



# Allergies alimentaires : les plantes génétiquement modifiées ont-elles un impact ? Questions/Réponses

Septembre 2006

## ■ Qu'est-ce qu'une allergie ?

L'allergie est une réponse excessive et inadaptée de l'organisme vis-à-vis de certaines substances présentes dans l'environnement. La réaction est spontanée et déterminée par ces substances selon des modes d'introduction variés (inhalation, ingestion, contact cutané, injection). L'allergie implique des mécanismes immunologiques et comporte deux phases :

- La sensibilisation : elle a lieu lors d'un contact préalable du sujet avec l'allergène et se caractérise par la synthèse d'anticorps IgE capables de se lier à l'allergène. Cette première phase est asymptomatique.
- La réaction allergique proprement dite : elle se produit lorsque le sujet rencontre à nouveau l'allergène. La reconnaissance de celui-ci par les IgE entraîne la libération de médiateurs chimiques, dont le principal est l'histamine. Le sujet déclenche alors des manifestations cliniques de nature allergique, plus ou moins graves selon les individus.

Un allergène est donc défini comme toute substance capable de sensibiliser l'organisme de certains individus et de déterminer, lors de sa réintroduction, des manifestations pathologiques. Les allergènes sont généralement des protéines.

## ■ Qu'est-ce qu'une PGM (Plante Génétiquement Modifiée) ?

Les PGM peuvent être définies comme des plantes dont le matériel génétique (l'ADN) a été transformé d'une manière qui se s'effectue pas par multiplication ou recombinaison naturelle.

Cette technique, appelée génie génétique ou transgénèse, permet de transférer des gènes sélectionnés d'un organisme à un autre afin de modifier, par exemple, les performances agronomiques et/ou les qualités nutritionnelles de ce dernier.

## ■ En quoi consiste la transgénèse ?

On va sélectionner un gène dit d'intérêt, par exemple le gène qui code une protéine *Bt* dans une bactérie de l'environnement, *Bacillus thuringiensis*. Cette protéine *Bt* est une toxine qui a la propriété de tuer les larves de certains insectes telle que la pyrale.

On va donc isoler ce gène, lui adjoindre éventuellement un gène marqueur pour identifier les cellules qui auront reçu le gène d'intérêt, et leur associer des éléments complémentaires qui vont permettre leur expression dans le génome de l'hôte. C'est ce que l'on appelle faire une construction génétique.

La transgénèse proprement dite consiste à introduire cette construction dans le génome d'une cellule du maïs ou du coton par exemple. La technique utilisée peut varier selon les PGM.

Les cellules transformées sont ensuite régénérées, c'est-à-dire cultivées sur des milieux particuliers pour produire une nouvelle plante, qui synthétisera la protéine *Bt* et deviendra donc résistante à la pyrale. Cette nouvelle plante sera croisée une ou plusieurs fois, selon les méthodes classiques de sélection des plantes, avec une lignée agronomique jusqu'à obtenir un hybride parfaitement stable qui portera la modification génétique et toutes les propriétés d'une plante classique ayant les valeurs agronomiques nécessaires.

## ■ Pourquoi s'intéresse-t-on au risque allergique lié aux PGM ?

L'introduction d'un nouveau gène peut avoir diverses conséquences sur la composition d'une PGM. Elle peut conduire à la synthèse de nouvelles protéines :

- protéine codée par le transgène (c'est le but de l'opération),
- protéine de "fusion" résultant de la traduction de gènes nouveaux issus de la fusion entre une séquence apportée par le transgène et une séquence du génome de la plante au site d'insertion du transgène,
- ou protéine résultant de l'activation ou de l'inactivation involontaire de gènes endogènes (propres à la plante non modifiée).

La nouvelle protéine pourrait être un nouvel allergène (néo-allergène) : il faudra d'abord que les individus se sensibilisent à cette protéine avant de pouvoir développer une réaction allergique, qui se produira lors d'un contact ultérieur.

La nouvelle protéine pourrait aussi être à l'origine d'allergies croisées : c'est-à-dire que des individus déjà sensibilisés à une protéine "homologue" pourront développer une réaction allergique lorsqu'ils seront en contact avec cette nouvelle protéine.

La modification génétique peut aussi conduire à la sur-expression d'allergènes endogènes, du fait d'un bouleversement des voies métaboliques dans la plante. Ceci pourrait contribuer à l'augmentation des sensibilisations à la plante, d'une part, et à l'aggravation des manifestations cliniques de l'allergie liée à cette plante, d'autre part.

### ■ Comment évalue-t-on l'allergénicité d'une PGM ?

L'allergénicité est évaluée au cas par cas, à partir de l'ensemble des résultats produits. Dans la pratique, les sociétés de biotechnologie réalisent systématiquement ces 3 tests :

- Etude de l'allergénicité de la source du transgène : on recherche, dans la littérature scientifique, l'existence d'allergies à l'organisme d'où provient le transgène.
- Etude des homologues de séquence entre la protéine issue du transgène et les allergènes connus, grâce à des programmes informatiques de comparaison, dans les bases de données regroupant les allergènes connus.
- Etude de la digestibilité in vitro de la protéine : on teste la résistance de la protéine dans des modèles recréant *in vitro* les conditions de la digestion (acidité, enzymes...).

D'autres tests peuvent aussi être réalisés :

- Tests immunologiques sur sérums humains : ils permettent de savoir s'il existe "une reconnaissance" de la protéine testée par les sérums de patients allergiques stockés dans des banques de sérums.
- Tests in vivo : ces tests sont effectués sur des patients allergiques (tests cutanés par exemple).

Cependant, les tests immunologiques nécessitent de disposer de sérums appropriés, et les tests *in vivo* ne sont que rarement appliqués dans la mesure où ils soulèvent des questions éthiques.

Certains tests sont aussi parfois utilisés mais ne sont pas encore suffisamment au point :

- Modèles animaux : actuellement aucun modèle ne s'avère adéquat pour évaluer le potentiel allergénique pour l'homme d'une nouvelle protéine.
- Profils d'expression des allergènes (allergomes), des protéines (protéomes), de l'ARN (technique de "differential display") : ces techniques sont limitées par le fait qu'il existe déjà des variations dues aux conditions environnementales entre deux plantes non modifiées.

### ■ Y-a-t-il déjà eu des cas d'allergie alimentaire dus aux PGM ?

La littérature scientifique a évoqué le risque allergique dans les cas suivants :

- Le Soja de Pioneer Hi-Bred enrichi en méthionine (1996)  
On a inséré dans le génome de ce soja un gène codant pour un allergène de la noix du Brésil. L'allergénicité de ce soja a été prouvée : des patients allergiques à la noix du Brésil ont fortement réagi lors des tests cliniques pratiqués avec ce soja. Ce soja transgénique n'a jamais fait l'objet d'une demande de dissémination ; il n'a donc jamais été commercialisé, que ce soit pour l'alimentation animale ou humaine.
- Le Maïs Starlink (2000)  
Autorisé aux Etats-Unis uniquement pour l'alimentation animale, il a pourtant été retrouvé dans un certain nombre de produits alimentaires destinés à l'homme. Des cas d'allergie ont été rapportés suite à la consommation de produits contenant du maïs. Mais l'implication du maïs GM dans ces cas d'allergie n'a pas été démontrée.
- La Papaye SunUp (2002)  
Une allergénicité potentielle de la protéine codée par le transgène, fondée sur l'identification d'une séquence de 6 acides aminés communs avec une protéine du nématode *Ascaris*, potentiellement allergène, a été découverte après la mise sur le marché de cette papaye. Aucun cas d'allergie n'a cependant été déclaré suite à la consommation de cette PGM.
- Le Petit pois résistant à la bruche (2005)  
La protéine qui confère au haricot la résistance à la bruche, lorsqu'elle est produite par le petit pois s'est avérée immunogène chez la souris. Cette même protéine produite par le pois chiche n'induit pas un tel effet chez la souris. Bien que ce petit pois GM ne montre pas de caractère strictement allergène, le développement de cette variété a été stoppé.

Ces quatre cas illustrent l'importance d'une évaluation au cas par cas, respectant les différentes phases de l'évaluation de l'allergénicité décrite à la question 5

### ■ **La méthode actuelle d'évaluation de l'allergénicité est-elle fiable ?**

Il est très difficile d'évaluer a priori le potentiel allergénique d'une protéine. Il n'existe pas de critère absolu permettant de "trancher" définitivement sur cette question. En l'état actuel des connaissances, une telle certitude ne pourrait être obtenue pour aucune protéine, que celle-ci soit issue d'une PGM ou qu'elle soit déjà consommée par l'homme depuis longtemps.

### ■ **Comment peut-on surveiller le risque allergique lié aux PGM après leur mise sur le marché ?**

Dans la mesure où le protocole d'évaluation ne permet pas d'identifier, avant la commercialisation, toutes les modifications possibles de l'allergénicité de la plante, il convient de rester vigilant par rapport aux éventuelles réactions allergiques qui pourraient se produire après la mise sur le marché des PGM.

La traçabilité et l'étiquetage des OGM sont désormais obligatoires en Europe. Ceci permet d'informer les consommateurs sur les produits qu'ils achètent et facilite le retrait éventuel de produits pouvant poser problème.

L'accroissement de la prévalence des allergies alimentaires et l'apparition d'allergies à de nouveaux aliments ont motivé la création en janvier 2001 du Réseau d'Allergovigilance. Celui-ci, piloté par le CHU de Nancy, recense la participation de plus de 340 allergologues déclarant les cas d'allergie grave. Ce type de système de surveillance devrait permettre une certaine réactivité face à l'émergence éventuelle de nouvelles allergies, qu'elles soient dues ou non aux PGM ou à leurs produits dérivés. Mais pour que de telles réactions allergiques puissent être mises en évidence, il faudra que celles-ci soient suffisamment graves et répétées pour ne pas passer inaperçues et que la PGM ou ses produits dérivés aient pu être identifiés comme en étant la cause.

Par ailleurs, la mise en place de sérothèques (banques de sérums de patients allergiques) devrait permettre de recueillir de précieuses informations sur la nature et la prévalence des sensibilisations existant au sein de la population (pourcentage de patients sensibilisés à tel ou tel allergène, augmentation de certaines sensibilisations, etc.).

La surveillance après mise sur le marché, qui met en relation données d'exposition et données sanitaires, paraît difficile à mettre en œuvre dans le cas des allergies alimentaires. En effet, l'ensemble de la population n'est pas susceptible de développer des allergies, chaque patient réagit à des allergènes différents, à des doses différentes... Une approche possible consisterait à étudier au moyen de tests cliniques, sur une population exposée aux PGM ou à leurs produits dérivés et prédisposée aux allergies, la sensibilisation aux plantes génétiquement modifiées et aux nouvelles protéines produites par ces plantes.

### ■ **Les PGM présentent-ils un risque allergique plus important que les autres aliments ?**

Il faudra prêter particulièrement attention aux PGM "de deuxième génération", modifiées pour améliorer leur valeur nutritionnelle et pour lesquelles des modifications significatives sont prévisibles au sein de la fraction protéique.

Toutefois, en l'état actuel des connaissances, il n'y a pas de raison de penser que les aliments issus de PGM présentent un risque d'allergie plus important que les autres aliments. Il est important de rappeler que d'autres techniques de culture et de sélection peuvent contribuer à augmenter l'allergénicité de nos aliments. Ainsi, l'emploi de produits activateurs de résistance et la sélection d'espèces végétales particulièrement aptes à synthétiser des protéines de stress – qui leur permettent de résister à des agressions fongiques ou virales, et qui peuvent être de puissants allergènes – pourraient bien participer à l'accroissement de la prévalence des allergies alimentaires.

Il est par ailleurs essentiel de poursuivre les études évaluant l'allergénicité des autres "aliments nouveaux", mais aussi celle des aliments qui sont d'ores et déjà consommés. En effet, un certain nombre d'aliments non génétiquement modifiés, récemment introduits sur le marché, sont à l'origine de réactions allergiques sévères (noix et fruits exotiques notamment).

### ■ **Que sont les PGM « hypoallergéniques » ?**

La transgénèse peut aussi être conçue comme un moyen de diminuer l'allergénicité des plantes. Pour cela, deux approches existent : entraver l'expression des gènes codant les allergènes connus ou modifier ces gènes de sorte que les protéines qui en sont issues soient modifiées et présentent une allergénicité réduite.

Des recherches ont été conduites sur le soja, le riz, le blé, l'arachide ou encore le pommier. Mais il existe de multiples allergènes dans une plante et il est presque inconcevable de parvenir à tous les éliminer tout en conservant une plante encore viable. Les plantes obtenues jusqu'à présent pourraient convenir à certains patients allergiques, mais pas à tous, tous n'étant pas sensibles aux mêmes allergènes.

Par ailleurs, si de telles PGM étaient cultivées, il resterait très difficile de les récolter, transporter, transformer et vendre sans risquer le moindre mélange avec des plantes non modifiées. Si cela était toutefois possible, la sécurisation de telles filières aurait probablement un surcoût important que les consommateurs allergiques ne sont pas forcément prêts à payer, d'autant plus qu'il existe d'autres techniques permettant de diminuer l'allergénicité des aliments.