

INSTALLATION DU BUREAU POUR L'ANNÉE 2007

Discours de Monsieur Alain Rérat, président sortant¹

Chers amis,

Au décours de l'année académique qui vient de s'achever, je me garderai bien, contrairement à la coutume, de dresser un bilan de mon activité comme président de notre Compagnie tant je sens qu'il a été maigre en regard des ambitions que, bien présomptueusement, j'avais conçues. Mais il est vrai que les Statuts de notre Académie ne laissent au président qu'une faible liberté de manœuvre dans son action, limitée qu'elle est à « présider les séances ainsi que les réunions des commissions » et à « représenter l'Académie en justice », dernière tâche plutôt ingrate à laquelle, Dieu merci, je n'ai pas eu à faire face. Néanmoins, je tiens à vous exprimer tout le plaisir que j'ai pris à présider des séances pleines de vie, et parfois « de bruit et de fureur », en exagérant un peu pour parodier Shakespeare, organisées par des sections imaginatives et enthousiastes, séances au cours desquels l'humble biologiste animalier que je suis s'est beaucoup instruit sur les diverses facettes des productions végétales et de leurs contraintes.

Le programme proposé, le plus souvent d'un haut niveau scientifique, a été orchestré, toujours selon les statuts, et de façon harmonieuse, par la cheville ouvrière de l'Académie, notre secrétaire perpétuel, Guy Paillotin, qui, en outre, lui a injecté son piment personnel, avec l'autorité volcanique conférée par ses longues années de gestion de chercheurs jaloux de leur liberté et souvent indociles. Ce fut aussi un grand bonheur de travailler avec le Bureau de l'Académie, et d'y exprimer parfois quelques contestations. Chacun des membres de ce bureau mérite une mention. Le « *past* vice-président », nouveau président, notre ami Jacques Risse – ancien vétérinaire praticien comme je le fus brièvement avant d'entrer « en recherche » –, si proche de moi par sa culture et son éducation, mais combien différent par la vaste vision du monde agricole qu'il a pu acquérir au cours de ses nombreuses expériences professionnelles, rencontres politiques dans les cabinets ministériels, et responsabilités de magistrat municipal ; ayant ainsi acquis une grande aisance dans les rapports humains et des dons de synthèse et d'écoute, il est tout à fait à même de suggérer des orientations et de féconder positivement les discussions thématiques avec le talent et le doigté qu'il a déjà montrés en maintes occasions. Notre ami Jean-François Morot-Gaudry, aux bases scientifiques très solides,

¹ Président de l'Académie d'Agriculture de France, membre de l'Académie nationale de Médecine et de l'Académie vétérinaire de France.

et doté de précieuses qualités humaines, s'est affirmé dans son rôle de vice-secrétaire avec efficacité et courtoisie. Notre trésorier perpétuel, frais sorti de ses bains de mer matutinaux par tous les temps, a su gérer nos maigres finances avec abnégation. Et je ne peux que regretter, pour notre communauté, le départ du vice-trésorier, Yves Baratte, malheureusement arrivé à la fin de son deuxième mandat, qui apportait beaucoup par ses propositions dépassant largement de simples initiatives concernant notre capital mobilier et immobilier. Je suis aussi très heureux d'y voir entrer le nouveau vice-président, Georges Touzet, le forestier garant de la longévité de notre Académie, à l'instar des chênes vénérables de la forêt de Tronçais.

Et je ne puis oublier que, si l'Académie avance sans heurts, c'est beaucoup grâce à l'action permanente de notre archiviste, Pierre Zert, notre mémoire sourcilleuse qui nous évite bien des impairs ; et aussi à celle des responsables de notre vie journalière, Corinne Migné, et Sylvie Verger, toujours disponibles, attentives et rapides, et de Christine Ledoux-Danguin, garante de la visibilité de l'Académie dans nos publications. Qu'ils soient tous ici chaleureusement remerciés dans ce dernier message présidentiel dans lequel je développerai maintenant un deuxième volet, plus scientifique, concernant une question qui me tient à cœur:

L'évolution des biotechnologies animales au cours des six dernières décennies

Bien que les productions animales représentent économiquement une bonne moitié de la production agricole dans notre pays, les membres de notre Société qui en sont spécialistes ne constituent quantitativement qu'une fraction réduite de son effectif, et les séances qui leur sont dédiées sont, de ce fait, peu nombreuses. Aussi, étant issu de cette famille très minoritaire ai-je eu l'envie de partager avec vous l'analyse des progrès autorisés par les avancées dans les divers compartiments des biotechnologies animales, ainsi que l'examen de leurs perspectives et leurs limites. C'est essentiellement dans le domaine de la reproduction, du développement et de la génétique qu'elles ont apporté leurs innovations et trouvé leurs applications à partir de la deuxième moitié du siècle dernier. Chez les mammifères domestiques, ces innovations visent à la production d'un plus grand nombre de jeunes présentant les qualités recherchées au meilleur moment et au moindre coût. Les biotechnologies animales forment ainsi une séquence ininterrompue de quatre générations.

Insémination artificielle

La première génération est constituée par **l'insémination artificielle**, qui depuis le début des années cinquante, a présenté une expansion spectaculaire, surtout chez les bovins laitiers, mais aussi chez d'autres mammifères, porcins, caprins, ovins, équins, avec un tel succès qu'elle a même été étendue à d'autres vertébrés comme les poissons, ou à des invertébrés comme les abeilles, retirant ainsi au vol nuptial de la reine des abeilles, cher à Maeterlink, toute sa poésie un peu surannée. Elle assure une disponibilité permanente du sperme lorsqu'elle est complétée par la congélation de celui-ci., et cette combinaison rend son impact biologique et économique considérable. On comprend les conséquences extraordinaires de la propagation de cette technologie sur l'accélération du processus d'amélioration génétique des espèces domestiques puisqu'elle permet de diffuser, à grande échelle, la semence des meilleurs reproducteurs mâles et d'accroître le nombre d'animaux issus d'un parent aux qualités hautement recherchées. C'est en outre un des moyens principaux d'éradication des maladies dans les élevages qui réduit le risque de transmission des maladies sexuellement transmissibles (campylobacteriose, trichomonose) et plus généralement,

qui agit efficacement dans la prévention de certaines anthroponoses (tuberculose, brucellose) Au début des années 2000, cette technique touchait dans le monde 100 millions de bovins (soit 9% du cheptel total), et plus de 40 millions de porcs. En France, plus de 90% du lait et plus de 60% de la viande bovine et porcine proviennent actuellement d'animaux issus d'insémination artificielle. Et c'est une fierté, pour l'Académie d'Agriculture, de compter parmi ses correspondants honoraires Raymond Jondet qui fut un des pionniers de cette technique, reconnu dans le monde entier pour l'avoir développée jusque dans les immenses troupeaux bovins des pampas d'Amérique du Sud.

Superovulation et transfert embryonnaire

La reproduction du mâle ainsi bien contrôlée, c'est sur la reproduction de la femelle qu'a porté la progression des connaissances scientifiques conduisant à la maîtrise de l'ovulation et de son taux. Ce qui s'est concrétisé par la mise au point de méthodes permettant de fixer le moment de la reproduction en l'adaptant aux conditions économiques et environnementales, permettant aussi de réduire la durée des périodes improductives (prépuberté, anoestrus saisonnier, intervalles intergestations) et finalement d'augmenter le nombre des descendants par femelle. Les techniques de synchronisation des cycles sexuels, de stimulation hormonale de la croissance des follicules ovariens et d'obtention d'ovulations multiples ce qu'on a appelé **la superovulation** autorisent ainsi la formation de nombreux embryons après fécondation des ovocytes superovulés. Cette combinaison de techniques a été complétée, deux décennies plus tard, vers les années 75, par le **transfert embryonnaire** consistant à transplanter, chez des mères « receveuses » de statut génétique médiocre, les nombreux embryons obtenus, après insémination artificielle, à partir d'ovocytes superovulés provenant d'une mère « donneuse » de haut niveau génétique. On assiste ainsi à un partage des charges entre une mère donneuse, qui assure la production de nombreux ovocytes de qualité, et plusieurs receveuses qui assurent les gestations. Un règlement très strict a été établi, destiné à contrôler le statut sanitaire des mères et de leurs produits, ainsi que les opérations de transfert. Comme dans le cas de l'insémination artificielle, l'utilisation de la congélation qui permet la conservation sans dommage des embryons prélevés pendant de longues périodes a grandement facilité l'application de la technique car les opérations de collecte et de transplantation peuvent ainsi être dissociées dans le temps et dans l'espace, ce qui réduit le coût des interventions en raison de l'ajustement possible du nombre des receveuses au nombre d'embryons prélevés et congelés. La portée de cette technique est néanmoins limitée par le nombre d'ovules maturés par cycle, qui restreint le nombre d'embryons produits même après superovulation (7 à 8 en moyenne, avec une grande variabilité, imprévisible, entre femelles). Le transfert d'embryons constitue en outre une technologie exigeant des capacités techniques et une organisation sophistiquée, qui n'est appliquée à grande échelle que sur l'espèce bovine. Aussi, malgré les améliorations génétiques considérables qu'elle autorise, ne touchait-elle, en 1999, qu'un nombre relativement restreint d'embryons bovins, 470.000 par an dans le monde, dont 30.000 environ en France (conduisant à la naissance de 15000 veaux). Ce nombre est évidemment faible en comparaison avec celui des inséminations artificielles et ne reflète pas la place très importante occupée par cette technologie dans la filière de la sélection bovine puisque, en France par exemple, près de 95% des taureaux laitiers actuellement mis en testage sont issus d'embryons transplantés, le plus souvent après congélation. Mais l'efficacité de cette technique est limitée en raison du nombre relativement faible d'embryons que l'on obtient après traitement hormonal de superovulation, et de la variabilité de production entre femelles traitées. Cet inconvénient fut en partie levé par la mise au point de la fécondation *in vitro* grâce à l'accès aux connaissances permettant de reproduire *in vitro* tous les événements précédant et suivant la formation de l'embryon dans l'utérus.

Fécondation *in vitro* et clonage par transfert nucléaire

L'étape suivante est ainsi constituée par la fécondation *in vitro* et le transfert nucléaire. La technique de **fécondation *in vitro***, dont la grande première mondiale fut réalisée en 1954 sur un ovocyte de lapine par notre collègue et ami, le grand physiologiste Charles Thibault, consiste à féconder des ovocytes par des spermatozoïdes en dehors du tractus génital. Mais la technique n'a réellement connu son essor chez les grandes espèces domestiques, et notamment les bovins, qu'à partir des années 80 car elle nécessitait de mieux connaître les conditions optimales de la réalisation de chacune de ses étapes : maturation *in vitro* de l'ovocyte, fécondation *in vitro* elle-même, phase de développement embryonnaire jusqu'au stade blastocyste et implantation dans l'utérus. Il fallait ainsi mettre au point des milieux synthétiques adaptés aux besoins de l'embryon au cours des premiers stades de son développement, et définir des techniques de prélèvements d'ovocytes, obtenus dans un premier temps par collecte *in vivo*, puis par ponction sur des ovaires récupérés en abattoirs, puis *in fine* par récolte sur animal vivant grâce à la ponction échoguidée des follicules ovariens (*Ovum Pick Up*, soit OPU) qui permet d'augmenter la fréquence de collecte des ovocytes. Cette dernière technique peut être utilisée chez des femelles n'ayant pas réagi aux traitements de superovulation, voire stériles, chez les grandes espèces domestiques, comme les bovins, ou au cours des premiers mois de gestation. Le nombre de veaux qui peut être obtenu annuellement par fécondation *in vitro* peut être multiplié par quatre par rapport au nombre de veaux produits par simple superovulation. Une femelle donneuse peut ainsi fournir jusqu'à cinq veaux par mois. Ce qui permet d'augmenter la pression de sélection sur les mères à taureaux, et d'améliorer l'efficacité de la sélection. A la fin du siècle dernier, le nombre d'embryons bovins ainsi produits dans le Monde atteignait 40.000, dont une bonne moitié était transplantée. Pour l'anecdote, cette technique, mise au point chez les animaux de rente, fit des émules en gynécologie, et trouva finalement son application et sa consécration chez la femme, lors de la naissance de Louise Brown en Grande-Bretagne en 1978 et d'Amandine en France à l'hôpital Béclère en 1982 sous la responsabilité du Professeur René Frydman avec la contribution de Jacques Testart, biologiste à l'Inra et ancien collaborateur de Charles Thibault.

L'autre volet de cette troisième étape de progrès des biotechnologies de la reproduction est représenté par **le clonage**. Le clonage peut être défini comme la multiplication à l'identique et à l'infini d'une molécule, d'une cellule, d'un organe ou d'un organisme, étant qualifié dans ce dernier cas de clonage reproductif. C'est un mode de reproduction asexuée répandu dans la nature chez les microorganismes (scissiparité) et chez certaines plantes (marcottage naturel). Chez les végétaux, la multiplication *in vitro* peut ainsi se faire à partir de plantes entières ou de fragments de plantes, mais elle peut également être obtenue à partir de cellules isolées, soit indifférenciées provenant de méristèmes, soit aussi de cellules somatiques totalement différenciées. On peut ainsi mettre en culture *in vitro* pratiquement tout individu du règne végétal. Par contraste, la formation d'une cellule embryonnaire à partir d'une cellule somatique totalement différenciée n'est pas possible chez les animaux dont les cellules somatiques, initialement totipotentes, c'est-à-dire aptes à engendrer un individu entier au stade de l'œuf fécondé et de ses trois premières divisions, deviennent pluripotentes - aptes à donner pratiquement tous les types cellulaires -, puis multipotentes - seulement capables de donner un nombre restreint de types cellulaires-, se différenciant dès le stade morula en perdant l'expression de la majeure partie de leurs gènes ; il ne leur est ainsi pas possible, dans une simple culture, de revenir au stade de la cellule embryonnaire totipotente. C'est sur cette totipotence des cellules embryonnaires initiales qu'a été fondée une des premières techniques de clonage animal. La dissociation de l'embryon au début de son développement après seulement 3 ou 4 divisions de l'œuf fécondé fournit 4 ou 8 cellules, et chacune d'elles peut donner un embryon porteur du génome commun. Par ailleurs, la scission en deux parties à peu près égales d'un embryon âgé de quelques jours, au stade blastula, permet de créer des jumeaux.

Ces deux techniques n'ont évidemment qu'une portée épisodique et limitée, et après de nombreux essais et échecs, on a pu les compléter par le **transfert nucléaire**. Cette technique consiste, après avoir débarrassé un ovocyte de son matériel nucléaire, à introduire un noyau étranger dans son cytoplasme qui tente de lui redonner les caractéristiques d'un noyau embryonnaire. On a d'abord utilisé des noyaux prélevés sur de jeunes embryons, puis des noyaux provenant de cellules fœtales cultivées et enfin les noyaux de cellules somatiques prélevées chez l'adulte dans divers tissus et organes (muscle, peau, ovaire...). En effet, après de nombreux essais, il s'est avéré que le génome d'une cellule somatique, qui s'est déprogrammé au cours de sa différenciation, peut être reprogrammé par le cytoplasme de l'ovocyte; ce qui du reste est logique puisque ce cytoplasme de l'ovocyte est capable, lors de la fécondation, d'activer le génome du spermatozoïde, qui lui est étranger, pour le mettre au diapason de son propre génome. Le transfert dans un ovocyte énucléé du noyau d'une cellule somatique provenant d'une culture cellulaire constitue donc la voie actuellement privilégiée pour obtenir des clones. L'avantage de cette technique repose sur le fait que des milliers de cellules identiques peuvent être ainsi utilisées comme donneuses de noyaux. Mais il faut rappeler que, quelle que soit l'origine de la cellule donneuse, les clones obtenus ne sont pas strictement identiques, puisque le protoplasme de l'ovocyte receveur contient encore du matériel génétique non nucléaire dans les mitochondries, ce qui est à l'origine de modifications épigénétiques légères. Son inconvénient principal est sa faible efficacité chez les mammifères en terme de taux de naissances par rapport au nombre d'embryons reconstitués, soit entre 1 et 2% en moyenne, mais avec une progression marquée au cours des dernières années.

Cette efficacité est variable selon l'origine des noyaux. Le taux de naissances obtenues avec des noyaux d'embryons peut s'élever jusqu'à 10%, mais tombe à des niveaux faibles avec des noyaux de cellules cultivées (0,3% avec ceux de cellules adultes). C'est après l'implantation que s'exprime cette faible efficacité puisqu'à l'origine le taux de formation des blastocystes peut être relativement élevé (environ 30% à partir de noyaux de cellules somatiques fœtales cultivées). Cette réduction d'efficacité est liée à l'importance des pertes embryonnaires, en partie précocément pendant la période péri-implantatoire et surtout plus tardivement en fin de gestation, en relation avec l'apparition très fréquente d'anomalies anatomiques ou physiologiques; celles-ci provoquent un arrêt plus ou moins prématuré du développement fœtal, se traduisant par une mortalité périnatale notable puisque 30% des veaux meurent avant et après la naissance. La production d'animaux clonés est donc encore extrêmement coûteuse, et ne peut être pour le moment envisagée en termes zootechniques pour la fourniture d'aliments destinés à la consommation humaine. En tout état de cause, la consommation de produits issus d'animaux d'élevage clonés fait actuellement l'objet d'un moratoire en raison du nombre trop restreint d'observations sur leur salubrité, et bien que ces observations n'aient rien décelé d'anormal dans l'ensemble des paramètres biologiques et chimiques mesurables.

Malgré sa fiabilité imparfaite, et sachant les progrès qu'elle est encore susceptible d'encourir, la technique de clonage présente un grand intérêt en raison de ses diverses applications potentielles qui touchent l'expérimentation animale, le maintien de la diversité génétique, la sélection animale et la création d'animaux transgéniques. a) En termes d'expérimentation animale, elle autorise de concevoir des protocoles expérimentaux dissociant les facteurs d'origine génétique de ceux d'origine environnementale – en fait expérimentale –, d'éliminer de ce fait la variance liée à l'origine génétique des animaux et ainsi de réduire le nombre d'animaux utilisés par traitement expérimental. b) En termes de biodiversité, cette technique permet de conserver des ressources génétiques en favorisant la reproduction d'animaux stériles ou rares, dotés de capacités particulières (cas d'un taureau à la longévité exceptionnelle) ou d'espèces ou de races menacées de disparition. c) Au plan de la sélection, elle offre deux applications potentielles; d'une part la détermination rapide et précise de la valeur génétique des reproducteurs; et par ailleurs la possibilité de multiplier à quelques exemplaires les meilleurs animaux pour assurer l'expansion du progrès génétique dans les zones où les autres moyens de diffusion, tels que l'insémination artificielle, ne

peuvent être appliqués. d) Enfin, la technique de clonage associée à une modification génétique du noyau de la cellule donneuse représente une possibilité d'obtention d'animaux génétiquement modifiés, aux innombrables applications potentielles en production animale et en thérapeutique.

Transgénèse

Et c'est ainsi qu'on arrive à la quatrième génération des biotechnologies animales, représentée par **la transgénèse** qui vient en complément de la pratique très ancienne de la sélection génétique pour modifier le patrimoine génétique des organismes vivants, notamment des animaux. Cette technologie est plus rapide et plus précise que la sélection, mais ses résultats sont encore souvent incertains. Elle repose sur un ensemble de techniques initiées au début des années 80 et consiste à ajouter, remplacer ou enlever un gène au patrimoine génétique de divers animaux de laboratoire ou d'élevage. Il est ainsi possible de conférer aux animaux et à leur descendance les caractères nouveaux apportés par le transgène, ou de les débarrasser des défauts portés par les gènes éliminés. Diverses techniques sont utilisées chez les mammifères d'élevage. La plus courante et la plus ancienne consiste en la micro-injection des gènes, choisis, isolés et préparés selon les techniques du génie génétique, dans les pronoyaux des embryons au stade unicellulaire ; ce transfert étant facilité chez les poissons et insectes par l'utilisation de vecteurs rétroviraux ou de transposons. Mais on peut également utiliser les spermatozoïdes, ou leurs cellules précurseurs après maturation, comme porteurs des gènes étrangers avant fécondation *in vitro*. Chez certaines espèces, comme les ruminants, la technique par micro-injection est très peu efficace, et le nombre d'individus transgéniques qu'elle permet d'obtenir ne représente que 0,5 à 1% des embryons manipulés. Elle peut être remplacée avantageusement par un clonage par transfert, dans le cytoplasme d'ovocytes énucléés, de noyaux provenant de cellules cultivées qu'elles soient embryonnaires, fœtales ou somatiques dans lesquels ont été insérés les gènes intéressants. Parmi les avantages, les cellules transfectées peuvent être facilement détectées grâce à la présence d'un gène marqueur; en outre, leur sexe est déterminé par la cellule donneuse, ce qui permet de ne retenir que les femelles dans le cas d'études sur le lait; enfin, elles peuvent être stockées au froid pour être utilisées en temps opportun. Toutes ces méthodes sont fondées sur des mécanismes de recombinaison illégitime, l'ADN étranger s'incorporant dans des régions imprévisibles du génome, avec parfois des conséquences aléatoires, soit sur la viabilité des embryons, soit sur l'expression - extinction, surexpression du transgène ou des gènes voisins. Divers procédés permettent cependant d'augmenter la fréquence de la recombinaison homologe, permettant l'intégration ciblée du gène, ce qui réduit considérablement ce type de conséquences aléatoires.

Les applications potentielles de la transgénèse dans le monde animal sont nombreuses, soit dans le domaine de l'élevage et de la pisciculture, soit dans le domaine médical et pharmaceutique humain et animal.

En matière d'élevage, la transgénèse peut constituer un outil puissant pour lutter contre les maladies. Il est en effet possible de transférer des gènes s'opposant durablement à l'infection par des organismes pathogènes, soit les gènes, rarement identifiés, qui sont porteurs de résistance naturelle aux maladies, soit ceux qui pourraient empêcher un virus de pénétrer dans les cellules et de s'y répliquer, par exemple les gènes codant pour les anticorps monoclonaux, ou antisens. Divers projets sont en cours de développement, dont on peut citer maints exemples. L'utilisation, chez les ruminants de gènes codant pour la sécrétion dans le lait, de protéines bactéricides comme la lysostaphine, le lysozyme, et la lactoferrine, contribue à la protection de la glande mammaire (prévention des mammites), des produits laitiers et du tractus digestif du consommateur contre les infections bactériennes. A l'inverse, l'inactivation par recombinaison homologe chez la vache du gène PrP est susceptible de la rendre résistante aux maladies à prion du type ESB (encéphalopathie spongiforme bovine). Par ailleurs, des essais sont actuellement réalisés chez des porcs transgéniques

pour surexprimer le gène codant pour la forme soluble du récepteur du virus de la maladie d'Aujeszkysky, ce qui leur conférerait une totale résistance à cette maladie. Chez les poissons-chats, l'implantation du gène de la cécropine B, peptide antibactérien, pourrait assurer leur protection contre diverses affections bactériennes, ce qui constituerait un excellent modèle pour d'autres espèces aquatiques.

Le génie génétique peut également améliorer les performances d'élevage (croissance, composition corporelle), en particulier chez les poissons comme la truite, le saumon, la carpe et le tilapia par surexpression ou transfert de gènes d'hormones de croissance. La surexpression d'un gène codant pour une protéine inhibitrice de la myostatine, protéine limitant la croissance musculaire, favorise l'hypertrophie musculaire chez le saumon et certains gros mammifères. On peut également citer le transfert du gène antigél de la plie rouge chez le saumon pour lui permettre de supporter les basses températures, ce qui pourtant n'a pas élargi son habitat comme cela était prévu, mais lui a cependant permis de continuer à croître pendant les périodes froides.

Il peut améliorer la qualité des produits destinés à la consommation animale ou humaine. Ainsi, l'expression du gène de l'albumine alpha bovine dans la mamelle de truie améliore la valeur nutritive du lait, permet une meilleure survie des porcelets, se traduisant par une taille accrue des portées. L'inactivation du gène de la bêta-lactoglobuline chez les vaches provoque une réduction de l'allergénicité du lait. Chez la vache, la surexpression de la caséine K provoque une diminution de la taille des micelles, ce qui peut améliorer la qualité des pâtes à fromage. La composition des lipides du lait chez la vache et des tissus comestibles chez le porc peut être enrichie en acides gras polyinsaturés par l'expression des gènes de delta-12-désaturase et d'oméga-3-désaturase. L'excrétion de phosphore lié à l'acide phytique, cause importante de pollution, peut être fortement réduite chez des porcs transgéniques porteurs d'un gène codant pour la phytase ; chez ces animaux, la salive devient ainsi capable de dégrader les phytates et de rendre le phosphore complètement disponible pour l'organisme.

La transgénèse animale est également très intéressante pour ses applications biomédicales. Elle permet de créer des modèles animaux d'étude de maladies humaines. Un ou plusieurs aspects d'une maladie sont ainsi reproduits chez un animal pour en étudier les mécanismes moléculaires. Appliquée à la souris, elle a permis de comprendre certains mécanismes en cause dans les affections du type «vache folle» (ESB), en particulier le rôle clé joué par une protéine normale de l'hôte, la protéine de prion, dans la genèse de la maladie ainsi que dans la propagation de l'agent infectieux et dans la barrière d'espèce. Des lapins transgéniques ont également été obtenus pour étudier la mucoviscidose, l'artériosclérose, la myopathie familiale et l'infection par le VIH.

La transgénèse peut aussi être à l'origine de synthèse de protéines thérapeutiques. Un gène isolé de sa cellule d'origine et transféré dans une cellule, qu'elle soit animale, végétale, microbienne, est susceptible de donner naissance à une protéine dite «recombinante». La synthèse par génie génétique de protéines à des fins thérapeutiques est bien acceptée par le grand public, car elles viennent se substituer aux protéines d'extraction provenant d'organes prélevés *post-mortem* dont certaines ont été à l'origine de contaminations virales et de mortalité, notamment de nombreux cas de maladie de Creutzfeld-Jacob iatrogène. En outre, le génie génétique donne accès à des molécules dont la synthèse chimique est difficile ou impossible. La recherche de protéines recombinantes s'est ainsi récemment beaucoup développée, tant chez les animaux que chez les microorganismes et cultures cellulaires et les végétaux. Chez les animaux, transformés en «bio-réacteurs», il est possible de faire exprimer des protéines d'intérêt thérapeutique dans les tissus sécrétoires des glandes mammaires chez diverses espèces (chèvre, vache, lapine, brebis, souris). Les protéines exprimées sont récupérées en quantités significatives dans le lait de l'animal qui assure ainsi une production continue. Ces protéines synthétisées dans des systèmes mammifères sont glycosylées, ce qui réduit l'éventualité d'un pouvoir allergique - et ont une structure proche des protéines d'origine humaine. Diverses de ces protéines thérapeutiques sont en cours de développement, notamment l'uricase pour le traitement de l'hyperuricémie, la lactoferrine aux

propriétés antibactériennes, une antitrypsine pour soigner la déficience congénitale en antitrypsine, un thrombolytique... Il faut néanmoins signaler que ces protéines thérapeutiques d'origine animale peuvent être contaminées par des virus, ou porteuses de contaminations d'origine environnementale et leur production doit donc faire l'objet d'une évaluation détaillée avant toute utilisation en thérapeutique humaine. Actuellement, la production principale de protéines recombinantes fait appel à des microorganismes, tels que *Saccharomyces Cerevisiae* ou *Escherichia Coli*, et également à des cultures cellulaires d'insectes et surtout de mammifères (hamster chinois, homme), ces dernières constituant le meilleur outil de production de protéines humaines complexes. Ainsi, une grande variété de substances actuellement autorisées ont-elles été obtenues en biofermenteurs par cultures de microorganismes (hormone de croissance, insuline, chymosine, interférons, interleukine 2) ou par culture de cellules de mammifères: des cytokines (interféron inhibant l'infection chronique par le virus de l'hépatite C, EPO stimulant l'hématopoïèse) et des anticorps monoclonaux. En médecine animale, l'obtention de vaccins par ce moyen permet d'énormes progrès; c'est notamment le moyen d'établir la distinction entre animaux contaminés et animaux vaccinés lorsqu'on associe leur utilisation à un test de diagnostic approprié mis au point grâce aux diverses plate-formes biotechnologiques (ELISA, test moléculaire...). Il est ainsi possible de poursuivre des vaccinations même si l'on envisage d'entreprendre des campagnes d'éradication. On dispose actuellement de vaccins contre la maladie de Newcastle, la peste porcine et la peste bovine, capables de se substituer aux vaccins obtenus par les méthodes classiques dont certains très efficaces - tel le vaccin contre la peste bovine, préparé à partir d'un virus atténué par passages successifs sur culture cellulaire qui a permis d'éradiquer pratiquement la peste bovine en Afrique, continent dont elle avait détruit la presque totalité du bétail - près de 100 millions - au cours des années 80. Enfin, pour mémoire, on doit mentionner qu'une nouvelle voie de production plus abondante de protéines thérapeutiques sera constituée par les plantes génétiquement modifiées, cultivées en milieu ouvert, très intéressantes pour les volumes qu'elles permettent d'obtenir, mais dont certaines, notamment les anticorps, offrent l'inconvénient de n'être pas glycosylées, et donc potentiellement allergéniques pour l'homme; il sera donc nécessaire de les « humaniser ». Un grand nombre de molécules sont en cours de développement par cette voie: protéines sanguines et plasmatiques (albumine, aprotinine, hémoglobine, collagène...), vaccins (divers antigènes : hépatite B, hémagglutinine...), hormones, cytokines et facteurs de croissance (interféron, hématopoïétine, hormone de croissance...), hirudine, lactoferrine.

Une des autres applications médicales de la transgénèse seulement potentielle pour le moment, et sujette à d'après discussions chez nos amis chirurgiens est la transplantation d'organes d'origine animale chez l'homme ou «xénogreffe». Certes, on sait, depuis le début des années soixante, qu'il est possible de procéder à des «allogreffes», c'est à dire le remplacement d'organes défectueux à partir d'organes humains grâce à la découverte des immunosuppresseurs qui préviennent les phénomènes de rejet consécutifs à l'implantation de corps étrangers dans l'organisme. Cependant, la seule utilisation de ces substances s'est de prime abord révélée inefficace lorsque le greffon est d'origine animale et non plus humaine. La question reste pourtant entière en raison de la pénurie d'organes comme le cœur ou le rein provenant de donneurs humains, et la xénogreffe constitue toujours un espoir thérapeutique significatif. C'est pourquoi le rejet qui se manifeste de façon hyperaiguë, hyperaiguë différée, et aiguë selon la rapidité et la violence des symptômes observés - a fait l'objet d'études poussées quant à ses divers mécanismes. Ces mécanismes mettent en jeu divers agents de la réponse immunitaire, les anticorps produits en réaction à la présence dans le greffon de divers antigènes, tels que le groupement glucidique galactose alpha 1-3 galactosyl existant dans la plupart des protéines de surface des cellules de mammifères, sauf les primates supérieurs et l'homme, ces anticorps venant activer la voie classique du «complément» déclenchant une cascade d'attaques des membranes cellulaires. Le moyen actuellement le plus efficace et le plus durable pour empêcher l'activation du complément humain par les cellules d'un greffon consiste à inactiver le gène de cet enzyme de la galactosyltransférase

chez le donneur, par recombinaison homologue suivie de clonage par transfert de noyau. Cependant, ce gène n'est pas le seul à intervenir dans les mécanismes de rejet et la suppression ou l'addition d'autres gènes susceptibles d'intervenir sont actuellement étudiées chez divers animaux modèles. C'est le porc qui est retenu préférentiellement comme donneur en raison de ses caractéristiques physiologiques et anatomiques le rapprochant de l'homme et qui permettront un jour prochain de préparer divers types d'organes « humanisés » : rein, cœur, foie. Mais, outre le fait que les mécanismes de rejet ne sont pas complètement maîtrisés, diverses interrogations subsistent pour l'utilisation de greffons d'origine porcine pour l'homme, concernant notamment la fonctionnalité des organes une fois greffés *in situ*, et aussi la transmission éventuelle à l'hôte de maladies et notamment de séquences rétrovirales dont on sait qu'elles existent dans le génome de porc, même si les rétrovirus qu'elles induisent ne provoquent pas de pathologie chez l'animal. En tout état de cause, il serait possible d'utiliser la transgénèse pour neutraliser ces rétrovirus. Quoiqu'il en soit, les avancées de la transplantation d'organes animaux « humanisés », quoique significatives, n'autorisent pour le moment que des espoirs dont les premières concrétisations concerneront sans doute les greffes tissulaires (peau, îlots de Langerhans) dont on arrive actuellement à différer le rejet suraigu de quelques jours.

La palette des applications de la transgénèse aux animaux est ainsi extrêmement étendue, mais elle est encore limitée par le manque de connaissances concernant les risques qu'elles peuvent entraîner. Ces risques concernent d'une part la toxicité ou l'allergénicité des produits alimentaires, liées potentiellement à l'intégration du transgène et à son expression, d'autre part à son flux vers l'environnement.

Un premier risque concerne l'intégration du transgène, qui, si elle se fait au voisinage d'une région transcrite du génome, peut se traduire par l'inactivation définitive d'un gène de l'hôte, ou au contraire par une activation intempestive d'un de ses gènes, par exemple de génomes rétroviraux endogènes. L'expression du transgène peut aussi gêner l'expression d'autres gènes de l'hôte en créant des effets pleiotropiques sur de multiples propriétés de l'hôte, ce qui peut se traduire par des anomalies morphologiques ou métaboliques. Les effets en sont imprévisibles, et seule l'observation des animaux permettra de déterminer s'il existe des problèmes liés à leur consommation. Enfin, l'intégration du transgène à l'aide de vecteurs comme les transposons est susceptible d'entraîner des déplacements ultérieurs du transgène dans le génome avec un risque de recombinaison avec d'autres séquences d'ADN – par exemple des éléments endogènes transposables comme des virus – pour devenir contagieux. Il est donc nécessaire de recourir à des vecteurs bien conçus.

Une autre catégorie de risques peut provenir des protéines résultant de l'action des transgènes, protéines qui peuvent être toxiques ou allergéniques. Le risque de toxicité peut être décelé et prévenu à l'aide des nombreux tests de toxicologie alimentaire existants, ce qui nécessite une analyse **au cas par cas**. Le risque allergénique est plus difficile à prévoir, mais il existe toute une méthodologie permettant de l'éliminer avant autorisation.

Il faut en toute occurrence rappeler que nul produit transgénique d'origine animale n'entre actuellement dans la chaîne alimentaire.

Un autre risque, à portée écologique celui-là, doit être surveillé. C'est la possibilité de dispersion d'animaux transgéniques (animaux génétiquement modifiés ou AGM) dans l'environnement, avec, pour conséquence, une voie de pénétration vers l'alimentation humaine. Cette possibilité dépend à la fois de leur propension à se propager dans l'environnement, des systèmes agricoles utilisés pour réduire les fuites et du fait qu'à l'état sauvage, elles sont ou non soumises à la pêche et à la chasse par l'homme. Certaines espèces sont ainsi susceptibles de retourner à l'état sauvage, en raison de leur mobilité qui accroît la probabilité qu'elles ont de s'échapper. Si l'on tient compte en outre de leur potentiel de perturbation des communautés écologiques, on obtient un classement en ordre décroissant commençant par les insectes, les crustacés et les poissons, puis les rats et souris, les chats, et enfin les gros mammifères et les volailles. Ce risque devrait être examiné **au cas par cas** en contrôlant d'une part le devenir du

transgène chez les animaux sauvages, ce qui peut se traduire par une persistance ou une disparition spontanée en quelques générations, d'autre part la capacité de l'AGM d'envahir l'espace écologique comme espèce exotique en l'absence d'espèces apparentées sauvages. Quoiqu'il en soit, des mesures de confinement doivent être prises pour empêcher ou réduire la fuite d'animaux génétiquement modifiés ou de leurs gamètes viables dans l'environnement, et également d'empêcher la reproduction des individus ayant réussi à s'échapper. Ces mesures concernent principalement les crustacés et poissons et sont d'ordre biologique, mécanique et physicochimique. Le confinement biologique consiste à perturber la capacité de reproduction de l'animal, en induisant une triploïdie, ce qui permet d'obtenir des individus porteurs de trois jeux de chromosomes au lieu des deux normaux. Le confinement mécanique utilise des instruments de claustration, comme des grillages dans les évacuations des bassins de pisciculture. Le confinement physique consiste à rendre mortelle une voie de fuite (surchauffe de l'eau d'évacuation, avant son rejet à température ambiante)

En conclusion,

Cette fresque suscite beaucoup de satisfactions et d'espoirs, mais évoque aussi, qu'on le veuille ou non, le « Meilleur des Mondes » d'Aldous Huxley, par les interrogations, voire les craintes qu'elle engendre, surtout la crainte de voir la créature échapper à son créateur et de lui voir développer des réactions imprévues. La première génération de ces biotechnologies, l'insémination artificielle, a parfaitement atteint son but en améliorant considérablement et rapidement la production animale tant au plan de la génétique qu'à celui de la pathologie sur une large fraction des animaux de rente, avec des conséquences notables sur la qualité des produits de grande consommation pour le plus grand nombre. Les deux générations suivantes, basées sur la superovulation, puis sur la fécondation *in vitro* et enfin le clonage, n'ont pu, en raison de leur sophistication de plus en plus affûtée, s'adresser qu'à un nombre restreint d'animaux avec pour principal résultat un impact considérable sur l'amélioration génétique, en évitant cependant de viser une production quantitative en raison des coûts engagés et des difficultés rencontrées. La transgénèse enfin, encore un peu mythique et très limitée dans ses applications aux animaux, ouvre de multiples perspectives à condition d'être bien contrôlée. Certaines d'entre elles touchent à la prévention des maladies animales et à l'amélioration des performances animales et, si elles s'avèrent sanitaires inoffensives, elles permettront incontestablement une productivité accrue des élevages et une meilleure qualité des produits destinés aux consommateurs. Mais c'est surtout dans le domaine thérapeutique, chez l'homme comme chez l'animal, que dès maintenant, des progrès considérables peuvent être acquis, tant par l'usage de protéines recombinantes que par la synthèse de nouveaux vaccins, et peut-être un jour, par la mise au point de xénogreffes. Ces acquis scientifiques ne vont pas sans certains risques, actuels ou virtuels, tant pour la salubrité alimentaire que pour l'environnement, qui doivent obligatoirement être analysés pour être écartés avant toute application.

Ces progrès n'ont pu être obtenus que par l'acquisition de connaissances fondamentales de biologie, physiologie et biochimie moléculaire, ayant permis de comprendre les mécanismes complexes qui président à la division cellulaire et à la transmission des caractères héréditaires. Ils dépassent largement le simple cadre des productions animales et débouchent sur des concepts fondamentaux d'éthique et de société.