



Jean François NARBONNE

Professeur émérite de Toxicologie, Université Bordeaux, Expert ANSES

Commentaires sur l'article « les OGM sont des poisons » et la publication Séralini et al. Parue dans Food Chem Tox.

Cet article à sensation interroge de plusieurs manières le toxicologue et le consommateur. Je m'interroge depuis longtemps sur les risques des OGMs et en particulier des PGMs produisant des pesticides ou résistant aux pesticides. J'ai dans les années quatrevingt dix bloqué des dossiers OGM comme expert du CSHPF (ancêtre de l'AFSSA) et j'ai participé à de nombreuses réunions citoyennes (y compris aux côtés de G.E. Seralini) sur le sujet. J'ai même fait partie des réunions d'experts Européennes ayant fortement renforcé les protocoles d'autorisation de ces organismes (une AMM Européenne coutant 10 fois plus qu'une AMM aux USA). Je suis donc un « OGM sceptique » à l'affut d'informations scientifiques pouvant documenter les risques possibles pour l'homme et l'environnement.

L'émotion suscitée dans le public est née d'un article du Nouvel Observateur relatant un article scientifique portant sur une étude in vivo publiée dans une très bonne revue de toxicologie alimentaire. On peut d'ailleurs s'étonner que l'article parle d'une publication qui n'était pas disponible le jour de sa sortie et qui donc ne pouvait être soumise à des critiques. Le coup médiatique est bien préparé puisqu'on s'assure l'exclusivité médiatique, permettant de faire la promotion de livres et de films développant des thèmes basés sur des résultats n'ayant pu être soumis à une nécessaire critique scientifique.

On est donc confronté à deux sortes de document, un étant un article scientifique et un article ou des documents développant une pensée militante que l'on se doit d'analyser séparément.

Commentaires sur la publication :

Le sujet de l'étude est d'importance car il vise à apporter des réponses à de nombreuses questions sur les risques sanitaires liés à certains OGMs et aux limites des protocoles d'évaluation des OGMs imposés en Europe à la différence des USA. Une question en particulier portait sur la toxicité des résidus de pesticides stockés dans les plantes rendues résistantes au Roundup. L'étude a été apparemment bien menée suivant les bonnes pratiques et par une équipe sérieuse. Dans cet article deux choses sont abordées: La toxicité du Roundup (herbicide) et la toxicité d'un maïs OGM particulier résistant au Roundup maïs.

Rappels sur le Roundup et la Maïs Roundup Ready (RR) :

La matière active du Roundup est le glyphosate qui est un analogue d'un acide aminé naturel, la glycine, doté d'un groupement phosphonate.

Le mécanisme d'action de cet herbicide est une inhibition d'une enzyme (EPSPS) impliquée dans la pour la synthèse des composés aromatiques acides aminés, molécules hormonales impliquées dans le développement de la plante telles (folates, l'ubiquinone et naphthoquinones). Le glyphosate se fixe à un site de l'enzyme et l'inactive, bloquant en conséquence la biosynthèse des protéines et provoquant la mort de la plante

Pour rendre le maïs résistant au Roundup, on inscrit un gène codant pour une forme particulière de l'enzyme EPSPS moins sensible au glyphosate, ce qui lui permet de rester active en présence de l'herbicide. Le maïs NK 603 porte deux copies du gène *cp4 epsps*, provenant d'une bactérie du sol de la souche C4 d'*Agrobacterium SP.*

Le glyphosate a été testé en toxicologie dans de nombreuses études. Il est généralement peu toxique (DL50>2g/kg/j) il n'est pas génotoxique et a été négatif dans les tests 2 ans de cancérogenèse. Chez l'homme il est suspecté d'induire des hémopathies et d'avoir des effets sur la reproduction. En agriculture la matière active n'est pas utilisée seule. On utilise des préparations contenant à la fois la matière active et des formulants ou adjuvants augmentant l'efficacité de la matière active en permettant à celle-ci de mieux pénétrer ou d'augmenter sa persistance. Augmentant l'efficacité de la matière active on peut réduire ainsi son dosage. Dans le passé ces adjuvants ont souvent posé des problèmes de toxicité du fait de leur agressivité, en particulier pour les travailleurs exposés (voir l'affaire Paul François et le Lasso). Ainsi comme un médicament peut se retrouver dans de nombreuses préparations pharmaceutiques une matière active peut se retrouver dans de nombreuses préparations (par exemple plus d'une centaine en fonction de l'application finale y compris en jardinerie). On comprend alors que toutes les préparations et tous les mélanges ne peuvent être testés aussi complètement que la matière active. Cependant, les adjuvants eux sont testés individuellement et une étude de risques des mélanges finaux est faite, la vérification des résultats du modèle est faite par des tests toxicologiques à court terme. D'ailleurs de même que plusieurs centaines de matières actives aient été retirées des autorisations, les adjuvants CMR 1 ou 2 ont été interdits. Pour ce qui concerne le Roundup études in vitro on a montré une toxicité essentiellement liée aux adjuvants.

Commentaires sur les conditions expérimentales :

Les rats sont des Sprague-Dawley souche habituellement utilisée en toxicologie, les Wistars étant plutôt utilisée en nutrition. 200 animaux sont randomisés et distribués en 4 groupes principaux : Témoins, Maïs OGM, Maïs OGM + Roundup, Roundup dans l'eau. Dans chaque groupe il y a 3 sous groupe pour évaluer un éventuel effet dose. Les taux d'incorporation de maïs dans l'alimentation est de 11, 22 et 33% pour les 2 groupes avec maïs OGM, les doses introduites dans l'eau pour le groupe R sont de 50 ng, 400 mg et 2,25 g/l. Le temps total de l'étude est de 24 mois ce qui est conforme au maximum du protocole OCDE. L'étude est déclarée faite selon les normes GLP.

Un des points critiques très importants est l'absence de mesures sérieuses des niveaux de contamination du Maïs. Pour celui traité par le Roundup il n'y a pas d'indication disponible sur la teneur des grains en résidus glyphosate. Il est juste fait référence à une limite US de 400 mg/kg. Pour le maïs non traité au Roundup il n'y a pas d'indications sur les traitements herbicides appliqués à la place du Roundup et donc sur les résidus de ces traitements présents dans les grains. Il est simplement indiqué que les résidus présents sont « en dessous de limites standard ». Enfin on aimerait surtout disposer d'informations sur les taux de mycotoxines qui contaminent en général les lots de maïs en particulier sur les taux d'AFB, d'OTA, de DON, de fumonisines et de zéaralénone, qui ont des effets hépatotoxiques, néphrotoxiques, cancérigènes, et oestrogénomimétique, effets qui sont retrouvés dans l'étude. Ces mycotoxines sont très fréquentes dans le maïs et parfois à des doses très élevées (en particulier en fonction des conditions d'humidité au champ (fréquente au Canada) et des conditions de conservation et de transport (temps de transport et humidité, conditions rencontrées en transport par bateau). On pourrait rajouter qu'il n'y a pas non plus de dosages de contaminants industriels et environnementaux (métaux lourds, HAP, POPs ...). Il y a ici une grosse faille dans la conception de l'étude. Enfin les cages sont en polycarbonate connu pour relarguer du BPA et proscrites dans les études toxicologiques portant sur les perturbateurs endocriniens.

Commentaires sur les résultats :

La première observation est un fort taux de tumeurs chez les témoins et dans plusieurs cas le taux de tumeurs chez les traités n'est pas plus important que chez les témoins. Tous les lots présentent donc des taux de tumeurs très importants de 30 à 80% des animaux. Ces

taux de tumeurs correspondent à ce qui est obtenu avec de puissants cancérigènes chimiques industriels.

On voit par exemple que le lot seulement exposé au Roundup présente le plus d'incidence de tumeurs mammaires. L'effet « pesticide » serait donc logiquement supérieur à l'effet OGM. De plus pour cet effet pesticide on n'observe pas d'effet dose. Le taux de tumeur est même supérieur chez les rats recevant l'eau à 50 ng/l que chez les rats recevant l'eau à 400mg/l ou même 2,25 g/l. Ce résultat est très surprenant. La plus faible exposition correspondrait à une dose de l'ordre de 25 µg/kg/j (ce qui correspond au pouvoir cancérigène de l'AFB1). Pourtant le glyphosate est négatif en tests de génotoxicité et en tests de cancérogenèse. Dans les études sur 2 ans chez le rat seuls des effets hépatiques et salivaires ont été observés pour des doses supérieures à 30 mg/kg. Le puissant effet cancérigène serait donc du aux adjuvants qui séparément ne sont ni mutagènes ni cancérigènes. On est là devant un manque de plausibilité.

Dans le cas des rats exposés au maïs OGM on constate aussi qu'il n'y a pas d'effet dose. Ainsi les taux d'incorporation de maïs de 11% ont plus d'effet que les expositions à 33% d'incorporation. De plus les rats des lots OGM + R n'ont pas beaucoup plus d'effets que les rats OGM. De plus comme indiqué plus haut, on ne connaît pas les niveaux de résidus présents dans le maïs traité au Roundup. Si un composé toxique inconnu était produit dans le maïs OGM du fait de la transgénèse, on peut penser que sa concentration dans l'alimentation avec un taux d'incorporation de 11% devrait être très faible (1 composé inférieur à 1 mg/kg de maïs ferait une dose inférieure à 25 µg/kg/j chez le rat, à cette dose il aurait un effet cancérigène puissant !).

Une des raisons donnée par l'auteur pour expliquer un tel effet cancérigène chez les animaux ingérant du maïs OGM est une diminution de teneur dans le maïs de substances protectrices comme l'acide caféique de plus de 50%. Or d'une part une telle diminution aurait dû être signalée dans le dossier d'analyse de composition, base de la notion d'équivalent en substance, d'autre part la modification génétique porte sur le maintien de l'activité EPSPS permettant de maintenir la voie de synthèse des substances aromatiques dont les composés phénoliques. Une telle explication semble insuffisante pour un effet aussi massif.

On peut aussi se demander pourquoi de tels effets tels la perte de poids ou l'apparition de tumeurs invasives n'ont pas été observés chez millions d'animaux d'élevage consommant ce maïs (et plus généralement des OGM). Bien sûr la plupart des animaux d'élevage soient abattu très jeunes avant l'apparition éventuelle de symptômes, mais une petite partie (en particulier les reproducteurs) consomment ces produits pendant toute leur vie. De tels effets massifs sur la prise de poids et sur l'invasion des tumeurs n'auraient pas dû passer inaperçus. De plus des études chez le porc ingérant des OGM pendant une période de 3 ans n'a pas montré d'effets.

Commentaires généraux :

Si les résultats de cette étude posent de nombreuses questions les extrapolations qui en sont faites sont particulièrement démagogiques. Par exemple une étude sur un OGM ne met pas en cause tous les OGM. Le titre « les OGM sont des poisons » est donc tout à fait inapproprié. De plus dans le long article du Nouvel Observateur il est souvent difficile de discriminer dans les propos de G.E Seralini ce qui relève du Pr de Biologie Moléculaire et ce qui relève du militant du CRIIGEN.

Les critiques sur les processus d'évaluation par les Agences semblent plus politiques que scientifiques avec des contre vérités évidentes.

Les études 90 jours n'ont pas été décidées sous l'influence de Monsanto qui aurait fait arrêter le protocole avant que les effets se manifestent. On frise la science fiction ! Les études de 90 jours font partie du protocole OCDE qui définit que les études toxicologiques sont à court terme (24-96h) à moyen terme 90 jours ou à long terme (18-24 mois). L'approche initiale pour l'évaluation des OGMs venant des USA était une simple étude de semences avec une approche de l'équivalent en substance minimaliste (par exemple la comparaison des protéines se basait sur un dosage de l'azote x 6,25 pour avoir l'équivalent protéique !). L'Europe a alors développé un protocole beaucoup plus sophistiqué ce qui a

multiplié par 10 le coût de l'homologation. Le principal de l'approche est basé sur l'analyse fine d'une part du génome (insertion, gènes de fusion...) d'autre part des protéines (protéomique) et des substances comme toxines, macro et micronutriments.... Pour ce qui concerne la toxicologie les études portant sur les substances identifiées comme différentes doivent être effectuées suivant un protocole complet (ex. pesticide synthétisé par la plante), Pour ce qui concerne l'OGM entier le fait d'un niveau limité d'incorporation dans une alimentation pour les rats, un test de cancérogenèse de deux ans ne paraît pas a priori suffisamment pour discriminer les effets toxicologiques des effets nutritionnels. Du fait qu'une plante (OGM ou non) n'apporte pas à elle seule l'ensemble des macro et micronutriments (lipides, protéines, sucres, vitamines et minéraux) nécessaires à l'alimentation d'un rat on ne peut qu'incorporer cette plante dans un régime équilibré avec des taux d'incorporation ne pouvant pas dépasser 50%. Ainsi des taux d'incorporation faibles ne permettent pas de mettre en évidence un effet toxique pour une éventuelle substance toxique non détectée par l'analyse chimique. On connaît les difficultés d'interprétation des résultats de cancérogenèse même avec des substances chimiques que l'on peut mettre à forte doses dans le régime (voir les polémiques pour l'apartame).

Un autre point est l'insupportable dénigrement des experts des Agences « qui travaillent sans conscience et sans garde fous ». Les experts des agences sont des chercheurs des organismes publics INSERM INRA CNRS Universités qui auraient une conscience en travaillant dans leurs laboratoires et qui la perdraient quand ils participent aux expertises publiques, peu rémunérées et mal considérées pour leur carrière. De telles diffamations sont insupportables pour des chercheurs que je fréquente depuis plus de 25 ans et qui pratiquent avec abnégation l'expertise publique en plus de leur travail. Qui peut croire qu'un chercheur qui a fait une expertise ponctuelle pour un groupe privé rémunérée au tarif « syndical » de 500 € devient classé comme étant « acheté » par ce groupe privé ? Il s'agit là de l'argument massu invoqué régulièrement par des pseudo-experts qui ne supportent pas la moindre critique ou contradiction. Les critiques ne sont pas recevables puisqu'elle viennent d'un expert « vendu » aux lobbies. On ne s'intéresse pas aux arguments scientifiques avancés mais on cherche « qui l'a payé pour dire cela ». Ma grande expérience de l'expertise publique m'a montré que tout d'abord il existe un cadre réglementaire international contraignant même si ce cadre peut être fortement critiqué. C'est dans ce cadre que sont délivrées les autorisations. On voit d'ailleurs comment ces cadres ont évolué du fait de la critique des experts et des avancées de la science. Dans les comités, je n'ai jamais rencontré d'experts « vendus ». Souvent la vision des experts pour un sujet vient de sa formation et de sa culture. Un médecin n'aura pas la même vision qu'un biologiste moléculaire. Ainsi dans le comités traitant d'OGM il y a des chercheurs convaincus que les OGMs sont l'avenir de l'agriculture productiviste et d'autres ayant une sensibilité plus écologique et sanitaire. C'est d'ailleurs tout l'intérêt de l'expertise multidisciplinaire pratiquée dans le cadre des Agences que de confronter les points de vue différents. Ceci ne veut pas dire qu'il n'y a pas du lobbying à des niveaux supérieurs, en particulier politique.

Une autre accusation porte sur le fait que les laboratoires publics ne testent pas à long terme les pesticides et les OGMs et seraient donc sous l'influence des lobbies. On peut répondre à cette accusation par plusieurs questions: Combien y a-t-il encore de laboratoires de toxicologie ayant subsisté à l'éradication progressive de cette discipline depuis 30 ans?. Quel laboratoire public dispose aujourd'hui de 3 M € ? Quel laboratoire dispose d'une animalerie homologuée BPL ? Quel laboratoire dispose encore d'animaliers après la réduction drastique du nombre de fonctionnaire en particulier des techniciens ? Il est heureux que G.E Seralini ait été financé par la grande distribution pour pouvoir réaliser une telle étude avec de tels moyens inaccessibles aux laboratoires publics.

Enfin les laboratoires publics sont des laboratoires de recherche qui ne sont pas là pour obtenir des autorisations de mise sur le marché au bénéfice des industriels. Par contre les chercheurs étudient les mécanismes fondamentaux qui doivent ensuite être pris en compte pour faire évoluer les protocoles d'homologation.

Le dernier point est que l'on trouve des OGMs dans nos assiettes ce qui serait une explication à l'explosion de nombreuses maladies aujourd'hui.

Les OGM aujourd'hui sont soit destinés à l'alimentation animale soit à des productions industrielles. L'homme ne consomme donc pas les plantes OGM. La question se pose sur la présence de résidus d'OGM dans les aliments. D'une part on trouve des ingrédients issus d'OGM (amidon, lécithine, huile) et dans ce cas les analyses fines n'ont pas montré de différences significatives entre ces ingrédients et ceux issus de plantes traditionnelles. D'autre part on a recherché la présence de résidus dans les viandes ou les produits animaux ayant ingéré des OGMs. Le seul type de résidu qui peut résister à la digestion et au métabolisme consiste à des brins d'ADN résistants à l'hydrolyse. Les nombreuses études ont montré la présence de ce type de résidu dans le sang mais pas dans la viande ou dans le lait. Il est donc totalement démagogique de prétendre que nos assiettes sont remplies d'OGM et expliquer la progression des maladies au cours des 30 dernières années par cette présence. Une raison supplémentaire de ne pas retrouver des conditions d'exposition telles que celles utilisées dans l'étude est que si le Roundup est un mélange d'adjuvant et de matière active, cette situation n'existe qu'au moment du traitement. En effet la matière active et les substances associées ont des toxicocinétiques très différentes, donc des persistances différentes, des voies métabolisme différentes. Donc le consommateur n'a aucune chance d'être exposé au Roundup tel que formulé dans l'étude.

Conclusion :

Cette étude donne des résultats surprenants, inexplicables et comporte quelques lacunes évidentes. Les résultats doivent donc être sérieusement étudiés par les experts des Agences Sanitaires d'autant plus que de nombreux paramètres autres que le cancer ont été mesurés. Par contre toutes les extrapolations relèvent de la désinformation caractérisée. Pour l'instant les mesures réglementaires assurent la sécurité du consommateur et de l'environnement par l'interdiction de consommation de ces plantes et l'interdiction d'en cultiver. Il faut d'ailleurs rendre hommage à tous ceux militants et scientifiques qui ont permis de maintenir ces positions en périodes d'incertitude scientifique. Cependant on ne doit pas se laisser manipuler par des opérations de communication qui exploitent de vrais inquiétudes et de vrais problèmes à des fins plus ou moins avouables. Des résultats très spectaculaires et très surprenants, sortant de toute explication logique doivent être pris avec prudence, doivent être vérifiés et confirmés avant de devenir des éléments pouvant entrer dans une étude de risques. On a déjà connu ce genre d'agitation médiatique prématurée pour des résultats qui se sont révélés non confirmés par la suite.
