

# MEDECINE



## CONTROVERSES A PROPOS DES MANIPULATIONS GÉNÉTIQUES

### L'EUROPE SE PENCHE SUR L'A.D.N.

par JEAN-YVES NAU

### Entre l'espoir et les menaces

LES manipulations génétiques sont nées en 1972. Neuf ans après, on ne compte plus, aux États-Unis surtout, mais aussi en Europe occidentale et au Japon, le nombre d'équipes qui sont engagées dans cette voie (1). L'accélération prodigieuse des recherches dans ce domaine et l'engouement financier auquel elles donnent lieu depuis quelques années contrastent singulièrement avec la pondération, voire la circonspection qui caractérisa la première phase des travaux.

On aurait tort de voir dans cette technologie une nouvelle discipline scientifique. De toute évidence, les manipulations génétiques ne constituent, pour reprendre les termes de M. Michel Morange (Institut Pasteur de Paris), que « l'émergence de l'école de la biologie moléculaire ». Cette émergence n'a pu apparaître que lorsque le lien a pu être établi entre les hypothèses formulées depuis près d'un siècle sur les lois de l'hérédité, la découverte des structures cellulaires, chromosomes et gènes, porteuses du patrimoine héréditaire (acide désoxyribonucléique ou A.D.N.), et les modalités de commande de la synthèse des molécules protéiques.

#### Des recherches bouleversées

L'identification de la structure et de la manière dont se transmettent de « cellule-mère » à « cellule-fille » les chromosomes et la découverte, en 1953, de la structure moléculaire de l'A.D.N., constituent les bases fondamentales des travaux qui sont aujourd'hui menés. Les années 1960 furent marquées par une succession de résultats de toute première importance sur la manière dont le « message » chromosomique contenu dans l'A.D.N. des chromosomes sous forme d'une succession de gènes, pouvait être « traduit » en protéines. Ces molécules faites d'un enchaînement de structures particulières — les acides aminés — sont spécifiques du monde vivant qu'elles structurent et animent.

Le lien établi, il était inévitable que l'on cherchât à s'immiscer dans cet agencement, ne serait-ce que pour mieux le comprendre.

L'une des idées était d'introduire, à l'intérieur du patrimoine héréditaire (génome) d'une cellule, un fragment d'A.D.N. qui lui était étranger. Deux difficultés techniques majeures se présentèrent alors : déjouer les mécanismes naturels de « régulation » de la synthèse protéique et s'assurer que l'incorporation tentée était réussie. C'est-à-dire savoir au préalable à quel correspondait la « traduction » du

ou des gènes que l'on manipule de la sorte. Si de nombreuses interrogations subsistent aujourd'hui, il n'en est pas moins vrai que des progrès majeurs ont été accomplis en quelques années.

La mise au point d'appareils réussissant la synthèse chimique automatique de gènes (ou « *gene machine* »), la maîtrise croissante des difficultés techniques et l'aisance avec laquelle les scientifiques travaillent aujourd'hui à l'échelle moléculaire font que les manipulations génétiques apparaissent de moins en moins comme une recherche sophistiquée et sont en passe de devenir un travail de routine. Les manipulations génétiques ont, de plus, considérablement étendu leur champ d'action, passant de la bactérie aux cellules de mammifères.

L'introduction de ces techniques a entraîné un profond bouleversement des recherches fondamentales en biologie et en médecine. Elles permettent, en effet, de disposer d'un outil exceptionnel pour étudier l'ensemble du dispositif qui va de l'A.D.N. à la protéine. A Limoges, M. François Rougeon, maître de recherche au Centre national de la recherche scientifique (C.N.R.S., Institut Pasteur de Paris), a souligné que l'apport des manipulations génétiques en recherche fondamentale concernait, tout à la fois, la structure des gènes des organismes supérieurs ; l'étude de la régulation de l'expression des gènes ; la détermination de la structure des protéines ; l'étude des réarrangements et de l'instabilité génétiques.

#### Des scénarios abandonnés

Tout cela contraste singulièrement avec les craintes exprimées par les milieux scientifiques dans les mois qui suivirent la mise au point du procédé. En juillet 1974, en effet, après avoir perçu l'étendue des possibilités que conféraient les manipulations génétiques, les spécialistes concernés lançaient de leur propre initiative, sous forme de lettre ouverte, un appel à l'autorégulation. En février 1975, à la conférence d'Asilomar (Californie), cent quarante scientifiques, après avoir longtemps débattu de la reprise de leurs travaux, décidaient d'interrompre le moratoire qu'ils s'étaient imposé quelques mois auparavant. Depuis cette date, les réglementations mises en place aux États-Unis ont, à plusieurs reprises, été édulcorées (2). Néanmoins, la récente décision du N.I.H. (Institut national de la santé américain) concernant le professeur Martin J. Cline prouve que les autorités américaines demeurent vigilantes au plan de l'éthique (le Monde daté 31 mai-1<sup>er</sup> juin).

Considérées au départ comme présentant un danger potentiel très important, les manipulations génétiques ont, jusqu'à présent, fait la preuve de leur innocuité. Le risque majeur, la création et la multiplication de germes pathogènes nouveaux, semble aujourd'hui avoir été surestimé. De même, aucun des scénarios dramatiques envisagés

Limoges, Bruxelles, Copenhague. A quelques semaines d'intervalle, trois réunions internationales ont été consacrées, dans trois pays, aux manipulations génétiques. Chacune réunissait, face à face, des biologistes et des « non-spécialistes ». De fait, cette technique biologique intéresse de plus en plus de monde. Les industriels de la pharmacie tout d'abord, puisque les manipulations génétiques commencent à faire la preuve qu'elles ne sont pas seulement un outil de recherche fondamentale. Les juristes, aussi, qui expriment leurs inquiétudes devant le pouvoir considérable détenu, potentiellement, par les biologistes qui œuvrent dans cette voie. Les responsables politiques, enfin, qui aimeraient disposer d'informations fiables sur un chapitre qui, depuis près de dix ans, fait l'objet des plus vives controverses.

A Bruxelles, le Comité économique et social des Communautés européennes organisait un colloque multidisciplinaire sur les implications économiques, sociales et éthiques de la recherche dans ce domaine, une réunion qui s'inscrivait dans le cadre général d'une « collecte d'informations » menée parallèlement à l'engagement de la Communauté européenne dans un important programme quinquennal de recherche et développement d'un montant de 26 millions d'ECU (1) financé par le budget communautaire.

(maladies nouvelles, épidémie de cancers, etc.) ne semble pouvoir être retenu.

Hormis les opposants de principe à cette technique qui continuent à souligner que de tels dangers existent, les craintes concernent maintenant l'utilisation industrielle de l'A.D.N. « recombiné ». Les firmes pharmaceutiques sauront-elles l'entourer des mêmes protections que les laboratoires de recherche ? La production de masse de ces substances et l'utilisation de quantités énormes de bactéries « transformées » qu'elle implique n'entraînera-t-elle pas un risque accru ? Les médicaments ainsi produits respectent-ils de manière continue les critères indispensables d'efficacité et d'innocuité ? Les responsables des firmes pharmaceutiques qui assistent aux colloques organisés sur ce thème n'ont à ce sujet aucune inquiétude.

#### Le pouvoir des techniciens

Un point mérite cependant d'être souligné. Si la communauté scientifique et — plus encore — l'industrie pharmaceutique semblent désireuses de démythifier cette technologie et de voir s'assouplir la réglementation en la matière, il est peu vraisemblable que l'opinion publique soit disposée à suivre. Les réunions internationales organisées ces jours derniers ont montré à quel point les responsables politiques étaient, dans leur grande majorité, inquiets du pouvoir grandissant des « techniciens » de la biologie. La large diffusion que connaît, dans le monde industriel, l'utilisation de l'A.D.N. « recombiné » (3) n'ira pas sans poser de délicats problèmes de contrôle.

En France, par exemple, le contrôle direct est assuré par une commission nationale mise en place par la Délégation générale à la recherche scientifique et technique (D.G.R.S.T.). Rien ne permet de penser que cette commission contrôle effectivement l'ensemble des travaux menés sur l'A.D.N. recombiné. La création de sociétés privées, comme Transgène ou Genetica, et le secret absolu qu'elles veulent conserver sur la nature et l'état d'avancement de leurs travaux semblent a priori totalement inconciliables avec l'existence d'un contrôle. Pour M. Zalta, directeur du Centre de recherches de biochimie et de génétique cellulaire (Toulouse), et président de la commission, il n'y a pas dans tout cela matière à inquiétude. « Le problème du secret professionnel ne se pose pas dans ce domaine, explique-

(1) D'après les informations recueillies à Bruxelles, on recenserait, en Europe occidentale, environ deux cents équipes et plus d'un millier de projets dans ce domaine.  
(2) Les directives du N.I.H. (Institut national de la santé américain) concernent l'aménagement des laboratoires de recherche (confinement physique) et la définition de « barrières biologiques ». Elles ont servi de modèles à la plupart des pays européens.  
(3) Au 15 mars 1981, le N.I.H. avait approuvé, aux États-Unis, trente et un projets de production industrielle (insuline, hormone de croissance humaine et bovine, interféron et somatostatine), de cinq firmes différentes (Eli Lilly, Genentech, Hoffmann-La Roche, Schering Plough et Burns-Biotec).

A Copenhague, la question posée était de savoir « s'il convenait de prendre de nouvelles mesures législatives en vue de protéger l'humanité contre les risques que comportent les manipulations génétiques ». L'audition parlementaire qui a eu lieu sur ce thème au Parlement danois prolongeait le colloque organisé sur le même thème en avril par l'Institut d'anthropologie juridique de Limoges (2).

Sans préjuger des suites qui seront données à ces rencontres, on ne peut manquer de souligner que les difficultés pour trouver un langage commun, l'amalgame fait entre les différentes techniques biologiques utilisées et le caractère souvent passionnel des débats augurent mal des prochains échanges qui devront inéluctablement avoir lieu entre la communauté scientifique et les membres des institutions parlementaires européennes.

(1) L'ECU (European Currency Unit) équivaut, approximativement, à 5,50 francs français.  
(2) 13, rue Théodore-de-Banville, 87000 Limoges. Depuis quelques années, cet institut organise des rencontres de réflexion sur les transformations de la société et des mentalités qui en résultent. Les comptes rendus de ces rencontres sont publiés. Sont disponibles à la souscription : « L'expérimentation du médicament sur l'homme » ou « Les manipulations génétiques » (110 francs chacun).

### Le chaos sémantique

ON a souvent écrit, en ce qui concerne les techniques utilisant l'A.D.N. recombiné — en recherche fondamentale ou à des fins industrielles — que la manière dont on les baptisait correspondait à une prise de position. L'opposant parlerait de « manipulations génétiques » et le partisan de « génie génétique », chacun d'eux utilisant de la sorte les connotations positives ou négatives traditionnellement liées aux activités intellectuelles et manuelles. A l'expression « recombinaisons génétiques in vitro » correspondrait une certaine forme de neutralité.

Ces nuances sont sans doute séduisantes à qui sait en goûter le charme. Elles sont pourtant de nature à rendre encore plus obscures les idées dans ce domaine. La confusion devient plus grande quand on évoque tour à tour l'A.D.N. recombinant ou l'ingénierie génétique sur fond de « biotechnologies » et de « bio-industrie ». Après quelques efforts, en l'absence de définitions sans équivoque, le lecteur ou l'auditeur non averti perd vite pied.

Les biotechnologies consistent en l'utilisation des organismes microscopiques (bactéries, levures, cellules en culture). Le but est de leur faire fabriquer des substances spécifiques en maîtrisant et en dirigeant leur capacité à réaliser des réactions chimiques entre des molécules organiques extrêmement com-

plexes. Appliquées à une échelle industrielle ces technologies constituent la bio-industrie (1).

Il s'agit avant tout de technologies de fermentation, de technologies enzymatiques et des applications des manipulations génétiques. Ces dernières ne constituent donc que l'un des chapitres de la bio-industrie.

#### Abus de langage

Ces précisions étant apportées, il convient de souligner que de très nombreux abus de langage sont, dans ce domaine, régulièrement commis. Les manipulations génétiques — ou leurs synonymes — correspondent pourtant à un domaine bien précis (voir définition et schéma ci-contre). A Limoges et à Bruxelles, mais plus encore à Copenhague, les personnalités réunies, d'origine et de formation très diverses, ont eu la plus grande peine à s'accorder sur les termes. Durant plusieurs heures, la salle majestueuse du Folketinget, le Parlement danois, a été le théâtre d'un gigantesque quiproquo. Les spécialistes de biologie moléculaire s'en tenaient à la définition de l'A.D.N. recombiné, alors que les hommes politiques voulaient à tout prix traiter des menaces que font encourir aux libertés individuelles les diverses techniques de la biologie. Un véritable « chaos sémantique », devait conclure l'un des participants.

De fait, on fit un amalgame complet entre les manipulations génétiques, la fécondation *in vitro* (les bébés-éprouvette), l'expérimentation à partir de tissus embryonnaires avec transplantation de noyaux cellulaires, comme les travaux des professeurs Illmensee et Hoppe, (le Monde du 6 janvier 1981) et les recherches sur les cadavres de fœtus.

Ces diverses techniques expérimentales firent, une nouvelle fois, la preuve de la capacité qu'elles ont à engendrer des fantasmes et à susciter les références mythologiques ou littéraires. On évoqua donc « Prométhée », « Frankenstein », la création de génies et de monstres en tous genres, l'homme se rapprochant de Dieu, l'« Eldorado » et la « descente aux Enfers », autant d'éléments qui ont pour effet quasi constant d'irriter au plus haut point les scientifiques.

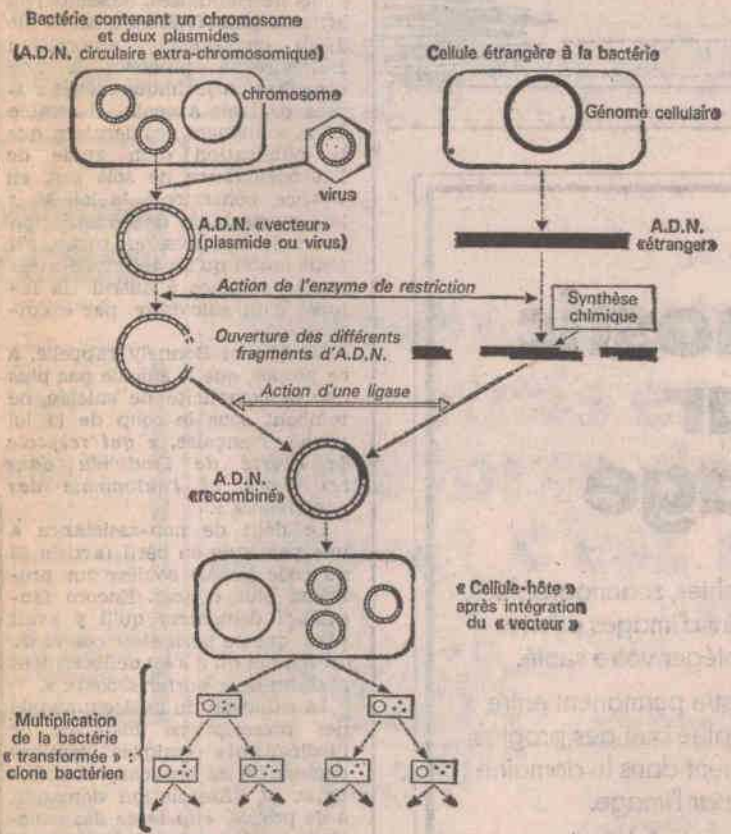
Délibérée chez les uns, mais malheureusement totalement involontaire chez beaucoup, la confusion, née des chevauchements des concepts, illustre l'urgence du travail difficile — et souvent critiqué — de vulgarisation scientifique et médicale. Tout laisse, en effet, supposer, aujourd'hui plus que jamais, que, si ce travail n'est pas mené à tous les niveaux, et en l'absence d'un effort d'information de la part des responsables politiques, le fossé se creusera rapidement entre ceux qui savent et ceux qui décident, au détriment de la collectivité.

(1) On peut lire sur ce sujet l'article clair et documenté de M. Henri Couffin, ingénieur des mines « Pour une bio-industrie française », dans le numéro de janvier 1981 des « Annales des mines » consacré aux biotechnologies (4, rue Las Cases, 75007 Paris - Vente au n° : 35, rue des Petites-Champs, tél. : 296-96-20.)

t-il, car il s'agit, en fait, de « secrets de Polichinelle ». Les projets sont limités et chacun, dans le milieu scientifique, sait sur quoi travaillent les équipes concurrentes.

Il reste que l'absence de véritable débat public sur un tel sujet doit être soulignée. Les préoccupations actuelles des instances européennes surviennent plusieurs années après que les échanges les plus vastes et les plus fréquents eurent été organisés, aux États-Unis, entre les scientifiques et les pouvoirs publics et, dans certains cas, la population. L'absence, en Europe, — à l'exception du Royaume-Uni — d'une telle politique d'ouverture, le manque d'information sur un tel sujet a pour résultat de confier l'ensemble du pouvoir de décision aux milieux scientifiques. Faut-il s'étonner, dans ces conditions, que ce soit sur ce continent que sera l'« âge d'or » de la biologie ? Le Vieux Monde prend là le relais du mouvement né sur la côte californienne.

L'audition parlementaire de Copenhague devrait, selon toute vraisemblance, déboucher dans les mois à venir sur un nouvel article de la convention des droits de l'homme précisant que l'humanité devrait être protégée contre les effets préjudiciables du génie génétique appliqué à l'homme. Entre l'espoir et les menaces, toutes les possibilités sont offertes.



#### UN OUTILLAGE MOLÉCULAIRE

Selon le National Institute of Health des États-Unis, les molécules d'A.D.N. recombiné sont des molécules d'A.D.N. construites en dehors des cellules vivantes en joignant des segments d'A.D.N. naturel ou synthétique à des molécules qui peuvent se répliquer dans une cellule vivante.

Le principe consiste à réunir sous une forme « vectrice » (plasmide ou génome viral) un A.D.N. « natif » et un A.D.N.

« étranger », « tout étant ensuite réinséré dans une « cellule hôte », capable de se multiplier. La population ainsi obtenue constitue un clone de « cellules transformées ». L'un des principaux objectifs industriels dans ce domaine est de disposer de « cellules transformées » capables d'« exprimer » le message étranger qu'elles ont intégré. La culture de telles cellules constitue, en théorie, une source inépuisable de molécules protéiques.

LIVRES  
**POLONAIS**  
et livres français  
sur la Pologne  
LIBELLA  
12, rue St-Louis-en-l'Île, Paris-4<sup>e</sup>  
Tél. 326-51-09