

Par : Lilian Ceballos, Pharmacien Ecologue

Introduction

Depuis 1996, la dissémination en plein champ d'OGM a suscité une vive opposition des populations civiles, notamment en Europe et au Japon. Le moratoire européen et la réticence des populations de ces pays à consommer des OGM de première génération ont transformé l'introduction planifiée de semences GM brevetées en un fiasco économique. Aussi, après avoir distillé diverses contrevérités dans les médias (les OGM auraient des rendements supérieurs, permettraient de diminuer les quantités de pesticides, ou seraient nécessaires pour nourrir le tiers-monde), les promoteurs des biotechnologies affirment maintenant que les OGM thérapeutiques sont incontournables pour l'obtention de nouveaux médicaments et doivent être cultivés en plein champ pour des raisons économiques.

Ainsi, alors que diverses contaminations (maïs mexicain, affaires Starlink ou Prodigene) ont montré, dans les faits, l'impossibilité d'une contention des transgènes en milieu ouvert, ces entrepreneurs philanthropes sautent le pas en proposant de cultiver les OGM thérapeutiques en plein champ. Certes, émouvoir le téléspectateur par l'exploitation médiatique de parents impuissants face à la souffrance de leur enfant constitue probablement une bonne stratégie publicitaire. Toutefois, en raison des disséminations incontrôlables déjà amplement démontrées par les cultures d'OGM de première génération, cultiver des OGM thérapeutiques en plein champ revient à contaminer la chaîne alimentaire par des substances médicamenteuses et à traiter toute une population, y compris les personnes saines. Alors que dans notre société, la distribution des médicaments est contrôlée par les pharmaciens, un nombre croissant de patients est déjà hospitalisé pour des maladies iatrogènes, c'est-à-dire provoquée par la prise de médicaments.

Tout le monde sait qu'un médicament doit être prescrit pour une indication thérapeutique précise : le médecin qui connaît la composition exacte de la formulation peut ainsi établir une posologie adaptée au patient et évaluer les risques allergiques ou les contre-indications liées à l'histoire du patient. Au contraire, dans le cadre d'une contamination de la chaîne alimentaire par un OGM thérapeutique, les produits alimentaires les plus banals sont susceptibles de contenir des concentrations variables et indéterminées de la substance active : non seulement, les personnes saines prennent sans le savoir une substance active inutile (avec les risques iatrogènes associés) mais en plus, la variabilité même des concentrations contenues dans les divers aliments rend impossible tout contrôle de la posologie chez les patients. En 2002, l'affaire Prodigene a montré le caractère inévitable d'une telle pollution de la chaîne alimentaire si l'on cultive les OGM thérapeutiques en plein champ : la contamination d'un soja destiné à l'alimentation humaine par un maïs transgénique produisant un vaccin porcine a donné lieu à un procès dans lequel Prodigene a été condamné à une amende de plusieurs millions de dollars.

Rappelons qu'il est du devoir des pouvoirs publics de s'assurer que la base alimentaire ne soit pas polluée par des substances actives et toxiques, indétectables sans moyens d'analyse appropriés : alors que le maïs Starlink n'est plus cultivé depuis 2000, on retrouve encore aujourd'hui la protéine Cry9C dans la chaîne alimentaire aux Etats-Unis. Cela devrait conscientiser les pouvoirs publics et les élus locaux et les mettre face à leur responsabilité : si le gène de la lipase gastrique se retrouve dans des maïs conventionnels destinés à la consommation ou de semences cultivées à proximité, ce sera la fin des cultures de maïs dans la région pour des années. Enfin, l'obstination de Meristem à cultiver ce maïs en plein champ occulte l'existence d'alternatives de laboratoire : 1) production de la lipase par des levures, 2) utilisation de cellules d'insectes ou de hamster, plus proches des cellules humaines, 3) réalisation des modifications spécifiques humaines in vitro, 4) culture de cellules de maïs en bio-réacteurs.

Les risques de la culture d'OGM thérapeutiques en plein champ

Pour une part, ces risques sont identiques à ceux résultant de la culture d'OGM de première génération. La dissémination incontrôlée du transgène à des populations végétales apparentées adjacentes est amplement documenté pour de nombreuses cultures : maïs, soja, colza, betterave (voir référence dans Ceballos & Kastler)...

La dissémination de transgènes a été aussi décrite par le transport de semences ou d'échantillons de sol. Les racines des plantes GM exudent de l'ADN qui peut être absorbé par des bactéries compétentes : à cet égard, la procédure de broyage des déchets végétaux en fin de culture prévue par Meristem et acceptée par la CGB est inacceptable, sauf à vouloir faciliter le transfert horizontal du transgène aux bactéries du sol.

Les risques liés à l'instabilité des transgènes ou au caractère aléatoire de leur insertion, bien que rarement évoqués, sont également considérables : l'insertion au milieu d'une séquence d'ADN hôte peut perturber l'expression de ce gène et provoquer les effets non intentionnels observés dans nombre d'OGM (susceptibilité accrue aux champignons pathogènes, perturbation de la nodulation et de la résistance à la sécheresse dans le soja RR, accroissement de la lignine dans les tiges de maïs Bt qui éclatent en présence de stress hydrique...). En thérapie génique, l'instabilité des constructions génétiques contenant un promoteur rétroviral a conduit les médecins à interrompre les essais thérapeutiques (enfants bulles) et à suspendre l'utilisation de ces vecteurs. En fait, trois des enfants traités par cette thérapie génique ont développé une leucémie. L'analyse des causes de cet échec a permis de comprendre le mécanisme qui a provoqué le développement de ces leucémies. Les médecins ont identifié la cause de la subite et tragique évolution : ils parlent de mutagenèse insertionnelle, c'est-à-dire qu'un remaniement lié à la modification génétique (plus précisément au caractère instable du promoteur rétroviral) a provoqué la réinsertion du transgène à proximité d'un oncogène (gène de cancérisation) qui s'est trouvé activé.

A tout cela s'ajoutent les risques spécifiques liés à la culture de plantes contenant des substances actives. En pharmacologie, une substance active est nécessairement toxique : d'une part, le médicament (par exemple un anticoagulant) a une activité positive chez le patient thrombotique mais négative chez l'individu sain qui fera alors une hémorragie ; d'autre part, le célèbre aphorisme de Paracelse « la dose fait le poison » reste valide et l'on pourrait multiplier les exemples de substances toxiques ou mortelles utilisées en thérapeutique grâce à un contrôle précis de la posologie. C'est le cas des curares, poisons mortels bien connus utilisés couramment en anesthésiologie. Cette ambivalence irréductible du médicament ajoute aux risques classiques des OGM et interdit une culture d'OGM thérapeutiques en plein champ, culture qui reste responsable envers la Santé Publique. Par exemple, des OGM produisant de l'hirudine (anticoagulant issu des sangsues) sont cultivés en plein champ aux Etats-Unis. Il est inévitable que tôt ou tard, des cultures adjacentes soient contaminées d'une manière ou d'une autre et que l'anticoagulant se retrouve plus ou moins concentré dans la chaîne alimentaire animale ou humaine. Tous les animaux à sang chaud régulent leur hémostasie de façon très précise, à tel point que les humains ayant besoin de ces traitements sont hospitalisés pendant le temps nécessaire pour adapter leur posologie : un quart de comprimé peut éviter la formation de caillots chez tel patient alors qu'un demi comprimé provoquait chez lui des hémorragies.

Comme les OGM thérapeutiques sont développés à partir de plantes alimentaires courantes, souvent le maïs (ce que critique la revue Nature Biotechnology), une contamination de maïs destinés à l'alimentation humaine se produira tôt ou tard et persistera longtemps comme le montre la présence de la protéine Cry9C dans le maïs Starlink cinq ans après son retrait. Mais dans ce cas, la molécule produite (l'hirudine anticoagulante) a une activité biologique intense : ceux qui en consommeront à leur insu feront de graves hémorragies internes et même ceux sous traitement verront leur posologie modifiée de manière incontrôlée. Les conséquences sur la Santé Publique seraient d'autant plus graves que l'hémostasie doit être finement régulée et qu'aucun moyen ne permettrait de connaître les concentrations absorbées.

En résumé, l'activité même des molécules produites par les OGM thérapeutiques et les limitations procédant de l'expérimentation en plein champ aggravent considérablement les risques d'une contamination de la chaîne alimentaire (humaine et animale) puisqu'aux problèmes environnementaux et sanitaires propres aux OGM de première génération, se rajoutent les problèmes d'intoxication massive qui surviendraient en cas de dissémination de ces OGM thérapeutiques.

Les alternatives à la culture d'OGM thérapeutiques en plein champ

Comme nous l'avons vu en introduction, il existe plusieurs alternatives à la culture en plein champ d'OGM thérapeutiques. Le code génétique est universel et tout organisme est capable de traduire une séquence d'ADN étranger en protéine correspondante. Toutefois, les protéines des organismes « supérieurs » comme l'homme subissent après leur traduction des modifications post-traductionnelles qui rendent la protéine fonctionnelle (par exemple, glycosylation ou liaison à un sucre qui solubilise la protéine). Ces modifications sont différentes selon

l'organisme qui traduit la séquence ADN en protéine : si les micro-organismes ne sont pas capables d'effectuer ces modifications chimiques, la protéine étrangère qu'il produisent n'est pas fonctionnelle chez l'homme. En général, les plantes sont capables de réaliser ces modifications post-traductionnelles (glycosylations), ce qui les fait présenter comme une excellente alternative, voire comme la seule alternative possible. Il est souvent affirmé que les bactéries ne sont pas capables de rajouter le sucre à la lipase gastrique qui, insoluble, serait inactive. De même, l'insertion du gène de la lipase gastrique dans des levures produirait des extraits de très faible activité. Mais ces difficultés ne sont qu'apparentes car on sait parfaitement effectuer ces modifications in vitro par des méthodes de chimie: même si l'organisme n'a pas rajouté le sucre, on peut très facilement effectuer ces réactions par des méthodes de synthèse.

Par ailleurs, il est possible d'utiliser des cellules animales (cellule d'ovaire de hamster), plus proches de nos propres cellules, qui peuvent réaliser ces modifications requises pour fonctionnaliser nos protéines. A ces trois options, s'ajoute la possibilité de cultiver les cellules de maïs contenant la lipase en culture in vitro, sans régénérer la plante entière. Ainsi, la production de la protéine d'intérêt peut être réalisée non pas par la culture en milieu ouvert de plantes GM avec les risques associés, mais par la culture de tissus ou de cellules isolées dans des bio-réacteurs. On peut alors s'interroger sur les motivations profondes qui poussent Meristem à cultiver ce maïs sur de grandes surfaces sans pouvoir souscrire une assurance pour ce risque spécifique, alors que contrairement à l'affirmation de leur dossier, la méthode la plus sûre consisterait à effectuer ces cultures en milieu confiné. Par ailleurs, eux-mêmes y trouveraient des avantages puisque les milieux de culture sont peu coûteux et que la molécule est souvent excrétée dans le milieu de culture, ce qui simplifie considérablement la purification de la protéine. Dans leur article, Hellwig et al. (2004) soulignent que *« l'avantage principal de la culture de cellules végétales par rapport à la plante entière réside dans la procédure simplifiée de purification du produit, en particulier s'il est excrété dans le milieu de culture ... Contrairement aux plantes en plein champ, la performance des cultures de cellules végétales est indépendante des conditions climatiques, de la qualité du sol, des saisons, de la longueur du jour et qu'il n'y a de plus aucun risque de contamination par les mycotoxines, herbicides ou pesticides »*. En tout état de cause, les quatre options doivent être évaluées objectivement sur la base de l'intérêt collectif par le Conseil Régional ou tout autre instance politique, mais il me paraît inconcevable, comme c'est actuellement le cas, de laisser Meristem Therapeutics choisir la culture en plein champ comme seule option « économiquement viable » sans fournir le début d'une argumentation ni une évaluation chiffrée et publiée.

Conclusion

Même si le maïs offre la meilleure option pour la production de lipase gastrique, il est tout à fait possible d'effectuer des cultures de cellules de maïs en milieu contrôlé. Pourtant, dans les déclarations publiques, Meristem Therapeutics laisse supposer qu'il n'y a pas d'alternatives valables au maïs GM et que la production de lipase par les cellules de maïs exige la régénération de la plante entière suivie de sa culture en plein champ. De plus, dans le dossier soumis à la Commission du Génie Biomoléculaire, Meristem Therapeutics pousse l'outrance au point d'affirmer que la culture en plein champ du maïs transformé pour produire la lipase « assure une sécurité biologique optimale ». Il est évident que la culture de ces cellules de maïs en bio-réacteurs offre une sécurité bien supérieure à la dissémination en plein champ de ce même maïs. Pourquoi alors risquer une contamination environnementale dans une région productrice de maïs semences ?

Un autre point mérite d'être souligné : le choix d'une plante alimentaire pour la production d'OGM thérapeutique est indéfendable. Ce choix ne peut qu'aggraver les problèmes de contamination de la chaîne alimentaire animale ou humaine. Ainsi, l'éditorial de la revue Nature Biotechnology, peu suspecte d'opposition aux OGM, insiste sur deux mesures minimales indispensables : la ségrégation géographique pour éviter les confusions et les mélanges inévitables au niveau industriel et l'utilisation de plantes non alimentaires pour le développement d'OGM thérapeutiques. L'éditorial critique l'attitude irresponsable des firmes biotechnologiques qui s'obstinent à cultiver ces maïs modifiés dans la ceinture du maïs, multipliant les risques de contamination de toute la base alimentaire aux Etats-Unis. *« Il semble qu'une industrie dans laquelle le PhD (doctorat) est la norme intellectuelle ne soit ni capable d'apprendre une simple leçon du passé, ni de se mettre à agir de façon appropriée, malgré ce qu'elle a appris préalablement. Cette position n'est pas anti-OGM (quelque chose que l'industrie devrait apprécier). Nous devrions être soucieux de la présence d'une substance potentiellement toxique dans les plantes alimentaires. Après tout, et-ce si différent d'un fabricant conventionnel de produits pharmaceutiques qui emballerait ses pilules dans des emballages de bonbons ou des sacs de farine ou conserverait ses composés et ses milieux de production sans surveillance hors du périmètre de sécurité ? »*

Dans un article intitulé « le mythe de la révolution biotechnologique », Nightingale & Martin (2004) montre par l'analyse de multiples indicateurs que les résultats n'ont pas suivi le rythme des investissements. Ils soulignent que « l'émergence de l'industrie biotechnologique reposait fortement sur la création d'espoirs démesurés et de nombreuses personnes de ce secteur ont été actifs dans la promotion de l'idée d'une révolution biotechnologique ». Ils concluent que « une perspective pessimiste pourrait mettre en lumière que la révolution biotechnologique a été étroitement associée à un modèle génétique réductionniste des maladies, modèle qui est contredit de façon croissante par les explications qui soulignent l'interaction entre les facteurs environnementaux, biologiques et comportementaux (style de vie) tout au long de la vie. Les épidémiologistes ont déjà noté que la distribution sociale d'un ensemble de désordres communs, tels que l'obésité, les ulcères gastriques et les atteintes cardiaques, a radicalement changé depuis le dernier siècle, suggérant que les déterminants majeurs de ces maladies sont sociaux plutôt que purement d'origine génétique. Ces facteurs environnementaux, comme la pauvreté et la consommation de tabac, exigent des programmes de santé publique massifs plutôt que de solutions high-tech non démontrées qui très probablement ne seront pas acquises dans le court terme ». Cet article est publié dans *Trends in Biotechnology* (tendances en biotechnologie) et devrait être lu par les irresponsables scientifiques et politiques qui promettent la solution à tous les problèmes sanitaires ou environnementaux par les OGM. Je parle de ceux qui promettent que demain la thérapie génique soignera efficacement des milliers de maladies, de ceux qui continuent à polluer massivement les sols sous prétexte que demain, les micro-organismes GM permettront de traiter cette pollution.

Bibliographie

Editorial. 2003. *Nature Biotechnology*, **21**:3.

L. Ceballos & G. Kastler. 2004. OGM, Sécurité, Santé :Ce que la science révèle et qu'on ne nous dit pas, Nature & Progrès Edition

Arnaud J. F., Viard F., Delescluse M. & Cuguen J. 2003. Preuve de flux génique via la dispersion des graines des plantes cultivées aux plantes apparentées sauvages de *Beta vulgaris* (Chenopodiaceae): conséquences pour la libération d'espèces cultivées GM avec les lignées de mauvaises herbes. *Proc. R. Soc. Lond. B*, **270** : 1565-1571.

Meier P. & Wackernagel W. 2003. Contrôle de la diffusion d'ADN recombinant de champs de betteraves sucrières transgéniques par PCR et transformation naturelle de *Pseudomonas stutzeri*. *Transgenic Research* **12** : 293-304.

Gebhard F. & Smalla K. 1998. Transformation d'*Acinetobacter* sp. Souche BD 413 par l'ADN transgénique de betteraves sucrières. *Applied and Environmental Microbiology*, **64**: 1550-1554.

Hacein-Bey-Abina S. et coll. 2003. Un évènement adverse sérieux après un succès en thérapie génique pour une immunodéficiencia sévère liée au chromosome X. *New England Journal of Medicine* **348** : 255-256.

Hacein-Bey-Abina S. et coll. 2003. Prolifération clonale des cellules T associée à LMO-2 chez deux patients après une thérapie génique pour SCID-X1. *Science* **302** : 415-419.

De Vries J. & Wackernagel W. 1998. Détection de gènes *nptII* (résistance à la kanamycine) dans les génomes de plantes transgéniques. *Mol. Gen. Genet.*, **257**: 606-613.

Mezrioui N. & Echab K. 1995. Résistance aux antibiotiques dans des souches de *Salmonella* isolées d'eaux usées domestiques avant et après traitement dans les bassins de décantation dans une région aride (Marrakech, Maroc). *World Journal of Microbiology & Biotechnology*, **11**: 287-290.

Mercer D. K., Scott K. P., Bruce-Johnson W. A., Glover L. A. & Flint H. J. 1999. Sort de l'ADN libre et transformation de la bactérie orale *Streptococcus gordonii* DL1 par l'ADN plasmidique dans la salive humaine. *Applied and Environmental Microbiology*, **65**: 6-10.

Mercer DK, Scott KP, Melville CM, Glover LA & Flint HJ (2001) Transformation d'une bactérie orale via l'intégration chromosomique d'ADN libre en présence de salive humaine. *FEMS Microbiology Letters* 200, 163-167.

Netherwood T. et al. 1999. Transfert de gènes dans le tractus gastro-intestinal. *Applied and Environmental Microbiology*, **65**: 5139-5141.

Netherwood T., Martin-Orue S. M., O'Donnell G. O., Gockling S., Graham J., Mathers J. C. & Gilbert H. J. 2004. Evaluation de la survie d'ADN de plantes transgéniques dans le tractus gastro-intestinal humain. *Nature Biotechnology*, **22**: 204-209.

Heritage J. 2004. Le sort des transgènes dans l'intestin humain. *Nature Biotechnology*, **22**: 170-172.

Filaci G, Gerloni M, Rizzi M, Castiglioni P, Chang H-D, Wheeler MC, Fiocca R et Zanetti M. 2004. Transgénèse spontanée de lymphocytes B humains. *Gene Therapy*, **11**, 42-51.

Nightingale P. & Martin P. 2004. The myth of the biotech revolution. *Trends in Biotechnology*, **22**: 564-569.

OGM thérapeutiques de plein champ : risques et alternatives - Clermont-Fd le 16 septembre 2005 -