

## Jean François NARBONNE

Professeur émérite, Université Bordeaux, Expert ANSES

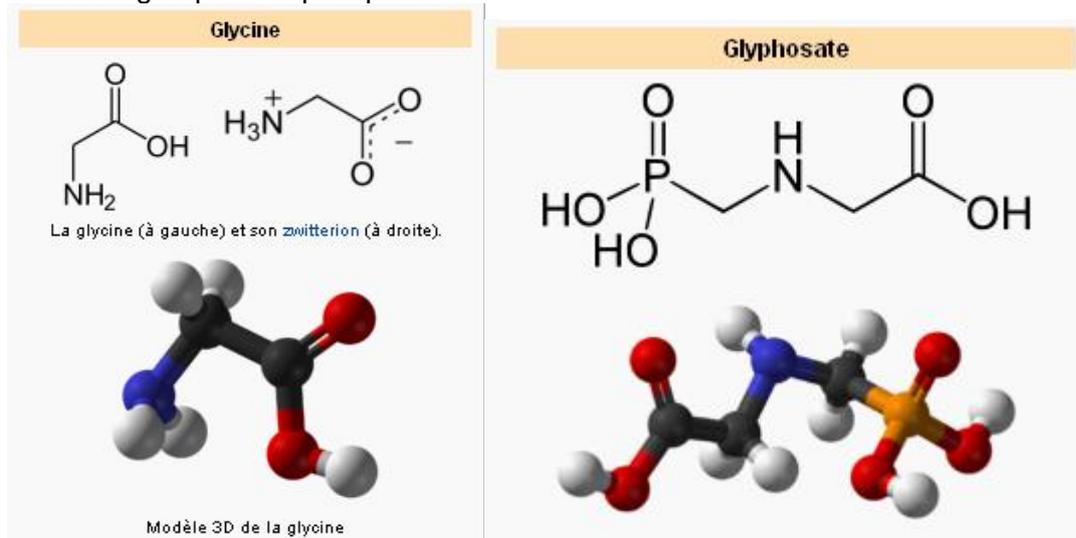
### Commentaires sur l'article « les OGM sont des poisons » et la publication Séralini et al. Parue dans Food Chem Tox.

Cet article est à la fois à sensation et interroge de plusieurs manières le toxicologue. On peut en premier lieu s'étonner qu'une étude sur un OGM bien particulier mette en cause tous les OGMs. Le terme « les OGM sont des poisons » est donc tout à fait démagogique.

Dans cet article deux choses sont abordées: La toxicité du glyphosate (par exemple présent dans l'eau et dans le maïs traité) et la toxicité du maïs.

#### Rappels sur le glyphosate :

Le glyphosate est un acide organique faible, analogue d'un acide aminé naturel, la glycine, doté d'un groupement phosphonate.



Le mécanisme d'action de cet herbicide est une inhibition de l'enzyme 5-enolpyruvoyl-shikimate-3-phosphate synthase (EPSPS) impliquée dans la voie métabolique de l'acide shikimique, laquelle est nécessaire pour la synthèse des acides aminés aromatiques tels que la phénylalanine, la tyrosine et le tryptophane ; ces acides aminés participent à la synthèse des vitamines et de beaucoup de métabolites secondaires comme les molécules hormonales d'intérêt sur le développement de la plante telles que les folates, l'ubiquinone et des naphthoquinones.

Le maïs NK 603 porte deux copies du gène *cp4 epsps*, provenant de la souche C4 d'*Agrobacterium SP* (une bactérie du sol), codant une forme particulière de l'enzyme EPSPS (pour 5-énolpyruvylshikimate-3-phosphate synthase). Cette enzyme, présente chez les plantes et les bactéries, est indispensable à la synthèse des acides aminés aromatiques (des constituants élémentaires des protéines). L'EPSPS des plantes est la cible moléculaire d'un herbicide total, le glyphosate, qui 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. La forme bactérienne codée par le gène *cp4 epsps* est moins sensible au glyphosate, ce qui lui

permet de rester active en présence de l'herbicide. Lorsque cette forme est introduite par transgène dans une plante, cette dernière devient dès lors tolérante au glyphosate.

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. Plusieurs études in vitro ont montré une toxicité du Roundup essentiellement liée aux adjuvants et solvants utilisés dans les formulations techniques.

#### **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 MRL 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 disposer d'informations sur les taux de mycotoxines qui contaminent les lots de maïs en particulier sur les taux d'AFB, d'OTA, de DON, de fumonisines et de zéaralénone, qui sont des effets hépatotoxiques, néphrotoxiques, cancérogènes, 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.

#### **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 des témoins. Tous les lots présentent donc des taux de tumeurs très importants avec des taux de 30 à 80% des animaux présentant des tumeurs. Ces taux de tumeurs sont très importants et correspondent à ce qui est obtenu avec de puissants cancérogènes industriels.

On voit par exemple que le lot seulement exposé au glyphosate présente le plus d'incidence de tumeurs. L'effet « pesticide » serait donc logiquement supérieur à l'effet OGM. Pourtant le glyphosate est négatif en tests de génotoxicité et en tests de cancérogenèse (sur rat et souris). 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 cancérogène serait donc dû aux adjuvants.

La deuxième observation est que dans tous les cas il n'y a pas d'effet dose. Pour les tumeurs mammaires dans le groupe R on a même un effet inversé (la plus forte dose aurait donc un effet protecteur). De même 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 GMO + R n'ont pas beaucoup plus d'effets que les rats GMO. De plus comme indiqué plus haut, on ne connaît pas les niveaux de résidus présents dans le maïs traité au Roundup.

Pour ce qui concerne les rats nourris avec du maïs de nombreuses questions se posent. En premier lieu au niveau nutritionnel. On sait que le maïs est très déséquilibré pour ce qui concerne la composition en acides aminés. On ne peut pas alimenter des rats pendant 2 ans

avec du maïs uniquement sans graves carences nutritionnelles. Ici les taux d'incorporation varient de 11% à un taux maximal de 33%, l'auteur indique que les équilibres nutritionnels sont préservés. 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 !). Après 3 mois les effets nutritionnels peuvent apparaître comme une perte de poids. Il est indiqué qu'une diminution de la prise de poids pouvant atteindre 25% est observée chez les rats consommant du maïs après 90 jours.

Une des explications 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 du 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 peu fondée scientifiquement et paraît pas une suffisante pour un effet aussi massif.

On peut aussi se demander pourquoi de tels effets n'ont pas été observés chez millions d'animaux d'élevage consommant ce maïs (et plus généralement des OGM), en particulier les pertes de poids se produisant rapidement. Bien sur la plupart des animaux d'élevage soient abattu très jeunes, une petite partie (en particulier les reproducteurs) consomment ces produits pendant une grande partie de leur vie. De tels effets massifs sur la prise de poids et sur l'invasion des tumeurs n'auraient pas du 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.

Une étude sur un OGM ne met pas en cause tous les OGM.

Les critiques sur l'évaluation par les agences dans l'article di Nouvel Observateur sont aussi plus politiques que scientifiques.

Les études 90 jours n'ont pas été décidées sous l'influence de Monsanto mais fait 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 étudiées suivant un protocole complet (pesticide synthétisé par exemple), 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. De plus le faible taux d'incorporation ne permet pas de détecter 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.

L'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 qui auraient une conscience en travaillant dans leurs laboratoires et qui perdraient leur conscience quand ils participent aux expertises publiques, peu rémunérées et mal considérées pour leur carrière. Par contre ils travaillent dans un cadre réglementaire international défini et qui peut être considéré comme très imparfait. Par contre on trouve

dans les comités (en particulier à la CGBM) des chercheurs convaincus que les OGMs sont l'avenir de l'agriculture productiviste et d'autre étant à titre personnel (comme G.E. Séralini) des militants anti-OGM.

Le dernier point est que l'on trouve des OGMs dans nos assiettes. 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 une grave lacune dans la composition du maïs. Les résultats doivent donc être sérieusement étudiés par les experts des Agences Sanitaires. De plus toutes les extrapolations relèvent de la désinformation caractérisée. Pour l'instant les mesures réglementaires assurent la sécurité du consommateur qui ne doit pas se laisser manipuler par des opérations de communication que l'on a déjà connu avec l'aspartame ou avec les eaux en bouteille plastique.

---

