

Sécurité alimentaire des PGM

Louis-Marie Houdebine*

Les PGM n'ont aucune raison fondamentale d'être néfastes pour les consommateurs animaux et humains. Les différentes agences mondiales de sécurité ont considéré comme bénéfique l'évaluation des risques alimentaires des PGM. Les tests de toxicité appliqués couramment à des multiples substances et en particulier aux médicaments ont été adaptés pour les PGM. Il a été considéré que des tests d'une durée limitée étaient suffisants dans la majorité des cas dans la mesure où ils constituent des alertes sensibles et fiables incitant ou non à procéder à des tests de plus longue durée. Des examens divers décrits dans ce document accompagnent les tests de toxicité.

La toxicité d'une substance ou d'un aliment ne peut aisément être déterminée en soi puisque tous les produits sont nocifs, il suffit pour cela d'en absorber suffisamment. La toxicité s'évalue donc en pratique par comparaison avec des produits connus et aussi proches que possible de celui qui doit être évalué. Ceci suppose que l'on ait une référence qui est validée par l'usage. Cette attitude repose sur un principe, « le poids de l'évidence » ou « principe de familiarité ». On considère en effet comme incontestable en pratique l'innocuité de produits consommés sans problème à grande échelle depuis longtemps. Les grecs anciens ont par ailleurs considéré qu'il est possible d'identifier un risque mais non d'en démontrer l'absence. On peut en effet toujours considérer que si un risque n'a pas été observé, c'est peut-être parce qu'on n'a pas utilisé les outils appropriés pour le détecter.

L'évaluation de la toxicité repose sur des tests retenus en fonction du niveau de risque présumé. Dans tous les cas, un choix essentiel doit être fait au moment où l'on considère, à tort ou à raison, que les tests appliqués sont suffisants et qu'en ajouter d'autres n'apporterait pas d'avantage de sécurité. Il y a là un pari incontournable car on ne sait jamais tout en matière de risque. Ceci est plus particulièrement vrai avec les aliments.

Les organismes vivants se modifient génétiquement de manière spontanée à chaque cycle de reproduction, à raison de cent mutations par génération chez les plantes. On ne mange donc jamais deux fois les mêmes aliments. Les consommateurs évoluent eux aussi et en même temps leur perception des aliments. Les incertitudes intrinsèques de l'évaluation des risques alimentaires sont compensées, au moins en partie, par une surveillance pour tenter de mettre en évidence des effets nocifs à long terme.

La sélection génétique des organismes vivants a permis d'augmenter la quantité de nourriture disponible pour les humains. Elle a aussi conduit à diminuer la teneur en molécules diverses nuisibles pour les consommateurs : pesticides naturels, antinutritionnels, analogues d'hormones, etc. La sélection repose traditionnellement sur le choix des meilleurs géniteurs présumés. La mesure des performances agronomiques fait place, de plus en plus, à la sélection par marqueurs génétiques et à la sélection génomique qui sont plus précises. La mutagenèse chimique globale réalisée en aveugle a permis d'accélérer l'émergence d'allèles intéressants. Les croisements interspécifiques apportent de leur côté une diversité génétique élargie. Ces méthodes ont des limites bien connues : choix restreint et lenteur de l'apparition des caractéristiques génétiques intéressantes, co-sélection de gènes inconnus voisins dans le génome des gènes d'intérêt eux-mêmes inconnus et ayant des effets potentiels délétères chez les consommateurs. Ces méthodes de sélection ont conduit à l'obtention de plantes génétiquement modifiées souvent assez éloignées de leurs homologues sauvages. L'évaluation des risques alimentaires imposée

* Directeur de recherche honoraire de l'Inra. Membre Correspondant de l'Académie d'Agriculture de France

aux produits végétaux issus de ces méthodes est restreinte à des tests d'« alimentarité » sur des animaux de ferme. Ces techniques se sont avérées satisfaisantes, bien qu'imparfaites, puisque les accidents alimentaires dus aux produits végétaux provenant de plantes domestiquées sont rares.

Les techniques autorisant l'obtention de PGM offrent un choix de gènes présentant des propriétés intéressantes beaucoup plus large et les modifications génétiques sont effectives en une seule génération. La très grande diversité des modifications génétiques possibles est telle qu'il est apparu souhaitable d'imposer aux PGM des tests d'évaluation des risques alimentaires plus approfondis que ceux appliqués aux plantes obtenues par sélection classique. Les modifications génétiques obtenues par sélection classique ou par transfert de gènes sont considérées comme ne présentant, en soi, l'une et l'autre que des risques alimentaires faibles. Ces risques sont toutefois variables selon les espèces concernées et les gènes mis en œuvre.

Les tests imposés aux PGM actuellement commercialisés sont inspirés de ceux appliqués à de nombreuses molécules et en particulier aux médicaments. Ceux actuellement en vigueur ont évolué en se complexifiant depuis 15 ans. Les aliments posent des problèmes spécifiques qui imposent la mise en œuvre de tests adaptés. Il est tout d'abord essentiel de donner aux animaux de laboratoire des produits qui ne déséquilibrent pas leur alimentation générale. Les aliments sont des mélanges complexes. Il est donc illusoire de procéder à des tests cellulaires de toxicité. L'addition d'aliments dans des milieux de culture de cellules ne peut en effet qu'engendrer de multiples artefacts. Les tests classiques permettent de mesurer la toxicité des produits à des concentrations très variables. Avec les aliments on ne peut faire que des tests portant sur des quantités peu différentes de PGM. Il est par ailleurs parfaitement clair que les organismes vivants sont d'une complexité telle qu'il est nécessaire de considérer non seulement les effets des produits issus des transgènes mais ceux qui résultent d'interactions potentielles, inconnues et imprévisibles de la présence du transgène avec l'organisme entier. Les tests de toxicité appliqués aux PGM portent donc indépendamment, d'une part sur les transgènes et les produits qui en sont issus et d'autre part, sur les PGM entières et les aliments qui en proviennent. Les premiers reposent sur des hypothèses précises tandis que les seconds sont effectués globalement et sans *a priori*. Des comparaisons systématiques sont faites entre les PGM et les organismes dont ils sont issus (les variétés isogéniques chez les plantes). Les données obtenues à partir des PGM sont également comparées à celles de l'ensemble des variétés de la même espèce et qui sont disponibles pour tous.

Les tests appliqués aux PGM sont les suivants :

1. Comparaison des propriétés agronomiques de la PGM à celles de la variété isogénique et celles des variétés commerciales. Ces mesures doivent être effectuées sur des PGM cultivées dans des sites variés et au cours de plusieurs récoltes, selon des normes OCDE.

2. Comparaison de la composition chimique et biochimique de la PGM avec celle de la variété isogénique et celles de variétés commercialisées. Les paramètres mesurés - au moins 60 - sont définis pour chaque espèce par des normes OCDE. Ces paramètres sont essentiellement les suivants : protéines, carbohydrates et lipides totaux, acides aminés,

acides gras, minéraux, toxines, composés antinutritionnels, perturbateurs endocriniens connus.

3. Etude de la toxicité aiguë des protéines codées par les transgènes. Les protéines en question sont trop peu concentrées dans les PGM pour être préparées aisément à partir des plantes en quantité suffisante. Les protéines sont donc obtenues à partir de bactéries génétiquement modifiées pour être synthétisées massivement. Des tests sont effectués pour s'assurer que les protéines obtenues à partir des bactéries ont bien les mêmes propriétés biochimiques et biologiques que celles qui se trouvent dans les PGM. Les tests de toxicité aiguë consistent à administrer par gavage à des souris des quantités très élevées et variables de ces protéines pendant 28 jours. Les souris sont examinées pour identifier des effets potentiels des protéines codées par les transgènes.

4. Recherche d'activité allergène potentielle des protéines codées par les transgènes ainsi que d'extraits solubles de la PGM. Cette recherche consiste à comparer la structure des protéines avec celle d'allergènes connus. Des tests d'allergénicité peuvent de plus être effectués à partir du sang de patients souffrant d'allergies chroniques (De Weck, 2011).

5. Evaluation de la toxicité chronique à l'aide de rats alimentés pendant 90 jours avec des quantités élevées de la PGM et de variétés témoins selon les règles de l'OCDE (Anses, 2011), évaluation des propriétés nutritionnelles de la PGM à l'aide le plus souvent de poulets alimentés pendant 42 jours avec des quantités élevées de la PGM et de variétés témoins déjà commercialisées.

Les tests de 90 jours ont été validés par l'usage et il est admis que la toxicité des produits observée par des tests de moyen ou long terme est déjà détectée dans la très grande majorité des cas par les tests de 90 jours. Ceux-ci constituent donc une alerte fiable. Ils doivent, par conséquent, être éventuellement suivis au cas par cas par des tests de plus longue durée (de 6 mois) pour évaluer plus précisément les risques de toxicité. La Commission européenne a introduit le 25 février 2013 l'obligation de procéder à des tests de 90 jours pour tous les OGM alimentaires produits ou importés dans l'Union européenne. Certains toxicologues considèrent que les tests de 90 jours sont surdimensionnés pour les PGM actuelles. Ils préconisent de n'utiliser ces tests qu'au cas par cas. A défaut, la mise en œuvre systématique des tests de 90 jours pour les PGM constitue une entrave pour leur utilisation sans augmenter la sécurité déjà très élevée (Kuiper *et al.*, 2013). Pour certaines PGM des tests de repro-toxicité et de tératogénèse pourraient être exigés au cas par cas.

Les experts des différentes Agences mondiales et nationales n'ont d'un commun accord pas considéré comme nécessaire de procéder systématiquement à des études de cancérogénèse sur le long terme pour les PGM obtenues à partir de plantes cultivées sans problème depuis des siècles voire des millénaires. Cette décision s'appuie donc sur un principe largement mis en œuvre : le poids de l'évidence ou principe de familiarité. Les quelques expériences mettant en œuvre plusieurs espèces animales nourries avec diverses PGM pendant de longues durées, y compris pendant plusieurs générations, n'invitent pas à procéder systématiquement à des tests de longue durée (Snell *et al.*, 2011 ; Ricroch, 2013).

Une évaluation plus fine de l'équivalence en substance entre les PGM et les plantes dont elles sont issues repose sur des techniques dites « omiques ». Ces techniques

consistent à comparer la composition d'un maximum de composés déjà identifiés ou non (protéines, ARN, métabolites, acides gras...) d'organismes vivants. Les techniques « omiques » ont révélé que les différences de composition entre les variétés communément utilisées sont beaucoup plus nombreuses que celles observées entre une PGM et sa variété d'origine. Ces observations confirment que les modifications génétiques conduisant à l'obtention de PGM n'induisent généralement pas d'altération profonde des plantes (Ricroch, 2013). Les approches « omiques » ne peuvent actuellement pas remplacer les tests classiques de toxicité.

Une bonne partie des PGM de deuxième génération sera obtenue pour améliorer la qualité des aliments. Leur composition et leur métabolisme seront donc délibérément modifiés ce qui justifiera au cas par cas des tests plus approfondis et éventuellement sur le long terme. Une approche plus pertinente pourrait consister à appliquer les techniques « omiques » aux consommateurs de PGM, en l'occurrence des animaux modèles. Ces tests reflèteraient plus directement les effets des PGM sur le métabolisme des consommateurs.

Les choix des tests retenus par les différentes agences d'évaluation des risques alimentaires des PGM sont donc raisonnés et appliqués avec rigueur. Ils sont adaptés aux problèmes posés et ils sont modifiés à chaque fois que cela s'avère nécessaire.

Références

Anses, 2011. Saisine n° 2009-SA-0285

de Weck A. 2011. OGM et allergies: un danger inéluctable et imprévisible ? *Science et pseudo-sciences* n° 295. www.pseudo-sciences.org/spip.php?article1646

Kuiper H.A., Kok E.J. and Davies H.V. 2013. New EU legislation for risk assessment of GM food: no scientific justification for mandatory animal feeding trials. *Plant Biotechnology Journal* pp. 1–4 doi: 10.1111/pbi.12091.

Ricroch A. 2013. Assessment of GE food safety using ‘-omics’ techniques and long-term animal feeding studies. *New Biotechnology* 30 (4) 349-354. <http://dx.doi.org/10.1016/j.nbt.2012.12.001>

Snell C. Bernheim, A., Bergé J.B., Kuntz, M., Pascal, G., Paris, A. and Ricroch A. E. 2012. Assessment of the health impact of GM plant diets in long-term and multigenerational animal feeding trials : A literature review. *Food Chem. Toxicol.* 2012 50(3-4): 1134-1148. doi:10.1016/j.fct.2011.11.048.