

M Ceballos Lilian
Résidence Agropolis Bt E N°58
98, rue Jean François Breton
34090 Montpellier

Montpellier le 18 février 2005

M le Président du Conseil Régional Auvergne

Objet : maïs modifié pour la production de lipase gastrique

Commentaire général :

Le site Internet de Meristem® Therapeutics ne contient aucune description de la construction génétique insérée (1, 2). Plus inquiétant, la « Fiche d'informations destinée au public » éditée par la Commission du Génie Biomoléculaire (3) ne contient paradoxalement aucune information précise sur la construction génétique : par exemple, la fiche nous apprend que le maïs est tolérant à un herbicide, sans précision de l'herbicide ni du gène conférant cette tolérance. Malgré des recherches exhaustives sur Internet et le site de la Commission du Génie Biomoléculaire, je n'ai pu trouver de fiche d'information relative au nouvel essai (2005) pour lequel vous me demandez de donner un avis scientifique. Je me reporte donc à la fiche d'information destinée au public relative à l'essai de Mollans sur Ouvèze qui se trouve sur le site de la Commission du Génie Biomoléculaire (3).

Evaluation critique des informations destinées au public

La mucoviscidose est une maladie génétique qui affecte la qualité du mucus : l'épaississement du mucus gêne son écoulement, ce qui provoque une dégradation des poumons et des troubles digestifs permanents. Cette maladie touche 70000 personnes dans le monde, dont 30000 aux Etats-Unis et 30000 en Europe (1). Diverses autres pathologies du pancréas (fibrose kystique, pancréatites aiguës) se caractérisent aussi par une malabsorption des lipides. L'absence de lipase perturbe la digestion des lipides et les patients sont traités par administration d'extraits pancréatiques de porc. Par ailleurs, d'après Meristem Therapeutics (2), dans le monde, 70000 personnes souffriraient de fibrose kystique du pancréas et 250000 personnes souffriraient de pancréatite chronique. En 2003, cette firme estimait la valeur du marché à 262 millions € et prédisait la valeur de ce marché en 2010 entre 400 à 500 millions €(2).

Dans un communiqué de presse daté du 10 juillet 2003, Meristem® Therapeutics annonce que l'Agence Européenne pour l'Evaluation des Médicaments est favorable à la désignation de la lipase gastrique en tant que médicament orphelin dans le traitement de la mucoviscidose en Europe. Meristem® Therapeutics fait produire cette lipase dans les grains de maïs par Génie Végétal® dont elle affirme : « le Génie Végétal® permet la production de protéines actives, **économiquement plus compétitives**, tout en assurant une sécurité biologique optimale » (1). Cette firme de biotechnologie reconnaît cyniquement que le seul avantage du « Génie Végétal® » réside dans la production de protéines actives **économiquement plus compétitives**. Il s'agit alors de mettre en balance cet avantage économique au seul bénéfice

d'une firme de biotechnologie privée avec les risques sanitaires et environnementaux associés aux cultures d'OGM thérapeutiques en plein champ et encourus par tous.

La production dans les grains de maïs de lipase gastrique «pourrait être une alternative totale ou partielle aux extraits pancréatiques de porc actuellement utilisés et inefficaces chez environ 15% des patients atteints de mucoviscidose» (3). Il s'agit donc d'une affection pour laquelle un traitement existe. De plus, rien ne garantit que la lipase gastrique produite par le maïs sera efficace chez les 15% de patients insensibles aux extraits pancréatiques de porc.

«Les maïs utilisés sont également tolérants à un herbicide». Aucune précision n'est apportée sur l'identité de l'herbicide. Or, ce document est censé être une fiche d'information destinée au public.

Dans le paragraphe «But de la Dissémination», le demandeur Meristem® Therapeutics affirme : «Aujourd'hui, il n'existe pas d'autre technologie que les plantes pour produire ce principe actif aux quantités demandées, dans des conditions de bio-sécurité maximale et à un **coût acceptable par le malade et la sécurité sociale**. De plus, les quantités en principe actif demandées pour le développement clinique d'un tel médicament **ne permettent pas d'être obtenues en serre**». Cette affirmation est fautive : on maîtrise en effet aujourd'hui d'autres technologies permettant de produire les mêmes principes actifs avec des bactéries génétiquement modifiées multipliées en fermenteurs totalement clos (Pr Christian Velot, communication personnelle). Pourquoi Meristem Therapeutics préfère-t-il les risques générés par toute dissémination végétale en milieu ouvert et n'investit pas dans ces technologies garantissant une bio-sécurité maximale ? En fait, le seul souci de Meristem®Therapeutics est le coût de production du traitement. Seul le marché évalué à plusieurs centaines de millions € l'intéresse, puisque ce mode de production n'est qu'une alternative moins chère mais très risquée à d'autres possibilités plus sûres de production et qu'un traitement existe déjà. Donc, pour qu'un prix suffisamment bas permette d'éliminer toute concurrence, il faudrait faire des cultures OGM en plein champ avec tous les risques sanitaires et environnementaux associés (voir plus bas).

Dans le paragraphe «Evaluation des effets et des risques pour la santé publique et pour l'environnement», on peut lire : «l'évaluation des risques pour la santé publique, établie par des experts de la Commission du Génie Biomoléculaire, a montré, **sur la base de connaissances acquises, que les produits d'expression des gènes introduits ne sont pas réputés toxiques pour l'homme et l'animal**». D'abord, il n'est jamais inutile de flatter les experts qui évaluent sa propre demande. La formulation «sur la base de connaissances acquises» suggère fortement qu'aucune expérimentation spécifique n'a été entreprise et que la démonstration se fonde sur des connaissances acquises avec d'autres constructions génétiques extrapolées au maïs producteur de lipase, ou avec les mêmes constructions évaluées sur d'autres variétés de plantes. Or, chaque construction génétique doit être évaluée car les effets sanitaires et environnementaux dépendent étroitement de la construction génétique, ce qui exclut toute extrapolation en matière d'évaluation des risques. De plus, plusieurs études (voir 4) révèlent des variations de l'expression d'une même construction génétique suivant le contexte génétique dans lequel elle se trouve insérée : chaque construction génétique doit donc être évaluée dans chacune des variétés destinées à être cultivées. Visiblement, cela n'a pas été fait ici. Par ailleurs aucune référence n'est faite à la moindre étude d'impact sur l'environnement de la parcelle où doivent être réalisés les essais, étude pourtant obligatoire selon la directive européenne 2001/18/CE. Enfin, que vient faire la «réputation d'absence de toxicité pour l'homme et l'animal?» La science se fonde sur le

principe d'objectivité et sur une méthodologie expérimentale qui permet de tester une hypothèse : la science démontre une toxicité ou une absence de toxicité. La formulation employée suggère encore que l'absence de toxicité des produits d'expression des gènes introduits n'a pas été soumise à l'expérimentation mais déduite d'une réputation d'absence de toxicité de substances peut-être ressemblantes, mais en aucun cas semblables. En effet, de nombreuses études (5, 6, 7 et 8) montrent que la consommation de plantes transgéniques peut parfois se révéler nettement plus toxiques que la consommation des mêmes plantes non transgéniques accompagnées de la même substance que celle produite par le transgène, naturelle ou issue de la chimie de synthèse. Ces faits montrent que les études de toxicité doivent elles aussi être impérativement faites au cas par cas.

Plus bas, on peut lire : « Pour notre projet, la lipase gastrique est exprimée exclusivement dans les grains de maïs. A notre connaissance, elle ne confère pas aux plantes des capacités nouvelles de multiplication et d'adaptation à l'environnement. Les essais en champ réalisés depuis 1997 n'ont montré aucun comportement particulier du maïs ». Là encore, pour exclure l'éventualité que l'insertion du gène provoque une modification des capacités végétales, les auteurs se réfèrent à leur connaissance et à des essais en champ dont on ne sait pas si, de par leur conception, ils étaient à même de détecter de pareilles modifications et dont les résultats n'ont jamais été publiés malgré les obligations de suivi des cultures transgéniques prévues par la loi française.

Au paragraphe suivant, on lit : « Le pollen apporté par du maïs commun non transgénique fécondera le maïs transformé mâle stérile (non producteur de pollen transgénique fertile) qui sera castré par précaution supplémentaire ». Si cela peut protéger la contamination directe des plants maïs cultivés dans le voisinage par flux de pollen, cela n'arrêtera pas les flux de graines – transports par les animaux sauvages, les véhicules agricoles, contamination de semences dans la chaîne de séchage/conditionnement....- inévitables et responsables d'une part importante des contaminations observées à l'heure actuelle dans le monde (9).

Les plants issus de ces graines ne seront pas tous mâles stériles et pourront à leur tour contaminer des cultures voisines par flux de pollen. Dans les secteurs où les paysans font leurs propres semences en ressemant une partie de leur récolte au lieu d'acheter chaque année les hybrides des semenciers, quelques années peuvent suffire pour contaminer l'ensemble des champs. (cf. contamination des colzas au Canada et du maïs mexicains). Cette pratique de production de semences paysannes est aujourd'hui encore peu développée en France. Or, elle seule peut permettre de revenir à des cultures de maïs moins dépendantes des consommations particulièrement polluantes d'engrais et de pesticides : faut-il priver la France de cette alternative ?

Risques associés à la culture d'OGM thérapeutiques

Le principal risque des OGM thérapeutiques est la contamination de la chaîne alimentaire, d'autant que les plantes utilisées sont des plantes alimentaires communes : le maïs ou d'autres plantes alimentaires (riz, pomme de terre, luzerne). Le danger existe que les substances pharmaceutiques produites se retrouvent dans la chaîne alimentaire par mélange de graines ou flux génique par pollinisation (4). Même s'il n'existe pas d'espèces apparentées au maïs en Europe, la ségrégation des filières est impossible dans une région qui produit du Maïs alimentaire et des semences de maïs encore réputées non transgéniques. Des exemples de contamination sont illustrés par l'affaire ProdiGene : en 2002, des graines de maïs et sojas

non GM ont été contaminées par un maïs modifié par ProdiGene pour produire un vaccin expérimental pour les cochons. La présence de la protéine Cry9C du maïs Starlink trois ans après son retrait montre à quel point une contamination persiste longtemps après que des mesures énergiques aient été entreprises (10). Les semenciers producteurs d'OGM reconnaissent eux-mêmes dans de nombreuses déclarations qu'il est impossible d'éviter toute contamination et demandent pour cela un seuil élevé de tolérance de contamination pour les produits et les semences non transgéniques : comment pourraient-ils nous faire croire que ces risques de contamination disparaîtront par magie à partir des seuls champs de Meristem Therapeutics ?

L'éditorial de la revue Nature Biotechnology (11), peu suspecte d'opposition aux OGM, insiste sur deux mesures : la **ségrégation géographique** pour éviter les confusions et mélanges inévitables au niveau industriel et **l'utilisation de plantes non alimentaires** pour la production d'OGM thérapeutiques. Cet éditorial critique très vertement l'attitude des firmes de biotechnologie qui s'obstinent à cultiver des variétés alimentaires (maïs) dans la ceinture du maïs, multipliant ainsi le risque 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 manière appropriée, malgré ce qu'elle a appris préalablement ». Et cela continue : « Cette position n'est pas anti-GM (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, est-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 ? (11)»

Pour revenir au maïs produisant la lipase, Meristem® Therapeutics a-t-elle évalué la possibilité que la lipase gastrique dégrade les réserves lipidiques des graines et rendent ces graines stériles ? Si cette éventualité n'est pas exclue, on peut redouter que cette lipase ne constitue un terminator inavoué. Ainsi, un brevet a été obtenu par Limagrain pour une construction comprenant le gène de la lipase du chien et de l'amylase humaine sous le contrôle du promoteur pCRU (12). Ce système a été essayé en France chez le maïs, le colza et le tabac et a abouti au blocage de la germination par destruction des réserves énergétiques des graines (13, 14, 15). Le brevet souligne l'utilisation médicale et agroalimentaire de la lipase, mais ne traite pas de l'application « Terminator » (14) : la lipase gastrique du chien est un gène « Terminator » alternatif à celui déjà protégé par brevet de Monsanto et du gouvernement américain s'il est orienté vers l'endosperme de la graine. Limagrain a également produit une plante basée sur la lipase gastrique du chien recombinée en vue de traiter les insuffisances pancréatiques (16, 17). L'insuffisance pancréatique est associée à la pancréatite alcoolique et à la fibrose kystique (12). Meristem® Therapeutics connaît nécessairement cette application Terminator puisque Bertrand Mérot, président du directoire de Meristem® Therapeutics est co-auteur de la publication (16) dans laquelle il est associé à Bournat, détenteur du brevet (14). Quels sont les liens entre le groupe Limagrain et Meristem® Therapeutics ? Quel est le but réel de leurs recherches ?

Conclusion

La présentation des essais faite par Meristem® Therapeutics comme l'avis de la Commission du Génie Biomoléculaire n'apportent en réalité aucune information qui permettent d'évaluer la rigueur des expérimentations et la cohérence des protocoles employés. Aucune précision n'est apportée sur la construction génétique ni même sur l'herbicide auquel le maïs est tolérant. Derrière un discours pseudo-scientifique, ces lacunes soulignent à quel point il n'est pas question de science ici: les travaux scientifiques sont accessibles à n'importe quel membre de la communauté scientifique et sont évalués par des pairs. Rien de semblable ici. Le moins que l'on puisse dire est que la Commission du Génie Biomoléculaire n'est pas très critique envers les données floues présentées par Meristem® Therapeutics, et ceci est d'autant plus grave qu'aux critères scientifiques se superposent des critères particuliers à votre région, à savoir la production de semences paysannes ou autres activités qui pourraient souffrir de la présence d'essais OGM thérapeutiques en milieu ouvert.

En tant que pharmacien, je ne comprends pas que l'on puisse présenter les OGM thérapeutiques comme la seule méthode de production de molécules actives: depuis les années 1970, ces molécules sont produites par des bactéries en fermenteurs avec un risque infiniment moins grand de contamination de la chaîne alimentaire. Comment Meristem® Therapeutics peut-il présenter une méthode non maîtrisée (les OGM thérapeutiques) comme offrant une biosécurité maximale? Veulent-ils nous faire croire que le risque serait plus grand en milieu confiné? Dans ce cas, pourquoi construire des laboratoires sécurisés comme le font tous les états modernes? De plus, quelle que soit la détresse des patients atteints de mucoviscidose, faut-il rappeler aux philanthropes de Meristem® Therapeutics et de la Commission du Génie Biomoléculaire que chaque année, trois millions d'enfants meurent dans le monde du paludisme? Au nom de quoi considère-t-on qu'une maladie qui affecte 70000 personnes dans le monde est l'urgence thérapeutique numéro un?

Ces essais thérapeutiques d'OGM en milieu ouvert sont contestés unanimement par la communauté scientifique: outre la critique effectuée par Nature Biotechnology (11), la société d'écologie américaine (19) a mis en garde le gouvernement sur «l'insuffisance dramatique» de l'évaluation des risques OGM aux Etats-Unis. Dans un document sur le confinement biologique des OGM, le Conseil National de la Recherche américain surenchérit: «Aujourd'hui, il est impossible d'empêcher le flux génique entre espèces sexuellement compatibles qui habitent la même région, parce que le pollen et les graines se dispersent trop facilement et trop loin, pour rendre un confinement reproductif complet praticable». La résistance contre les OGM thérapeutiques est telle aux Etats-Unis que les firmes engagées dans ce domaine se replient sur l'Afrique pour cultiver ces OGM. Or, les OGM de première génération sont abondamment cultivés aux Etats-Unis, ce qui n'a jamais provoqué pareille résistance.

Dans une démocratie, le choix des politiques mises en œuvre en matière de santé et d'environnement devrait donner lieu à un débat où des opinions contradictoires pourraient se confronter afin de permettre à chaque citoyen d'être informé de ce que recouvre les décisions prises en son nom. Hélas, les organismes d'évaluation, en niant l'existence même d'un débat scientifique, empêchent les citoyens d'être informés des questions de santé ou de science. Pourtant, de nombreuses critiques sur le comportement de l'Agence du Médicament dans les affaires Viox ou Statine de Bayer s'élèvent et montrent l'indigence de l'évaluation par des experts dont beaucoup entretiennent des liens avec les firmes dont ils évaluent les études.

Face aux insuffisances des éléments d'information présentés et face aux risques incontrôlables et prouvés d'une culture d'OGM thérapeutiques en milieu ouvert, la raison scientifique incite à la prudence et rappelle aux philanthropes des biotechnologies qu'un principe majeur de la médecine remontant à Hippocrate s'énonce en latin « primum non nocere », ce qui signifie « d'abord ne pas nuire ».

Fait à Montpellier le 18 février 2005-02-16

Lilian Ceballos

Références

- (1)- <http://www.meristem-therapeutics.com/fr/10-072003.htm>
- (2)- <http://www.meristem-therapeutics.com/fr/lipase.htm>
- (3)- Dossier CGB n°B/FR/00.02.07-Autorisation n° 00/011
- (4)- Ceballos L. & Kastler G. 2004. OGM, sécurité, santé: ce que la science révèle et qu'on ne nous dit pas (Editions Nature & Progrès, nov 2004).
- (5)- Hilbeck A., Moar W. J., Pusztai-Carey M., Filippini A. & Bigler F. 1998. Toxicité des toxines Cry1Ab de *Bacillus thuringiensis* sur le prédateur *Chrysoperla carnea*. *Entomologia Experimentalis et Applicata* **91**, 305-316.
- (6)- Hilbeck A., Moar W. J., Pusztai-Carey M., Filippini A. & Bigler F. 1999. Effets médiés par la proie des toxines et protoxines Cry1Ab et des protoxines Cry2A sur le prédateur *Chrysoperla carnea* (Neuroptera: Chrysopidae). *Environmental Entomologia* **27** (5), 1255-1263.
- (7)- Ewen S et Pusztai A. 1999. Effet d'une diète contenant des pommes de terre génétiquement modifiées exprimant la lectine de *Galanthus nivalis* sur le petit intestin de rats. *The Lancet* **354**, 1353-4
- (8)- Birch A. N. E., Geoghegan I. E., Marejus M. E. N., Mc Nicol J. W., Hackett C., Gatehouse A. M. R. et Gatehouse J. A. 1999. Interactions tri-trophiques impliquant des pucerons, la coccinelle prédatrice et des pommes de terre transgéniques exprimant la lectine du coucou pour la résistance aux pucerons. *Molecular Breeding* **5**, 75-85.
- (9)- 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.
- (10)- Bucchini L. & Goodman L. R. 2002. Starlink corn: risk assessment. *Environ. Health Perspective*, **110**: 5-13.
- (11)- Editorial. 2004. *Nature Biotechnology*, **22** (2): 133.
- (12)- Gene Watch "Profil du Groupe Limagrain" pp1-5, <http://www.genewatch.org/GeneSrch/Companies/Limagrain.htm>
- (13)- France "Environmental releases of GMOs" 2003 <http://biotech.jrc.it/deliberate/FR.asp>
- (14)- Bournat, P. "Seeds and plants whereof the germination capacity is destroyed by total or partial lack of at least one energy reserve indispensable to germination". "Graines et plantes dont la capacité de germination est détruite par un manqué total ou partiel d'au moins une réserve d'énergie indispensable à la germination». 1999 world intellectual property organization patent WO9952344A1 pp1-28

(15)-Lenee P., Gruber V., Baudino S., Merot B., Benicourt C. and Cudrey C. "Recombinant preduodenal lipases and polypeptides derivatives produced by plants, processes for obtaining them and their uses" 2003 US patent 6,573,431 pp1-87

(16)- Gruber V, Berna P, Arnaud T, Bournat P, Clement C, Mison D, Olganier B, Philippe L, Theisen M, Baudino S, Bénicourt C, Cudrey C, Bloës C, Duchateau N, Dufour S, Gueguen C., Jacquet S, Ollivo C, Poncetta C, Zorn N, Ludevid D, Van Dorsselaer A, Verger R, Doherty A, Merot B and Danzin C. "Large-scale production of a therapeutic protein in transgenic tobacco plants : effect of subcellular targeting on quality of a recombinant dog gastric lipase" 2001 Molecular Breeding 7,329-40

(17)- Mokrzycki-Issartela N., Bouchonb B., Farrer S., Berlanda P., Laparr H., Madelmont J. and Theisena, M. "A transient tobacco expression system coupled to MALDI-TOF-MS allows validation of the impact of differential targeting on structure and activity of a recombinant therapeutic glycoprotein produced in plants" 2003 FEBS Letters 552,170-6

(18)- Roberts I. "Enzyme therapy for malabsorption in exokine pancreatic insufficiency" 1989 Pancreas 4,496-503.

(19)- Snow et coll. 2004. Organismes GM et l'environnement: état actuel et recommandations. Ecological Society of America. Article de position accepté par l'ESA (26 février 2004) et accepté pour publication dans Ecol. Applications, 16 juillet 2004

(20)- National Research Council (Conseil National de la Recherche), 2004. Confinement Biologique des OGM, National Academic Press, Washington DC, USA.