

Les plantes génétiquement modifiées sont-elles utiles et sûres ?

J.H. Weil

Institut de Botanique, Université Louis Pasteur 28 rue Goethe, 67083 Strasbourg, France

jacques-henry.weil@ibmp-ulp.u-strasbg.fr

L'une des premières plantes génétiquement modifiées (PGM) commercialisées était une tomate où l'on avait inactivé (en utilisant la stratégie antisens) le gène codant la β -galacturonidase, un enzyme responsable de la dégradation des parois du fruit. Cette tomate ramollissait et pourrissait donc moins vite, ce qui permettait de la récolter plus tard, alors qu'elle avait bien mûri, et de la conserver intacte plus longtemps. Mais la plupart des PGM (ou plantes transgéniques) sont des plantes dans le génome desquelles on a introduit un (ou plusieurs) gène(s) extérieur(s) ou étranger(s), pour leur faire produire une (ou plusieurs) protéine(s) supplémentaire(s) qui confère(nt) une (ou des) propriété(s) nouvelle(s).

Cette introduction de gène(s) se fait, soit par transfert direct (en utilisant l'électroporation, ou le canon à particules), soit à l'aide d'un vecteur, le plasmide Ti (Tumor inducing) désarmé, dont les oncogènes (qui, dans la nature, sont transférés du DNA plasmidique au génome de la plante et causent des tumeurs chez cette plante) ont été remplacés par le(s) gène(s) d'intérêt (que l'on veut introduire dans la plante). Ce(s) gène(s) est (sont) inséré(s) dans le génome de la plante, répliqué(s) en même temps que les gènes de la plante et exprimé(s) dans les cellules végétales. Comme on peut, à partir d'une cellule végétale unique (un protoplaste), régénérer une plante entière, il est relativement facile d'obtenir, à partir d'une seule cellule transformée, une PGM possédant le(s) transgène(s) dans toutes ses cellules.

En 2004 les surfaces utilisées dans le monde pour cultiver des PGM ont augmenté de 13 millions d'hectares (+ 20%), de sorte que 81 millions d'hectares au total étaient occupés par des PGM, soit 5% de la totalité des terres cultivables. Il s'agit surtout de soja, de coton, de colza, et de maïs. Les gènes introduits confèrent une résistance aux herbicides (75%), aux insectes (17%), ou aux deux à la fois (8%), mais on développe maintenant des PGM ayant d'autres propriétés intéressantes.

1) Objectifs

1) Obtention de plantes résistantes aux herbicides.

C'est actuellement l'objectif le plus fréquemment recherché (75% des cas). Un herbicide est une substance toxique pour les plantes, mais pas pour les animaux ou l'homme qui n'ont pas l'enzyme-cible ou

la voie métabolique-cible (par exemple la photosynthèse, ou la biosynthèse d'un aminoacide essentiel). Pour détruire les mauvaises herbes (qui diminuent les rendements), mais pas la plante cultivée, avec un herbicide non-sélectif (comme le glyphosate), deux stratégies peuvent être utilisées : on peut protéger la plante cultivée en y introduisant, soit le gène codant pour une enzyme de détoxification (qui dégrade, ou inactive, l'herbicide), soit le gène codant pour une forme résistante de l'enzyme-cible de sorte que la réaction-cible pourra avoir lieu dans la plante cultivée ainsi transformée (plante transgénique).

2) Obtention de plantes résistantes aux agents pathogènes.

Les plantes peuvent être attaquées par beaucoup d'ennemis, tels que virus, bactéries, champignons, nématodes, insectes. Selon la plante, la région du monde, le climat, il peut en résulter des pertes très importantes de rendement des récoltes. Les agriculteurs essaient en général de protéger leurs plantes en utilisant des pesticides (fongicides, insecticides, etc ...), qui sont des produits chimiques souvent toxiques aussi pour l'homme et l'environnement, et qui peuvent persister pendant de longues périodes dans les sols et les cours d'eau.

Des plantes résistantes aux insectes (maïs, soja, coton, etc ...) ont été obtenues en introduisant dans le génome de la plante le gène d'une bactérie (*Bacillus thuringiensis*, ou Bt) codant pour une protéine (protéine Bt) toxique pour les insectes qui attaquent le maïs, le coton, le riz, etc ... et peuvent causer des pertes de rendement importantes, mais non toxiques pour l'homme ou les animaux. Ainsi la plante elle-même produit la protéine insecticide et il n'est plus nécessaire de faire croître les bactéries, d'extraire la protéine, de la purifier et de la répandre dans les champs. Il est intéressant de signaler que cette bactérie a été utilisée en suspension comme insecticide depuis plus de 40 ans, y compris par des agriculteurs "bio". En outre on a constaté que les PGM résistantes aux insectes, comme elles ne sont plus attaquées par les larves d'insectes, n'ont pas les blessures facilitant l'infection par les champignons, et sont ainsi moins contaminées par des mycotoxines (telles que l'aflatoxine, par exemple) qui peuvent

causer chez l'homme (le consommateur) des maladies du foie très graves, y compris des cancers.

Les plantes transgéniques Bt sont résistantes ou tolérantes à certains insectes (cela varie selon la souche bactérienne dont on a utilisé le gène), non pas à tous les insectes, mais des quantités plus réduites d'insecticide chimique peuvent alors être utilisées, ce qui diminue les coûts, la pollution, et les risques pour l'agriculteur, tout en diminuant les pertes de rendement.

Les plantes peuvent être protégées d'une infection virale par transformation avec un gène codant pour une protéine du virus, telle que la protéine de la coque. Une application intéressante de cette stratégie est le développement à Hawaï de papayers résistants au Papaya Ringspot Virus obenus par l'introduction du gène de la protéine de coque de ce virus.

3) Obtention de plantes résistantes aux stress abiotiques.

Alors que les productions agricoles devraient être augmentées afin de pouvoir nourrir une population mondiale en pleine expansion, les surfaces cultivables sont en diminution du fait de l'érosion, de l'urbanisation, de la désertification, de la pollution des sols, etc ... de sorte que c'est un objectif important que d'obtenir des plantes capables de pousser dans des conditions climatiques habituellement défavorables, ou sur des sols actuellement non propices à l'agriculture. C'est pourquoi beaucoup d'efforts sont faits pour identifier dans diverses plantes non cultivées, des gènes conférant une résistance au froid, à la chaleur, à la sécheresse, au gel, aux métaux lourds, etc ... et pour transférer ces gènes à des plantes d'intérêt agronomique.

4) Obtention de plantes moins exigeantes en eau, ou en engrais azotés, etc ...

On prévoit qu'il va falloir économiser l'eau à l'avenir, et il faudrait aussi diminuer les apports en engrais azotés qui souvent polluent l'environnement.

5) Obtention de plantes ayant de meilleures qualités nutritives.

Parmi ces plantes on peut citer :

- les plantes ayant une teneur plus élevée en certains aminoacides essentiels (tels la lysine, la méthionine, etc ...) dans les protéines de réserve de la graine, ce qui est important pour les populations mangeant peu, ou pas de viande.
- les plantes ayant une proportion plus importante d'acides gras insaturés (tels que les oméga-3, ou les oméga-6) dans leur huile, ce qui est important pour la prévention des maladies cardio-vasculaires. Ce résultat est obtenu par l'introduction de gènes codant

pour des désaturases sous le contrôle de promoteurs graine-spécifiques, pour favoriser leur expression préférentiellement dans les graines.

- le "riz doré", dans lequel ont été introduits 2 gènes codant pour les enzymes nécessaires à la synthèse du β -Carotène (précurseur de la vitamine A chez l'homme), afin de lutter contre la carence en vitamine A qui peut avoir des conséquences très graves (notamment la cécité, et même la mort) chez des centaines de millions de personnes mangeant presque exclusivement du riz, notamment dans le tiers-monde. On estime qu'il y a environ 400 millions d'individus (dont 100 millions d'enfants) souffrant de carence en vitamine A dans le monde, et qu'en raison de cette carence 250.000 enfants perdent la vue chaque année en Asie du Sud-Est. En outre des gènes permettant d'améliorer l'apport en fer ont été également introduits dans le riz doré, de sorte que ce riz permet aussi de prévenir l'anémie.

6) Obtention par "molecular farming" (ou "pharming") de protéines d'intérêt thérapeutique.

On peut faire fabriquer par des plantes des protéines ayant une activité thérapeutique, en grandes quantités, et dépourvues de contamination par des virus ou des prions, notamment des antigènes (pour la préparation de vaccins, y compris des vaccins oraux), des anticorps, des enzymes (par exemple la lipase gastrique pour lutter contre la mucoviscidose), de l'interleukine IL-12 (qui exerce une activité antitumorale en stoppant la formation de vaisseaux apportant les substances nutritives aux tumeurs), etc ...

7) Obtention de plantes synthétisant des substances utiles à diverses industries.

On peut faire produire aux plantes des métabolites secondaires (alcaloïdes, glucosides), des amidons modifiés (ayant des proportions variables d'amylose et d'amylopectine), des matières plastiques biodégradables, des bio-carburants (éthanol par exemple), etc ...

8) Autres PGM

On peut favoriser la dégradation d'un RNA messager ou bloquer sa traduction par formation d'un double-brin plus ou moins long, grâce au mécanisme d'interférence ou à la stratégie antisens qui avait permis d'empêcher la biosynthèse de la β -galacturonidase dans la première tomate transgénique commercialisée (voir plus haut). On peut également agir ainsi au niveau de la biosynthèse de la lignine, soit chez les arbres (par exemple le peuplier) pour éviter des opérations d'élimination coûteuses et polluantes lors de la fabrication industrielle de la pâte

à papier, soit chez les plantes fourragères pour augmenter leur digestibilité par le bétail.

On peut aussi obtenir des plantes capables d'éliminer (en les métabolisant) des produits toxiques (métaux lourds, par exemple) contaminant certains sols (phytoremédiation).

II) Les PGM présentent-elles des risques ?

Les applications du génie génétique à la médecine ont permis de produire des protéines importantes sur le plan thérapeutique (par exemple l'insuline, l'hormone de croissance, les facteurs antihémophiliques) en grandes quantités et sans contamination par des virus ou des prions, et elles ont en général été bien acceptées. Ceci n'est pas toujours le cas, du moins dans certains pays, pour les applications du génie génétique à l'agronomie.

Il faut d'abord se souvenir que les plantes (et les autres organismes) ont naturellement été génétiquement modifiées au cours de l'évolution. L'introduction d'un gène nouveau (ou de plusieurs) dans le génome d'une plante en utilisant les méthodes du génie génétique n'est pas fondamentalement différent de ce que la nature n'a cessé de faire au cours de l'évolution ou de ce que l'homme a fait par croisement et sélection (c'est-à-dire en utilisant les méthodes conventionnelles d'amélioration des plantes). Il n'est donc pas possible de dire a priori que les méthodes utilisées par le génie génétique ou les PGM qui en résultent sont bonnes ou mauvaises. Il faut juger au cas par cas, en fonction des avantages pour l'agriculteur, ou le consommateur, ou la population en général, et en fonction des risques éventuels pour la santé humaine, ou pour notre environnement, par exemple.

1) Pour la santé humaine.

Il faut préciser qu'aucun effet négatif des PGM sur la santé humaine n'a été démontré, bien que les premiers organismes génétiquement modifiés aient été créés il y a une trentaine d'années et que des millions de personnes aient mangé des PGM ou des produits dérivés de PGM. Manger du DNA étranger ou des protéines étrangères ne peut pas être considéré comme un risque pour la santé, car tout ce que nous avons mangé pendant toute notre évolution contient du DNA et des protéines. Par contre certains produits chimiques, tels que les pesticides ou leurs résidus, que nous ingérons lorsque nous mangeons des plantes traitées par des pesticides ou des produits dérivés de ces plantes, peuvent être très toxiques, ou même être des carcinogènes. Manipuler, ou inhaler, ces substances peut être vraiment dangereux, en particulier pour ceux qui s'en servent souvent, notamment les agriculteurs. Le fait d'utiliser des

PGM produisant une protéine insecticide biodégradable (comme la protéine Bt, par exemple) permet de réduire de façon significative les quantités de pesticides chimiques utilisés en agriculture et par conséquent de réduire les risques pour la santé humaine.

Parmi les risques évoqués, il y a la possibilité d'apparition de souches bactériennes pathogènes pour l'homme résistantes aux antibiotiques. L'apparition de souches résistantes est un réel problème, mais il résulte principalement d'un mauvais usage des antibiotiques en médecine humaine et vétérinaire, et le transfert d'un gène de résistance aux antibiotiques d'une PGM à une bactérie du sol, puis à une bactérie pathogène pour l'homme, n'est pas un mécanisme simple. Néanmoins cette possibilité a été évoquée parce qu'un gène de résistance aux antibiotiques était généralement associé (sur le même fragment de DNA) au(x) gène(s) que l'on voulait transférer dans le génome de la plante afin de servir de marqueur pour la sélection des cellules végétales transformées (mises à croître sur un milieu contenant cet antibiotique), parce que l'efficacité des techniques de transformation est généralement faible. Mais d'une part il y a maintenant des méthodes permettant d'éliminer le gène marqueur, et d'autre part d'autres méthodes de sélection ont été développées, par exemple la croissance sur mannose, un sucre inhabituel, que seules les cellules végétales transformées peuvent utiliser parce qu'elles ont reçu comme gène marqueur un gène codant pour un enzyme catalysant le métabolisme du mannose.

Certains craignent que les PGM, ou des produits alimentaires qui en dérivent, puissent causer des allergies. Mais il faut savoir que des plantes non transgéniques, c'est-à-dire soit des plantes sauvages, soit des plantes cultivées qui ont été modifiées par les méthodes classiques (croisement et sélection), peuvent également contenir des protéines auxquelles un certain pourcentage d'individus sont allergiques (allergie au kiwi, au gluten, etc ...). En réalité il est difficile de prédire si une protéine sera allergénique sur la base de sa séquence en acides aminés ou de sa conformation, même en la comparant à des allergènes connus. Le gène d'une protéine riche en acides aminés soufrés de la noix du Brésil a été introduit dans le colza, mais le projet a été abandonné quand on a constaté que la protéine synthétisée dans le colza causait des allergies (ce qui n'était pas surprenant, car c'était déjà le cas de cette protéine dans la noix du Brésil). Par ailleurs, alors que la technologie CMS ("cytoplasmic male sterile") est utilisée depuis les années 1930 pour l'amélioration des plantes (non-PGM), on a constaté récemment que le colza, le radis, le riz et la fève CMS peuvent contenir des séquences de DNA codant, pour des protéines allergéniques. Une constatation plus surprenante a été faite lorsque le gène de l'inhibiteur de l' α -amylase de haricot a été introduit dans le pois pour priver les larves d'un

insecte parasite du pois (une bruche) de la capacité à digérer l'amidon et ainsi provoquer leur mort : cette protéine, qui n'est pas allergénique lorsqu'elle est produite par le haricot, l'est (pour la souris) lorsqu'elle est synthétisée dans le pois en raison d'une glycosylation différente de la protéine dans le pois entraînant une conformation différente. En toute logique, le potentiel allergénique devrait être étudié pour chaque plante, qu'elle ait été obtenue par les méthodes classiques d'amélioration des plantes ou par les technologies de transfert de gène(s).

2) Pour l'environnement.

Parmi les risques évoqués concernant l'environnement, on mentionne souvent le flux de gène(s) : le pollen d'une PGM pourrait polliniser les fleurs d'une plante non-PGM de la même famille poussant à proximité. Par exemple le gène de résistance à un herbicide pourrait être transmis par le pollen d'une PGM cultivée à des mauvaises herbes de la même famille qui pourraient ainsi devenir résistantes à cet herbicide. Il faudrait alors mettre au point de nouveaux herbicides, comme dans le cas de la lutte contre les bactéries pathogènes résistantes aux antibiotiques qui nécessite le développement et l'utilisation de nouveaux antibiotiques. Le risque de flux de gène doit être évalué au cas par cas. Dans certains cas, il n'y a pas d'autres plantes de la même famille à proximité, dans d'autres cas, par exemple la vigne transformée pour être résistante au virus du court-noué, c'est le porte-greffe qui est transgénique, mais il ne fleurit pas et ne produit donc pas de pollen. D'une manière générale la dissémination du pollen dépend d'un certain nombre de facteurs, tels que la taille et le poids du grain de pollen, la force et la direction des vents, etc ... et tous ces paramètres doivent être soigneusement étudiés, d'où l'importance des essais aux champs qui, malheureusement sont parfois détruits par ceux qui demandent qu'on fasse plus de recherches avant de cultiver des PGM aux champs.

On peut empêcher (ou contrôler) le flux de gène(s) par confinement (mais il peut y avoir des grains de pollen qui s'échappent), ou par l'utilisation de lignées mâle-stériles, ou en mettant le transgène sous le contrôle d'un promoteur induit par un agent chimique, ou en utilisant un gène interrompu par un intron nécessitant un trans-épissage pour son expression, ou en introduisant le transgène dans le génome chloroplastique plutôt que dans le génome nucléaire (parce que les grains de pollen n'ont pas de chloroplastes). Des techniques dites de "mitigation" ont récemment été proposées, qui consistent à associer au transgène (gène Bt, ou gène de résistance à un herbicide, par exemple) des gènes qui sont bons pour la plante cultivée, mais désavantageux pour la mauvaise herbe (gènes causant le nanisme, par

exemple), pour que la mauvaise herbe ne soit pas compétitive.

On évoque parfois un autre risque potentiel pour l'environnement, à savoir l'apparition de souches d'insecte résistantes à l'insecticide produit par la PGM. C'est pourquoi on préconise de prévoir, à proximité des champs de PGM, des refuges contenant des plantes non-modifiées permettant aux insectes de se nourrir sans être soumis à une pression de sélection qui pourrait conduire à l'apparition d'une résistance à l'insecticide.

III) Conclusions

Il est certain que les technologies de transfert de gènes peuvent avoir des applications importantes, non seulement en médecine, mais aussi en agriculture, par exemple pour obtenir des plantes résistantes à un herbicide, ou pour réduire les pertes dues aux agents pathogènes tout en diminuant le recours à des pesticides chimiques polluant l'environnement, ou pour obtenir des plantes capables de pousser dans des conditions climatiques habituellement défavorables ou sur des sols actuellement peu propices à l'agriculture, ou pour obtenir des plantes possédant de meilleures qualités nutritionnelles (comme le riz doré, par exemple).

D'autres PGM peuvent être obtenues pour produire à bas prix de grandes quantités soit de substances intéressantes sur le plan thérapeutique dépourvues de contaminations par des virus ou des prions, soit de substances utiles à diverses industries.

S'agissant des risques potentiels, il faut se souvenir que toutes les méthodes utilisées pour l'amélioration des plantes, y compris la pollinisation croisée, la production d'hybrides, les mutations (provoquées par les rayons X ou les agents chimiques), la fusion de protoplastes, la culture de tissus (qui entraîne des variations somaclonales, à savoir l'instabilité chromosomique des plantes embryogéniques régénérées à partir des cultures de tissus), ainsi que les techniques du génie génétique, peuvent avoir des conséquences inattendues dans les plantes. Toutes ces méthodes peuvent provoquer l'apparition d'une nouvelle substance toxique, ou d'une nouvelle protéine qui peut s'avérer être un allergène pour une certaine proportion de la population humaine. Les méthodes conventionnelles d'amélioration des plantes ont engendré des plantes toxiques, par exemple une pomme de terre contenant des quantités importantes de solanine (une toxine), ou un céleri contenant des quantités importantes de psoralène (un carcinogène), de sorte que la culture de ces plantes a dû être abandonnée. Les PGM et les aliments qui en dérivent sont actuellement testés de façon rigoureuse, mais ceci devrait être le cas aussi pour les plantes et les aliments dérivés conventionnels qui peuvent contenir

non seulement des allergènes, mais aussi des protéines ou d'autres substances toxiques.

En ce qui concerne notre environnement, il est clair que les populations de tous les organismes sont constituées de mutants et que l'échange de matériel génétique entre différents organismes est un évènement naturel qui a eu lieu tout au long de l'évolution. Le flux de gènes pourrait avoir des conséquences indésirables, par exemple s'il conduit à l'apparition d'une mauvaise herbe herbicide-résistante, mais différentes méthodes peuvent être mises en œuvre pour limiter le flux de gènes, ou pour engendrer une mauvaise herbe qui soit moins (et non pas plus) compétitive.

Les recherches sont donc nécessaires et doivent être poursuivies, mais une évaluation scientifique des bénéfices et des risques doit être faite, et les PGM, ainsi que les plantes obtenues par les méthodes conventionnelles d'amélioration des plantes, doivent être testées de manière rigoureuse. Les résultats de ces recherches doivent être rendus publics, pour permettre des discussions rationnelles et conduire à l'adoption des meilleures solutions aux problèmes mondiaux posés par l'agriculture dans le cadre d'un développement durable.