animaux transgéniques expérimentaux doivent être maintenus dans des conditions qui ne leur laissent aucune chance de donner leurs gènes à leurs homologues non transgéniques en dehors du cadre expérimental strict. Un étiquetage spécifique doit indiquer que les animaux sont transgéniques et le statut génétique de chaque animal doit être connu et inscrit dans un registre particulier.

Pour bien comprendre la nature des systèmes de confinement à mettre en oeuvre, le mieux est sans doute d'envisager quelques exemples précis.

Les souris de laboratoire sont dans leur majorité capables de s'échapper, de vivre et de se multiplier dans la nature. Les souris transgéniques ne doivent donc en aucun cas pouvoir s'échapper des animaleries. Les barrières physiques à ajouter aux animaleries conventionnelles sont assez limitées. Les cages d'élevage s'opposent déjà à la libre circulation des animaux. Pour éviter l'évasion des souris transgéniques hors de l'animalerie, toutes les salles d'élevage doivent comporter des marches qu'elles ne peuvent franchir.

Pour un autre mammifère comme le Rat, les règles à appliquer sont celles de la Souris.

En pratique, les lapins que l'on rend transgéniques sont des races d'élevage (néo-zélandais, russes, etc.). Ces animaux n'ont qu'une chance très faible de survie dans la nature. La sélection génétique les a rendus peu aptes à la vie sauvage et les prédateurs divers, chiens et renards entre autres, n'en feraient qu'une bouchée en cas d'évasion. Il reste concevable tout de même que, dans des situations particulières, un lapin mâle transgénique ait le temps de féconder une lapine sauvage avant d'être retrouvé ou dévoré.

Les moutons, les chèvres, les porcs et les vaches d'élevage n'ont que peu d'homologues sauvages dans leur environnement. Il convient tout de même d'empêcher ces animaux de s'échapper lorsqu'ils sont transgéniques. Dans le même ordre d'idée, les animaleries, quelles qu'elles soient, ne doivent pas permettre que des personnes autres que celles concernées par les expérimentations (voleurs ordinaires, voleurs industriels désirant s'approprier une souche précieuse, écoterroristes...) puissent avoir accès aux animaux transgéniques.

Des problèmes particuliers sont évidemment posés par les animaux aquatiques et par les Insectes. Les poissons de laboratoire (comme le Poisson zèbre), les xénopes, n'auraient aucune chance de survie s'ils venaient à s'échapper avec l'eau des bassins dans lesquels ils sont élevés. La question devient tout autre pour les truites, les saumons, les poissons-chats, les coquillages... L'élevage de certains de ces animaux se fait de manière à ce que l'eau soit recyclée. A certaines périodes de l'élevage et en particulier lorsque les bassins sont nettoyés ou que les animaux sont transférés dans d'autres lieux d'élevage, de l'eau peut se retrouver relarguée dans l'environnement. Un soin particulier doit alors être pris pour que des gamètes ou plus vraisemblablement de jeunes alevins ne soient pas emportés avec les eaux de lavage. En pratique, une stérilisation des effluents par des agents comme l'eau de Javel règle très simplement la question.

Lorsque les animaux aquatiques sont élevés dans des bassins en eau courante, des dispositifs particuliers doivent être placés à la sortie des bassins pour empêcher l'évasion des animaux. Ces dispositifs peuvent être de simples grilles filtrantes, qui seront laissées hors de l'eau pour réduire le temps de vie des animaux échappés. Des grilles doivent être au besoin disposées au-dessus des bassins pour empêcher notamment les oiseaux de prendre les poissons et de les transporter encore vivants dans des lieux inconnus. Les commissions d'évaluation (en France, la Commission de génie génétique) donnent des descriptions minimums de tels dispositifs, leur mission n'étant pas d'imaginer leur mise en place mais de vérifier qu'ils répondent bien au problème spécifique posé par chaque type d'animaux transgéniques (MESR, 1993).

Le problème des insectes transgéniques ressemble à certains égards à ceux des animaux aquatiques. Des barrières physiques doivent être placées entre les insectes transgéniques et l'environnement. Ces moyens peuvent être de simples filtres, des compartiments refroidis qui réduisent la mobilité des insectes, des détecteurs d'objets volants, etc. Là encore, chaque expérimentateur doit définir les dispositifs appropriés et les soumettre à l'évaluation de commissions *ad hoc*.



2. Le confinement appliqué aux animaux transgéniques porteurs d'agents pathogènes

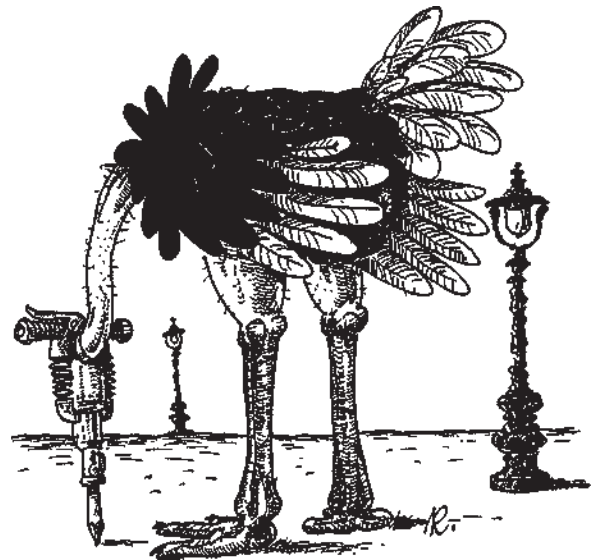
Les virologistes ont une longue pratique de la manipulation des animaux porteurs d'agents pathogènes. Les confinements à définir pour les animaux transgéniques sont de ce point de vue relativement simples. Selon que ces animaux relarguent des particules virales de classe 1 (non pathogènes pour

l'homme et l'environnement) de classe 2 (pathogènes pour l'homme ou l'environnement) de classe 3 (particulièrement pathogènes pour l'homme ou l'environnement) ou de classe 4 (exceptionnellement dangereux pour l'espèce humaine), ils doivent être maintenus dans des enceintes ne permettant en aucune manière la sortie des particules virales (ou plus généralement des agents pathogènes) portés par les animaux transgéniques. Le niveau 1 de confinement ne contient pas de dispositifs spéciaux. Le niveau 2 impose que les animaux et les déchets soient biologiquement inactivés à la fin des expériences. Tout au long des expériences, les animaux doivent être maintenus dans des enceintes de type 2, équivalentes à des hottes à flux laminaire. Le niveau 3 suppose que les animaux soient à tout moment isolés des expérimentateurs. Le niveau 4 implique que les barrières physiques qui isolent les animaux des expérimentateurs et de l'environnement ne laissent aucune chance aux agents pathogènes de s'échapper des enceintes d'élevage.

Il est bien évident que les contraintes d'élevage décrites plus haut ne s'appliquent que dans des conditions définies pour chaque type d'expérience et non selon des modalités réglementaires rigides. Ainsi, une souris infectée par un rétrovirus ou un adénovirus recombinant portant un gène étranger devra être maintenue dans des conditions de confinement de classe 2 au moins jusqu'à ce qu'il soit démontré qu'elle ne relargue pas de particules virales. Elle pourra ensuite être maintenue dans un système de confinement de classe 1 pendant la période d'élevage. La souris devra de nouveau être manipulés dans des enceintes de classe 2 (ou supérieure) à chaque fois que la barrière biologique qui s'oppose à la diffusion du virus hors de l'animal est rompue. Ceci peut être le cas lors de prélèvements d'organes par exemple.

Le confinement imposé aux animaux dépend donc de la technique qui a servi à les obtenir. Aucune contrainte particulière n'est nécessaire lorsque l'ADN injecté est complètement connu et ne comporte pas d'éléments mobiles. Il faut prendre des précautions particulières lorsque des vecteurs YAC, qui contiennent en général beaucoup de séquences d'ADN inconnues donc potentiellement mobilisables, sont utilisés. Les précautions deviennent encore plus sévères, selon les modalités définies plus haut, lorsque c'est un vecteur viral qui est porteur du gène à transférer.

Il est bien évident que les confinements imposés par la présence d'agents pathogènes viennent s'ajouter à ceux qui sont spécifiques de l'espèce animale concernée et qui sont destinées à l'empêcher de s'échapper dans l'environnement. Ces deux types de contraintes s'ajoutent, puisqu'elles sont indépendantes



3. Le confinement appliqué aux animaux transgéniques porteurs de gènes dangereux

Certains gènes peuvent être en soi totalement inoffensifs et cependant conduire à la génération d'animaux potentiellement très dangereux. C'est le cas des récepteurs viraux par exemple. Certains animaux de laboratoire sont rendus sensibles à des virus humains après avoir reçu les gènes humains récepteurs de ces virus. De tels animaux sont des outils potentiellement très précieux pour étudier les processus d'infection et pour définir les substances qui pourraient les enrayer. Ainsi les animaux porteurs du gène humain CD4 restent en pratique insensibles au VIH, que l'on sait peu infectieux. Il n'en est pas de même des souris portant le récepteur du poliovirus. De tels animaux transgéniques sont des réservoirs potentiels de virus dangereux pour l'homme et doivent en conséquence être maintenus dans des systèmes de confinement appropriés à leur dangerosité.

De la même façon, des souris portant tout ou partie du gène d'un rétrovirus comme le VIH est susceptible de donner naissance spontanément par recombinaison à un virus nouveau ayant à la fois des caractéristiques d'un virus murin et du VIH humain. De tels animaux sont également des réservoirs

potentiels d'agents pathogènes pour l'homme. Ils doivent donc être maintenus dans des enceintes contrôlées, selon leur degré de dangerosité.

Certains gènes codant pour des protéines pathogènes diverses (toxines, prions, etc.) rendent également les animaux potentiellement dangereux. Un confinement approprié doit donc être appliqué à ces animaux.

Cette liste pourrait s'allonger. Elle ne recouvrirait de toute façon qu'une partie des réalités expérimentales présentes et à venir. C'est pour cette raison que, sur la base de principes précis et clairement définis, les commissions évaluent les risques au cas par cas.

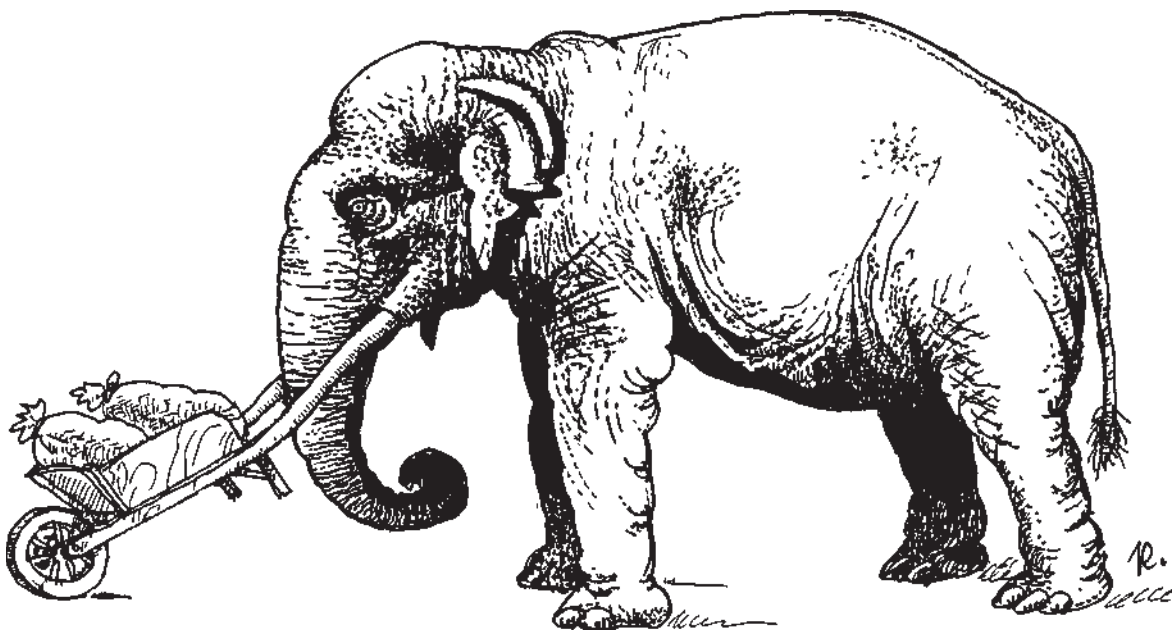
4. Le confinement appliqué au transport des animaux transgéniques

Le transport d'un certain nombre d'animaux transgéniques est inévitable. Les règles de confinement qui doivent être appliquées dans ce cas ne sont pas complètement définies. Il est cependant clair que ce sont essentiellement les conditions décrites plus haut pour les élevages qui seront appliquées. Les enceintes dans lesquelles sont enfermés les animaux doivent pouvoir résister au choc d'un accident. Ces dispositifs doivent répondre aux exigences inhérentes à chaque espèce animale. Les animaux transgéniques doivent par ailleurs porter une marque (une bague par exemple) indiquant expressément qu'il est un OGM. Ceci peut aider n'importe qui à identifier les animaux qui auraient pu s'échapper lors d'un accident ou d'une mauvaise manoeuvre.

5. Les bonnes pratiques de laboratoire

Les règles décrites plus haut n'ont de sens que si l'ensemble des expérimentateurs et des animaliers les respecte. La biosécurité dépend plus du soin que mettent les manipulateurs à respecter les règles de confinement que de la qualité des installations expérimentales. Celles-ci, ainsi que les règles de confinement, doivent d'ailleurs toujours prendre en compte l'erreur humaine, inévitable à un moment ou à un autre. Ceci est évidemment d'autant plus vrai que les expériences comportent plus de risques.

L'éventualité d'un accident doit également être prise en considération. Les accidents peuvent être de nature différente : destruction physique partielle des locaux par accident effectif ou par malveillance, incendie, inondation, etc. Les dispositifs mis en place et la conduite à tenir doivent alors être tels que ce soient les animaux plutôt que l'environnement qui soient sacrifiés. On peut en effet, dans la plupart des cas, obtenir de nouveaux animaux transgéniques mais ne pas être capable de réparer les dégâts causés dans l'environnement.



L'importance capitale de la bonne qualité professionnelle des animaliers n'est pas toujours bien perçue et en particulier par ceux qui sont chargés des recrutements. Il est toujours tentant, mais néanmoins imprudent, de considérer que le personnel animalier n'a pas besoin d'avoir reçu une formation professionnelle spécifique poussée et donc de recruter ces personnes à un niveau de qualification peu élevé. Il faut en effet un très bon savoir faire pour suivre rigoureusement les règles d'élevage et *a fortiori* celles de confinement des animaux transgéniques. Les habitudes dans ce domaine devraient sans aucun doute être remises en question dans un certain nombre de laboratoires.

IV. La dissémination des animaux transgéniques dans l'environnement

Aucun ou très peu d'animaux transgéniques n'ont à ce jour été délibérément disséminés dans l'environnement pour s'y développer. En effet, contrairement aux plantes transgéniques, probablement aucun animal ayant reçu un gène étranger ne présente actuellement assez d'intérêt pour que l'on puisse souhaiter le lâcher dans la nature.

La question n'en est pas moins importante car cette situation se présentera un jour.

1. La consommation des animaux transgéniques

Une première forme de dissémination concerne la consommation des animaux transgéniques ou présumés tels. En effet, si la Souris n'est pas concernée par ce problème, il n'en est pas de même des lapins, des moutons, des porcs, des chèvres, des vaches, des truites, des saumons, des poissons-chats, etc.

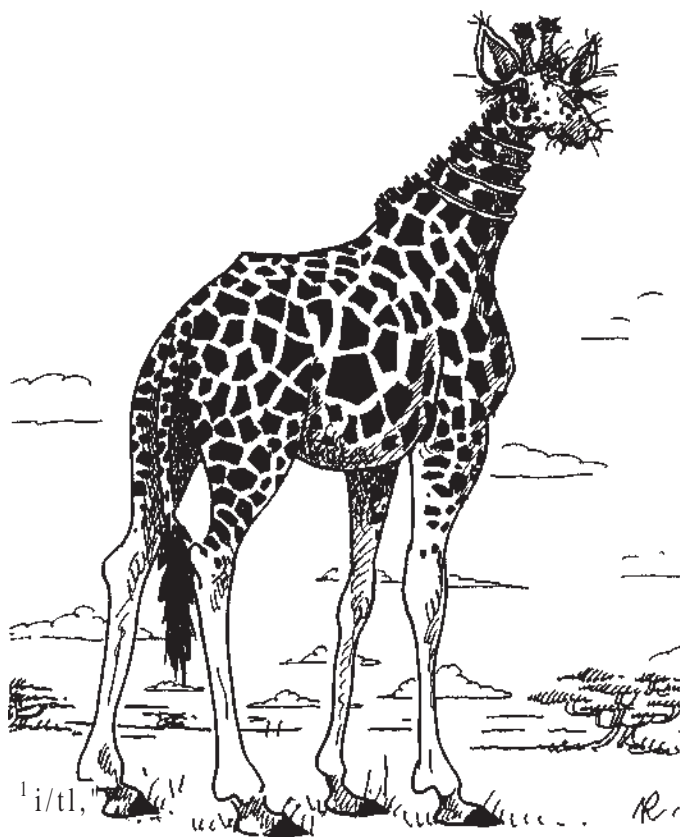
En France, la Commission de génie biomoléculaire, contrairement à ce qui s'est fait dans d'autres pays, a sagement considéré que des animaux ayant reçu un gène étranger à l'état d'embryon mais ne l'ayant pas gardé pouvaient être consommés par l'homme. Ces animaux présumés transgéniques doivent toutefois être vendus morts et il est interdit de les laisser se reproduire pour éviter que ne soit diffusé, à l'insu de l'expérimentateur, un transgène qui n'aurait pas été décelé lors de l'expérience.

La consommation des animaux transgéniques par l'homme, si elle n'est que très marginalement d'actualité va très probablement devenir une réalité d'ici dix ans. Ils auront en effet dans certains cas été préparés dans ce but. Divers tests de toxicologie définis au cas par cas devront avoir été faits pour que les animaux puissent être livrés à la consommation humaine.

2. Les règles de dissémination des animaux transgéniques

Les règles de confinement pour les animaux transgéniques définies plus haut sont relativement simples. Les confinements à appliquer sont pour l'essentiel ceux définis pour les animaux porteurs d'agents pathogènes. La nouveauté réside donc plus dans le choix des mesures à appliquer dans une situation donnée que dans l'invention de nouveaux dispositifs ou de nouvelles pratiques de confinement.

Il n'en est pas de même pour la dissémination volontaire des animaux transgéniques. Les lois qui président à la vie d'une espèce sauvage sont en effet particulièrement complexes et souvent mal connues. Une grande prudence et un apprentissage sont donc nécessaires. Les problèmes sont en réalité très différents selon les cas. Les truites d'élevage sont pour la plupart capables de vivre



dans des eaux de rivière mais ne peuvent s'y reproduire. La dissémination des truites transgéniques d'élevage n'est donc en principe pas particulièrement risquée. Il n'en est évidemment pas du tout de même des saumons qui peuvent coloniser des espaces marins immenses.

Une expérience intéressante est en cours de réalisation aux Etats-Unis. Un laboratoire a en effet obtenu des carpes transgéniques qui portent un gène d'hormone de croissance étranger. Ces animaux semblent avoir une croissance légèrement accélérée. Ce n'est que très progressivement qu'on a autorisé l'élevage dans des bassins de plus en plus grands, puis dans un étang dont l'abond est strictement contrôlé. Ces étapes successives sont destinées à permettre d'évaluer le comportement de ces animaux dans des conditions d'élevage naturelles, en présence de leurs congénères non transgéniques. Il sera possible dans quelques années de mesurer si le transgène confère aux animaux un avantage sélectif significatif qui pourrait faire redouter de les voir éliminer leurs congénères sauvages.

Cette expérience peut sans doute servir d'exemple pour ce qui devra être fait dans l'avenir lorsque des animaux transgéniques seront proposés pour être disséminés dans l'environnement. Il ne fait aucun doute qu'on ne pourra que rarement évaluer complètement l'impact de la dissémination d'une colonie d'animaux transgéniques dans l'environnement. Ces opérations contiendront donc toujours une part d'incertitude. Le niveau d'incertitude ne devrait pas être supérieur à celui qui accompagne l'implantation délibérée d'une espèce sauvage dans un nouvel habitat.

Le problème restera l'évaluation du risque écologique. Il est sans doute nécessaire de définir des programmes de recherche n'ayant pas d'autre but que d'évaluer les risques. De telles expériences ont effectivement lieu. Force est de reconnaître que, dans un certain nombre de cas, ce que l'on recherche est trop mal défini pour que l'on puisse raisonnablement espérer obtenir des réponses claires. Combien de temps faut-il par exemple examiner des animaux transgéniques obtenus à l'aide d'un vecteur rétroviral pour être vraiment sûr qu'une recombinaison avec des séquences virales endogènes n'engendrera pas un virus pathogène avec une probabilité supérieure à ce que fait spontanément l'évolution ? Cette question n'a évidemment qu'un sens relatif.

En face des ces incertitudes, la prudence mais pas nécessairement l'immobilisme, s'impose. Il n'y a de toute façon probablement qu'un nombre limité de situations où la dissémination délibérée d'animaux transgéniques dans la nature présente un intérêt réel. L'espèce humaine consomme en effet de moins en moins d'animaux sauvages. Les animaux d'élevage ont par ailleurs toutes les chances de devenir de moins en moins bien adaptés à la vie sauvage. Le pire n'est donc pas du tout nécessairement à craindre. Il paraît raisonnable tout de même d'éviter au maximum de permettre ou même d'envisager la dissémination d'animaux transgéniques capables de se mélanger à leurs homologues sauvages. D'autres solutions moins risquées doivent pouvoir être trouvées et appliquées pour assurer la survie de l'espèce humaine.

V. Les risques de la transgénèse pour les animaux

Avant tout examen des risques que peuvent encourir les animaux ayant reçu un gène étranger, il convient de distinguer entre les finalités pour lesquelles ces organismes génétiquement modifiés ont été obtenus. De ce point de vue, la transgénèse ne se distingue que par certains aspects des autres techniques mettant en oeuvre des animaux.

Il est bien évident qu'une opération de recherche stricte comporte beaucoup d'inconnues et ne met en oeuvre qu'un nombre relativement limité d'animaux. Un certain niveau de risque pour les animaux est dans ce cas acceptable. Il peut ne pas en être tout à fait de même lorsque des animaux transgéniques sont utilisés en série pour des études biomédicales. La situation est bien entendu radicalement différente lorsque les animaux transgéniques sont élevés massivement pour la consommation humaine.

1. La transgénèse impliquerait le sacrifice d'animaux

Ce fait est incontestable. Le premier sacrifice a lieu dès le début des opérations puisque, chez les mammifères, pas plus de 10 à 15% des embryons survivent après la microinjection. Plus généralement, un animal transgénique n'a été obtenu que pour être exploité d'une manière ou d'une autre. Ce fait n'est pas fondamentalement différent de ce qui se passe pour les animaux traditionnels

utilisés à des fins expérimentales ou pour la consommation humaine. A ce sujet d'ailleurs, on oublie trop que avant d'être impliqué dans une expérience ou d'être consommé, l'animal à une vie relativement belle, dans beaucoup de cas, contrairement à une idée reçue. Captif, l'animal n'a en effet ni besoin de chercher sa nourriture, ni de se protéger contre les conditions climatiques et les prédateurs ; il est de plus souvent vacciné contre des maladies mortelles. Les animaux de laboratoire comme les animaux d'élevage sont souvent bien traités, ne serait-ce que pour qu'ils puissent remplir convenablement la fonction qu'on attend d'eux.

Les animaux, transgéniques ou non, sont du matériel expérimental souvent très coûteux et d'un maniement relativement délicat. Pour ces raisons, les expérimentateurs et les industriels préféreraient la plupart du temps ne pas y avoir recours.

2. La transgénèse ferait souffrir les animaux

Une telle affirmation n'a aucune réalité si elle n'est pas nuancée. Celui qui n'a pas vu des souris transgéniques s'agiter joyeusement, des lapins transgéniques songer paisiblement et des moutons transgéniques ruminer placidement dans leur milieu habituel d'élevage ne peut parler de cette question.

Un animal peut bien entendu subir les méfaits d'un transgène et ce de plusieurs manières. En s'insérant dans le génome, un fragment d'ADN peut perturber à des degrés divers le fonctionnement de tel ou tel gène de son nouvel hôte, indépendamment de son activité propre. Ainsi voit-on apparaître chez une faible proportion des souris transgéniques certaines malformations au cours de leur développement. De manière plus fréquente, la protéine issue d'un transgène peut altérer la santé de l'animal.

La transgénèse n'est donc pas en soi une cause de souffrance pour les animaux. Elle ne l'est que dans certaines circonstances particulières.

3. La transgénèse serait une atteinte à la « dignité des animaux »

Certains ne peuvent s'empêcher de voir dans les animaux transgéniques des monstres de science-fiction. Il serait bien surprenant qu'il en soit ainsi quand on considère qu'au plus quelques gènes sont ajoutés ou inactivés par la transgénèse. Ceci est évidemment bien peu en comparaison des 100 000 gènes que doit contenir le génome d'un mammifère. Il n'est pas inconcevable que la transgénèse conduise un jour à l'obtention d'une nouvelle espèce animale. Qu'est-ce en regard de ce que fait l'évolution depuis le début de la vie sur terre et souvent sans tendresse particulière pour les espèces préexistantes.

Ce qui choque est, là comme ailleurs, ce qui est nouveau plutôt que ce qui est réellement inadmissible. Il s'agit autant en la matière de ne pas s'éloigner du bon sens et du bon goût que de suivre des règles éthiques difficiles à établir. On peut définir un état de souffrance animale avec certains critères scientifiques. Une espèce ou une race animale dont les individus sont en état fondamental de souffrance ou ne peuvent vivre sans être assistés en permanence ne doit pas être conservée.

L'idée de breveter les animaux paraît à certains comme une abomination contre nature. Notons tout d'abord qu'il y a une différence fondamentale entre le brevetage des organismes vivants naturels qui n'est pas acceptable (ne serait-ce que parce que leur existence ne résulte pas d'un acte inventif de

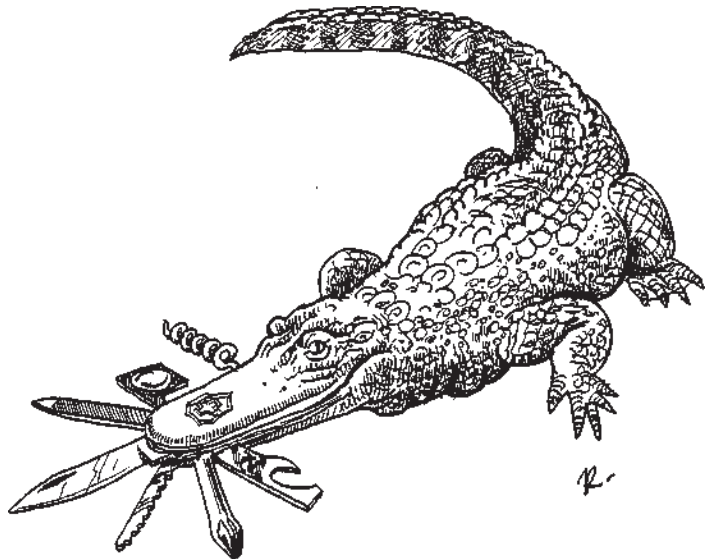


l'homme) et celui des animaux génétiquement modifiés dans un but précis. Dans ce domaine d'ailleurs, un nombre d'animaux relativement limité relève de la brevetabilité. Il peut être plus simple et plus approprié de breveter le gène ou la méthode de transgénèse que les animaux transgéniques proprement dit (Houdebine, 1993). Tout indique qu'un animal, transgénique ou non, peut être exploité et vendu à prix d'or sans être breveté. La brevetabilité d'un animal transgénique devrait donc être liée à l'acte inventif qui a conduit à son obtention et non à son utilité potentielle pour l'humanité ou au degré de souffrance causée par le transgène. En complément et de manière indépendante du brevetage, l'utilisation des animaux transgéniques devrait être soumise à l'approbation d'un comité d'éthique animal tel que celui qu'ont mis en place les Hollandais. Ainsi seraient assurés au mieux le respect dû aux animaux et le profit dont doivent légitimement pouvoir bénéficier les chercheurs et les industriels. Tous ces problèmes devraient trouver leur solution sans tapage, ni grandiloquence, ni emphase.

4. La transgénèse appauvrirait la biodiversité

Cette sentence est pour le moins surprenante dans la bouche de ceux qui reprochent précisément à la transgénèse de créer des animaux nouveaux, donc d'augmenter la biodiversité. L'idée en réalité est que la transgénèse est un moyen de pousser encore plus loin la sélection génétique et donc de réduire la variété des génomes. Ce fait pourrait devenir une réalité avec le clonage des embryons par transfert de noyaux, si l'on n'y prenait garde. Ce problème est si évident qu'il faudrait de la part des généticiens sélectionneurs une extraordinaire négligence pour tomber dans un piège aussi grossier.

En pratique, la transgénèse sera à la l'origine d'une augmentation de la biodiversité. Elle sera, pendant longtemps en tout cas, beaucoup plus limitée que l'on ne l'imagine souvent. Les demandes émanant des professionnels de l'élevage sont en effet à la fois relativement modestes et difficiles à satisfaire. C'est vers une augmentation de la qualité des produits issus des animaux et de la productivité et vers une réduction de la pollution qu'engendrent les élevages que la transgénèse doit aller si elle peut rencontrer quelques succès pratique dans ce domaine et non vers la génération d'animaux nouveaux.



VI. Les risques de la transgénèse pour l'Homme

Certains n'hésitent pas à affirmer que les chercheurs ne rêvent que de modifier génétiquement l'espèce humaine. De tels fantasmes sont particulièrement peu répandus chez les professionnels du vivant et il faut de la mauvaise foi ou beaucoup d'ignorance pour leur prêter de telles intentions. Une simple observation suggère que l'opinion des personnes qui s'intéressent à cette question se divise en deux catégories opposées. Pour certains, toute modification du génome humain est par principe inacceptable. Pour d'autres au contraire, les modifications génétiques qui permettraient aux êtres humains de résister à des maladies, et elles seules, sont en principe acceptables dès lors que ces opérations n'altèrent en rien le fonctionnement normal du génome. En pratique, de telles conditions ne pourront pas être satisfaites dans un avenir prévisible et elles ne le seront peut-être bien jamais. Il faudrait en effet pour cela, en premier lieu, qu'une amélioration considérable de l'efficacité des techniques de transgénèse ait eu lieu. Il faudrait ensuite que les effets secondaires des transgènes aient pu être évalués sur de nombreuses générations et qu'ils soient négligeables. Tout ceci n'a évidemment pas grand sens et c'est pour ces raisons que les comités d'éthique ont relégué *sine die* la transgénèse au magasin des accessoires à ne pas utiliser pour l'espèce humaine. Les risques sont en réalité si grands qu'ils en deviennent nuls. Il est à cet égard symptomatique de constater que ceux qui envisagent

comme possible et même souhaitable une telle approche thérapeutique, ou au contraire jettent l'anathème sur les chercheurs, n'ont abordé ces questions en pratique que très superficiellement, voire pas du tout.

Reste évidemment la situation où un gouvernement dictatorial voudrait sélectionner les êtres humains à sa convenance. Une telle éventualité n'est pas que théorique, ce siècle l'a sinistrement démontré. Il ne fait pas de doute que des biologistes trouveraient opportun de se mettre à la solde d'un tel régime politique. Les horreurs qui en résulteraient seraient loin d'être négligeables mais elles ne seraient que des horreurs parmi d'autres, un régime dictatorial ne pouvant s'imposer et se maintenir autrement que par la force brutale. Les résultats de telles manipulations génétiques seraient de toute manière probablement assez peu convaincants. Les fonctions biologiques sont en effet le plus souvent complexes et dépendantes de plusieurs gènes qui agissent de manière subtilement coordonnée. De même, un gène donné intervient bien souvent dans le contrôle de plusieurs fonctions biologiques plus ou moins indépendantes. La reproduction humaine est par ailleurs très lente et on peut imaginer que la durée de vie d'un régime politique malfaisant serait insuffisante pour permettre de faire muter massivement une communauté humaine. Les horreurs commises même en nombre limité demeurerait bel et bien une réalité. Il reste difficile de considérer que la science est par essence perverse et qu'elle pousse au crime dans ce domaine. Elle peut se mettre au service du criminel mais non particulièrement l'engendrer. Il convient donc de ne pas se tromper de cible. A la communauté des chercheurs de faire tout de même la police dans ses propres rangs pour ne pas mettre les outils les plus potentiellement dangereux entre les mains de ses membres les plus douteux.

Un autre risque doit enfin être évoqué. C'est tout simplement celui que l'Homme soit assez sot pour ne pas tirer le meilleur parti de la transgénèse, en rejetant massivement et sans discernement les produits issus d'organismes génétiquement modifiés. Quand on voit l'accueil qui est fait aux Etats-Unis aux tomates transgéniques qui ne pourrissent que lentement, on a des raisons d'être inquiet. Si ces végétaux sont malsains ou insipides ils ne peuvent qu'être justement méprisés par les consommateurs. Or, il semble qu'ils ne soient rejetés qu'en raison de leur caractère transgénique. Sans doute, est-ce là le reflet d'une profonde incompréhension des consommateurs de ce que sont les organismes vivants. Cette incompréhension explique en grande partie pourquoi le rejet des biotechnologies est si variable d'un pays à l'autre et pourquoi il apparaît souvent aussi irrationnel. La rapidité avec laquelle le génie génétique a progressé ces dernières années a évidemment créé un véritable fossé entre les réalités que vivent banalement les biologistes et la perception qu'en ont les citoyens. Un meilleur dialogue s'installera avec le temps. Il serait dommage qu'une trop mauvaise et trop irrationnelle appréciation des enjeux et des risques fasse que l'humanité se prive des bienfaits que peut lui apporter une bonne maîtrise du vivant, ce dont elle a le plus grand besoin •

Références bibliographiques

- BABINET C., 1992. Les cellules souches embryonnaires de souris : une voie privilégiée de transformation génétique à l'échelle de l'animal. *Médecine Sciences*, 8, 268-275.
- BROWN F.W.A., SCHROTEN E., 1993. Ethical questions around animal biotechnology, the Dutch approach. *Livestock Production Science*, 36, 99-107.
- HOUEBINEL M., 1987. Les animaux transgéniques. *La Recherche*, 18, 684-694.
- HOUEBINE L. M., 1992. La transgénèse animale et ses applications. *Cahiers Agricultures*, 1, 317-324.
- HOUEBINE L.M., 1993. Quels animaux conviendrait-il de breveter ? *Cahiers Agricultures*, 2, 343-345.
- MESR, 1993. Principes de classement et guides officiels de la Commission de Génie Génétique. Doc. min. Ens. sup. Rech., pp. 54-61.

