

# L'invention des OGM et conséquences

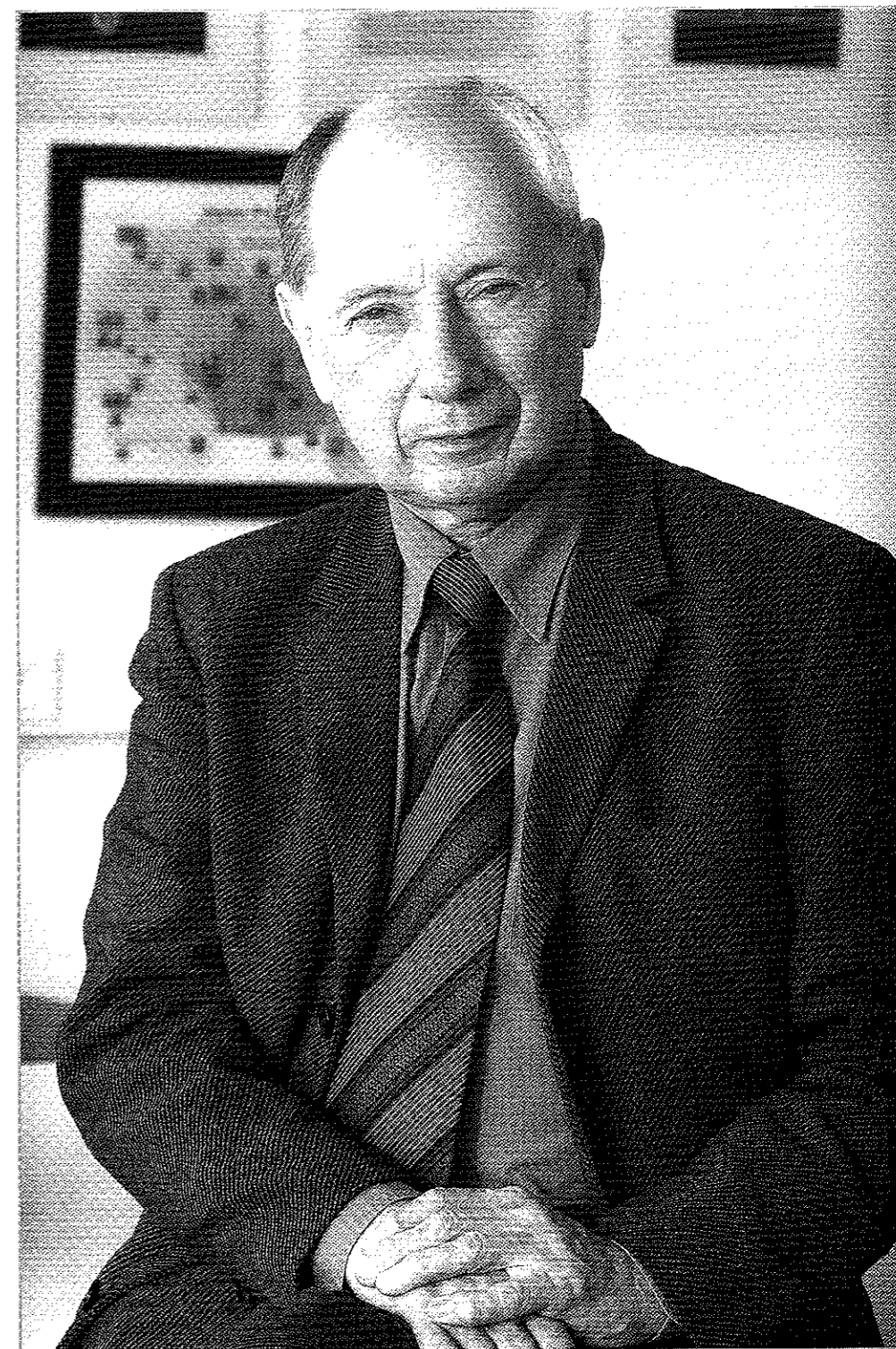
**A**u milieu des années 1970, vous avez participé aux recherches fondamentales qui ont permis, avec *Agrobacterium tumefaciens*, d'inventer, ici à Gand, le génie génétique. Comment en êtes-vous arrivé à ces découvertes ?

C'est une longue histoire de recherche fondamentale. À la fin des années 1960, les biologistes moléculaires qui avaient travaillé sur les bactéries et les bactériophages, se sont rendu compte que le monde des eukaryotes devenait accessible. Ils voulaient donc commencer à analyser la biologie moléculaire des êtres supérieurs. Beaucoup rejoignaient la recherche sur le cancer, parce que la biologie moléculaire médicale c'est ce qui intéresse l'homme en premier lieu. Mon collègue et ami Jeff Schell qui venait du service de microbiologie, avait fait son doctorat en systématique des bactéries, ici à l'université de Gand, il m'a proposé de travailler ensemble et de traiter le problème d'une tumeur (une galle) qui apparaît sur les plantes sous l'influence d'une bactérie du sol, *Agrobacterium tumefaciens*. Cela semblait fort intéressant car les plantes ne nécessitent pas de puissants congélateurs à  $-80^{\circ}\text{C}$  pour conserver les cellules, et que travailler sur des plantes est émotionnellement plus agréable que de travailler sur des animaux vivants, comme les souris ! J'étais très enthousiaste à cette idée surtout que ces tumeurs étaient spectaculaires. Le laboratoire de systématique ici à Gand, avait une collection d'une centaine de souches, certaines étaient oncogènes, d'autres pas. Il fallait trouver d'abord l'agent infectieux

et à cette période là, on ne faisait pas de séquences, il n'y avait pas de PCR, donc, ce n'était pas tellement facile ! On cherchait quelque chose qui pouvait être un vecteur, on a trouvé, et ce fut l'étape fondamentale : dans les souches qui étaient oncogènes, il y avait un tout grand plasmide<sup>3</sup> absent dans les souches non oncogènes. Cela a donné lieu à une publication de base dans le *Journal of Molecular Biology* de 1974 (86, 109-127).

Cette observation a été acceptée parce que jusqu'alors personne n'avait isolé des plasmides aussi grands. Nous avions travaillé sur des plasmides résistants aux antibiotiques, mais ils étaient petits, au maximum de l'ordre de 50 000 paires de bases. Celui-là en comportait plus de 200 000 et on pouvait l'observer au microscope électronique ! Beaucoup plus tard, on a appris que personne à l'époque n'était intéressé par cet article, si bien que le referee avait du être l'éditeur en chef Sydney Brenner lui-même. Il était tellement intrigué qu'il a accepté l'article ! Et ce fut notre point de départ ! Ce qu'il fallait faire était très clair et logique : il fallait enlever le plasmide, vérifier que la souche était devenue inerte, réintroduire le plasmide et vérifier la capacité cancérigène. Seulement, pour enlever ce plasmide, on essayait toutes les méthodes connues à ce moment là et cela ne marchait pas. Finalement avec une série d'antibiotiques on y est arrivé et aussi grâce à une certaine méthode « sibérienne », trouvée dans une revue soviétique, qui consistait à congeler les bactéries à  $-60^{\circ}\text{C}$  et

3. Un plasmide est un élément d'ADN dispersé dans le cytoplasme de la cellule.



Entretien de **Marc van Montagu**<sup>1</sup>  
avec **Paul Caro**<sup>2</sup>

1. Professeur, Institute Plant Biotechnology for Developing Countries (IPBO), Universiteit Gent
2. Correspondant de l'Académie des sciences, directeur de recherche honoraire au CNRS

faire toute une série de cycles de -60 à zéro et finalement les bactéries qui survivaient n'avaient plus le plasmide. Pourquoi? On ne le savait pas. Mais ça marchait! Puis, réintroduire le plasmide, on ne savait pas le faire non plus. Heureusement, il y avait une publication de la fin des années 60 dans une revue de botanique australienne dont l'auteur, très bon systématiste, avait observé que quand il faisait des tumeurs sur une plante avec une bactérie, il avait un certain aspect de tumeur et tout d'un coup dans les serres il avait trouvé une tumeur différente qu'il avait analysée et en avait conclu la présence de bactéries dans le sol de la serre qui contaminaient la plante au moment de l'arrosage et que peut-être il y avait eu induction de tumeur et échange de propriétés entre les bactéries. Alors il a répété cela systématiquement et a trouvé que les propriétés des tumeurs pouvaient être changées. On s'est dit: c'est une conjugaison, que nous avons nommée « conjugaison *in vivo* ». La recette était: on inocule la bactérie réceptrice et la bactérie donatrice d'un plasmide, on les mélange, et on les introduit dans une blessure sur les plantes et soixante jours après on récupère les bactéries et on trouve que le récepteur a bien assimilé le plasmide! Une fois que l'on a pu prouver cela, nous avons publié des articles dans *Nature*, parce que c'était important. L'étape suivante était d'essayer de trouver quel segment du plasmide était en jeu. Était-ce le plasmide entier? Est-ce que vraiment il y a intégration d'ADN? Et nous avons déjà la conviction que ce devait être du génie génétique à partir de travaux qui avaient été faits en France dans les années 50 par Georges Morel (INRA, Versailles) et son étudiant Jacques Tempé parce que l'on trouvait qu'il y avait des souches faisant des tumeurs qui contenaient un acide aminé que l'on ne trouve jamais chez les plantes, l'octopine, découverte chez l'octopus. Il y en avait un autre que Monsieur Morel avait appelé nopaline parce qu'il avait été trouvé dans la plante « nopal ». Leur travail a montré que ce n'était pas la plante qui déterminait l'acide aminé contenu dans la tumeur mais que c'était la bactérie. Alors nous avons pensé que c'était probablement le plasmide qui était en cause et que cela résultait d'une transformation.

Mais c'était juste une hypothèse de travail, il fallait le prouver. Et cela a pris quelques années! Il a fallu que des technologies se développent pour l'étude des génomes. On a pu prouver qu'il y a en effet un segment d'ADN qui est transféré du plasmide de la bactérie au génome nucléaire de la plante. En même temps notre concurrente Mary-Dell Chilton, l'avait fait aussi! C'était le début des enzymes de restriction qui permettaient d'étudier ces grands plasmides. Les fragments intéressants étaient tous dans une région que l'on appelait T-DNA. Je me souviens encore que Mary-Dell Chilton, quand on lui téléphonait, parce que dans ce temps les scientifiques n'avaient pas d'e-mail, on s'écrivait et comme c'était

trop lent, on se téléphonait, Elle répondait « nonsense, nonsense », la semaine d'après on recevait un message: oui vous avez raison, je l'ai aussi trouvé, mon article est prêt pour *Nature* et le vôtre? On ne l'avait pas encore écrit! Très sportivement elle a attendu et on a publié l'un à côté de l'autre, l'atmosphère était compétitive mais encore très amicale!

A ce moment là, à la fin des années 1970, nous étions tellement convaincus de la possibilité du génie génétique qu'il y avait déjà des compagnies « start-up » qui se formaient aux États-Unis. On ne connaissait pas ces compagnies qui nous demandaient d'être conseillers et c'est comme cela que l'on a compris ce que c'était que de faire de la recherche appliquée parce que jusqu'alors on ne faisait que du fondamental.

*Dans quelle mesure ces techniques permettent-elles aujourd'hui d'améliorer les plantes, notamment les variétés alimentaires?*

C'est une autre longue histoire: qu'a-t-on fait en laboratoire et qu'est-ce qui est commercialisé? Vue la résistance des mouvements écologistes, ce qui a été commercialisé est très peu. Les grandes compagnies ont commercialisé quelques propriétés intéressantes pour elles, on voit le grand succès financier de Monsanto et de quelques autres sociétés. Les plantes qui font leur propre insecticide, grâce au transfert de gènes à partir du fameux *Bacillus thuringiensis*, c'est une aide fantastique pour l'agriculture. 70 % du coton dans le monde est déjà du coton Bt, comme on l'appelle. Aux États Unis et en Amérique du Sud cette technique est utilisée pour le soja et pour le maïs. C'est seulement pour ces trois plantes que des produits ont été commercialisés. La deuxième propriété est la résistance à un herbicide ce qui permet maintenant de faire une agriculture de grande surface sans labourer les champs, ce qui écologiquement est très important pour ne pas perdre le sol de surface. Il y a beaucoup moins d'érosion et c'est bon pour l'environnement parce que les mauvaises herbes sont vraiment une grande perte pour l'agriculture, avec tous les frais pour les enlever. On a vu le développement de beaucoup d'herbicides, certains, vraiment toxiques, restent dans le sol durant plus d'un an. Par contre le « round-up » de Monsanto, herbicide au glyphosate, est dégradé dans le sol après 15 jours<sup>4</sup>. C'est un très grand avantage, c'est un herbicide total et important pour la biodiversité. On peut asperger le champ, la plante transgénique peut commencer à se développer, après 15 jours elle a pris un bon départ et les mauvaises herbes, qui viennent après,

4. Le 24 octobre 2008 la Cour d'appel de Lyon a condamné à des amendes pour « publicité mensongère » des responsables de la Société Monsanto pour avoir soutenu que « l'herbicide était biodégradable et laissait le sol propre ».

peuvent être laissées, il ne faut pas ré-appliquer. Cela a une grande importance pour l'agriculture et a été très vite adopté par les agriculteurs: il y a maintenant au moins 110 millions d'hectares qui sont cultivés dans le monde et partout les agriculteurs le demandent, car ils ont des problèmes avec les insectes, surtout cette année aux États-Unis où il y a eu énormément de pluie, donc ils ont du planter tard, à une période où il y a beaucoup plus d'insectes, la protection est alors encore plus nécessaire pour une agriculture intense. Or, on a besoin de cette agriculture.

Maintenant tous les autres prototypes sont prêts: résistance à la sécheresse, plantes qui poussent dans un environnement salin; il y a toute une série de propriétés: des plantes qui poussent un peu plus vite, des rendements plus élevés, il y a même un riz maintenant qui a un rendement double, mais tout ça c'est encore au niveau prototype parce que pour les faire enregistrer, c'est vraiment très cher. Les écologistes ont fait un lobbying très intelligent si bien que pas une PMI, ou un pays en voie de développement, ne peut commercialiser un produit OGM parce que les frais de dossier peuvent atteindre des dizaines et des dizaines de millions de dollars! Nous, on attend que la société se rende compte que l'on a besoin de ces techniques...

*Cette agriculture nouvelle permet-elle aussi d'améliorer le rendement des « plantes à pétrole » comme les euphorbes? (selon la proposition dans les années 1980 de Melvin Calvin, le savant qui a expliqué la photosynthèse)*

Je suis certain que des recherches ont commencé dans certaines grandes industries. Certainement dans les laboratoires universitaires parce que heureusement les compagnies pétrolières, presque toutes, ont donné de grands subsides à quelques universités pour trouver des formes de biocarburants, et en effet il y a le fameux « *Jatropha* ». On oublie parfois que c'est une euphorbiacée encore sauvage, qui était autrefois utilisée dans les pays en voie de développement, pour faire des haies autour des champs parce que cela pousse très vite et que les animaux ne la mangent pas car elle les rend malades! Déjà les japonais occupant la Thaïlande durant la seconde guerre mondiale forçaient les paysans à cultiver cette euphorbiacée qu'ils pressaient et ils employaient cette huile comme carburant dans leurs avions pour attaquer la Birmanie. On essaye d'améliorer cette culture, il est certain que cela se fera: on a tellement besoin de matière première pour l'industrie, pas seulement comme carburant car toute l'industrie chimique a besoin de liaisons carbonées!

*Dans le contexte de la pénurie alimentaire que connaissent beaucoup de pays pauvres quelle contribution peut-on attendre des OGM?*

Enfin, on pourra faire dans les pays en voie de développement une agriculture à plus haut rendement. Exactement comme on a vu durant la « révolution verte »: les riz qui permettent plusieurs récoltes, les diminutions de pertes végétales comme avec les maïs à paille courte. Tout cela était important pour améliorer le rendement de l'agriculture. Il faut avoir un grand rendement sur une terre arable actuellement restreinte. Il ne faut pas étendre les surfaces cultivées. Il faut améliorer le rendement, sinon on va continuer à déboiser! La révolution verte avait besoin d'engrais et de produits chimiques pour protéger les cultures contre les prédateurs. Maintenant, il y a l'espoir que l'on aura des plantes qui pourront se protéger elles-mêmes contre les insectes prédateurs, mais aussi qui utiliseront mieux les engrais du sol: phosphate, potassium, azote. On sait que l'on ne peut pas améliorer les rendements avec des croisements parce que c'est beaucoup trop long. Puisque l'on connaît la biologie moléculaire de base des plantes, on est convaincu de pouvoir le faire! Je ne dis pas que c'est déjà le cas. Mais il est très grave de bloquer la recherche fondamentale sur les plantes dans ce domaine parce que l'on nous dit: « si vous l'appliquez, vous allez en faire des OGM et on n'en veut pas » et là est la catastrophe pour l'environnement!

*Quelles politiques d'éducation doit-on mettre en place pour faire accepter ces technologies?*

Il faudrait d'abord que les autorités écoutent les scientifiques! Toutes les Académies sont d'accord, tous les grands centres de recherche de biologie moléculaire des plantes, pour essayer de leur expliquer quelle est l'urgence d'employer ces techniques. Toutes les réglementations excessives bloquent l'initiative privée. Il faut bien s'en rendre compte, mais beaucoup de scientifiques n'en sont pas encore convaincus parce que c'est neuf pour eux, très neuf. L'université, les centres de recherche font de la recherche fondamentale, font la science qui rend possible les applications, mais les applications, en faire un produit qui peut aider la société, le commercialiser, c'est le privé qui doit le faire. Mais il n'ose pas se lancer à cause de la réglementation! C'est astucieusement bloqué et c'est ce cercle infernal qu'il faut briser.

*La question de l'évolution des technologies agricoles mondiales est-elle posée? Quels sont les problèmes, surtout vis-à-vis de l'agriculture traditionnelle? Quelles sont les conséquences de l'échec ou du succès?*

Dans les cultures traditionnelles, les gens ont fait ce qu'ils pouvaient avec des croisements, et maintenant, on accélère avec ce qui existe en laboratoire, finalement tout sera OGM au milieu ou à la fin de ce siècle, je ne sais pas. Moi, j'espère dans 10 ans! Parce qu'il n'y a pas de raisons de ne pas le faire! Il n'y a pas la moindre

argumentation contre. Dire que c'est contre-nature, c'est absurde parce que l'agriculture n'est pas naturelle, c'est l'homme qui l'a faite pour se nourrir. Il y a tellement d'hommes sur la Terre, on va allégrement vers les 10 milliards ! Il faut voir comment survivre, se nourrir, faire une industrie qui n'est pas trop polluante, il faut le faire en conservant la biodiversité et en respectant ce l'on n'a pas encore détruit et cette grande urgence, c'est de recourir aux OGM.

*Que faire en face de ces oppositions systématiques ?*

Parler haut et fort, et essayer de se réunir pour dire que ce n'est pas la science qui est un danger, car au contraire elle apporte des solutions. Il faut discuter sur cette science des OGM, tous les scientifiques sont d'accord pour dire qu'il n'y a pas de dangers pour la société. Cela a été prouvé par de nombreuses études, WHO l'a dit, la FAO l'a dit, tout le monde l'a dit, il n'y a pas de dangers et on ne voit pas de problèmes pour l'environnement. Il faut aller de l'avant et c'est une question d'organisation. C'est pour cela que j'ai accepté d'être le Président de la Fédération européenne de biotechnologie et que je suis le Président de Public Research Responsibility Initiative (PRRI), qui peut faire du travail éducatif.

*Êtes-vous optimiste ?*

Certainement ! On voit jour après jour l'avancement de la science. Maintenant, avec tous les séquençages, on réalise de plus en plus combien un génome est instable. Donc, insérer quelque chose dans un génome, bientôt on pourra le faire à une place bien déterminée alors que l'insertion est encore aléatoire. On voit comment l'outil s'améliore pour cerner au plus près les propriétés désirables des plantes. C'est quand même une aventure parce qu'il y a 20 ans on ne connaissait rien des plantes, la botanique c'était la systématique, la collection, un peu de physiologie et de photosynthèse, mais ce n'était rien comparé à ce que l'on sait maintenant. Quand on voit le nombre de jeunes qui se lancent dans la biologie moléculaire des plantes, les connaissances vont augmenter énormément. Je suis optimiste parce que l'industrie, l'industrie chimique, pour tous les plastiques, pour les matières premières, voudra avoir des plantes, mais ce sera la catastrophe si on utilise les plantes d'aujourd'hui. On a vu couper en Malaisie toute la forêt, maintenant en Indonésie tout est pour le caoutchouc et le palmier à huile d'Unilever. Personne n'a protesté ! Si on continue comme cela ce sera la catastrophe. C'est pourquoi j'espère qu'avec le mouvement écologique et toute la force que l'écologie possède, on comprendra que pour « sauver la planète », il faut le faire, avec de la science et de l'engineering ! Je crois quand même que la raison l'emportera ■

**Le Comité " Histoire des sciences et épistémologie "** de l'Académie des sciences a organisé le 6 mai 2008 une séance consacrée à la **" vertu créatrice du symbolisme mathématique "**. Trois conférenciers ont exposé leurs vues à propos de ce passionnant problème. Michel Serfati (Paris VII Denis Diderot) a analysé l'avènement de l'écriture symbolique mathématique, à travers Viète, Descartes et Leibniz ; Étienne Ghys (ENS Lyon) a traité de l'importance de l'image comme symbole mathématique et Jean-Pierre Kahane (Paris XI, Orsay) a discuté des progrès que l'écriture, l'imprimerie et la symbolique ont fait faire aux concepts mathématiques. Voici ces trois contributions ■

**Pierre Buser**

# Les images comme symboles mathématiques

Par **Étienne Ghys**

Unité de mathématiques pures et appliquées  
UMR5669 CNRS, ENS Lyon

**J**e voudrais commencer par deux anecdotes personnelles qui m'ont fait prendre conscience de la crainte et du malaise que les mathématiciens ressentent face aux figures et aux images.

Alors que j'étais étudiant de troisième cycle, j'ai eu l'occasion de « surprendre » l'un de mes professeurs en train de faire de petits croquis pour suivre un raisonnement, alors qu'il s'imposait de ne jamais faire la moindre figure au tableau dans son cours magistral. Pourquoi ne partageait-il pas avec ses étudiants cet accès à la compréhension que permettent les figures ?

Beaucoup plus tard, à la fin d'une de mes conférences, la réaction d'un éminent collègue m'a beaucoup surpris. J'avais présenté un théorème difficile de topologie où il fallait, comme le veut cette discipline, « couper et coller » de nombreux espaces. Pour faciliter la compréhension de ces constructions, j'avais préparé quelques figures assez élaborées, comme par exemple la Figure 1. Ce collègue me demande alors perfidement : « Ce que vous avez expliqué, peut-on dire qu'il s'agit d'un théorème ? » Pourtant, les figures ne permettent-elles pas de démontrer un théorème avec la même rigueur qu'une preuve classique, rédigée avec des mots ?

Clairement, cette « peur de l'image mathématique » est

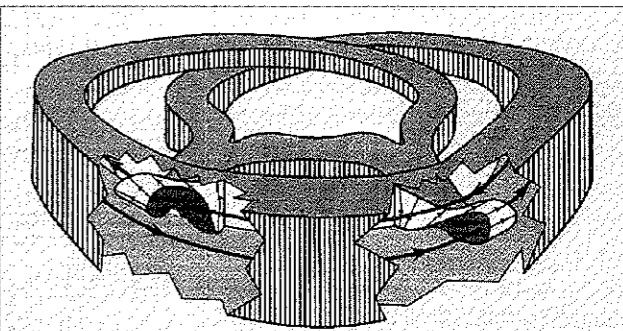


Figure 1 : Une figure de topologie (à propos d'un théorème de K. Kuperberg).

liée au risque d'erreur qu'elle entraîne. Comment se fait-il que les mathématiciens, après tant de siècles de pratique des raisonnements, n'aient pas encore réussi à apprivoiser les images et à les incorporer parmi leurs outils de travail ? Il me semble que ceci est un enjeu pour les mathématiques de demain.

## Un peu d'histoire

L'histoire du rapport images/mathématiques mériterait bien sûr une analyse détaillée. On pourra consulter à ce sujet un article très intéressant de Jeanne Peiffer [Pe]. Je voudrais cependant tracer à grands traits (un peu simplistes) les principales périodes de cette histoire.