



Revue critique

Les plantes transgéniques (OGM végétaux) :
connaissances et inconnues sur les risques d'allergénicité...Transgenic plants (GM plants):
What we do and don't know about the risks of allergenicity

Anne D. Moneret-Vautrin

*Service de médecine interne, immunologie clinique et allergologie, hôpital universitaire, 29,
avenue du Maréchal-de-Lattre-de-Tassigny, 54035 Nancy cedex, France*

Reçu le 5 décembre 2005 ; accepté le 16 décembre 2005

Résumé

Les OGM alimentaires d'origine végétale suscitent beaucoup d'attention en raison du postulat d'un risque allergénique. Aucun risque allergique n'a été documenté pour les OGM de première génération conférant aux variétés végétales une résistance aux herbicides et aux larves d'insecte. Les expérimentations actuelles sur des OGM hypoallergéniques sont rapportées et discutées. La seconde génération d'OGM portant sur des améliorations nutritionnelles correspondra à des protéines d'intérêt d'origine végétale, présentes dans une fourchette prévisible de 4 à 8 % du contenu protéique total. L'évaluation d'une potentialité allergénique différente de celle des variétés naturelles devra être examinée au niveau des produits alimentaires — risque d'allergie alimentaire — et au niveau des pollens — risque d'allergie respiratoire pour les populations vivant en régions de culture. Les directives de l'OMS-FAO du *Codex Alimentarius* et de l'EFSA prévoient, pour les protéines transgéniques, la recherche d'homologie *in silico* puis une recherche de réactivité croisée avec les allergènes actuellement identifiés, ainsi qu'une étude précise d'éventuelles modifications du protéome de la plante hôte. Une immunogénicité potentielle devra faire l'objet d'études animales *in vivo*. Aucune étape ne permet de statuer formellement sur une absence de potentialité allergénique, C'est pourquoi l'ensemble de ces données orientera plus vers une absence de commercialisation de plantes transgéniques ne répondant pas à des critères de sécurité correspondant au poids de l'évidence, qu'elle ne permettra d'affirmer l'absence certaine de risque de produits qui seront commercialisés. La surveillance des OGM végétaux commercialisés sera donc indispensable. Cette revue précise les nécessités de sérothèques publiques de référence, et complète les propositions de sélection des sérums issus de l'OMS-FAO par des critères précis. Elle propose la mise en place de systèmes d'allergovigilance alliant les agences nationales et européennes de sécurité sanitaire alimentaires et des centres de référence hospitalo-universitaires cliniques et biologiques pour la constitution de ces sérothèques, en partenariat avec des réseaux d'allergologues cliniciens. Ces derniers seront en mesure d'évaluer dans la population le risque de nouvelles sensibilisations des variétés transgéniques comme de signaler les réactions allergiques aux aliments nouveaux, transgéniques en particulier. Un tel projet est en cours de réalisation en France.

© 2006 Elsevier SAS. Tous droits réservés.

Abstract

Much attention is now being focused on foods from genetically modified plants because of the risk of allergenicity. No such risk has been reported for the first generation of GM plants made resistant to herbicides and insect larvae. Current experiments with hypoallergenic GM plants are reported and discussed in the present paper. The second generation of GM plants will improve the nutritional aspects of natural foods. Transgenic proteins could reach from 4 up to 8% of the total protein content in these foods. Any potential difference in allergenicity between second generation GM plants and the natural varieties must be examined with respect to the risk for food allergy caused by food products made

from these plants and the risk for respiratory allergies in the people living near the crops caused by airborne pollen originating from the plants. WHO–FAO directives as well as the *Codex Alimentarius* proposals and the European Food Safety Authority (EFSA) guidelines recommend that transgenic proteins be screened for homology (by *in silico* study) and cross-reactivity with known allergens, as well as being examined carefully for modifications of host-plant proteomes. In vivo animal studies are also to be carried out to assess any potential immunogenicity. Lacking adequate safety data, the absence of potential allergenicity of transgenic plants cannot be ruled out. This is why data that do not meet the recommended safety criteria required for commercialization of GM plants do not allow us to rule out absolutely the risk that may be associated with products that are going to be commercialized. Therefore, it is essential that commercialized GM plants be monitored. We propose the establishment of public reference serum banks based on up-to-date WHO–FAO recommendations concerning the selection of sera according to precise criteria. We also propose establishing a system of allergovigilance linking national and European health and food safety agencies and a network of university hospital-based clinical and laboratory reference centres, together with a network of clinical allergists, responsible for the creation of the serum banks. Allergists working through these networks would be able to identify new sensitizations to transgenic foods in the population, just as they now identify new types of food allergies, which, in this case, would be GM foods. Such a project is now being established in France.

© 2006 Elsevier SAS. Tous droits réservés.

Mots clés : Plante transgénique ; Risque allergique ; Évaluation ; Sérothèque ; Allergovigilance ; Santé publique

Keywords: Transgenic plants; Allergy; Evaluation; Serum bank; Allergovigilance; Public health

1. Introduction

Le développement des cultures de plantes génétiquement modifiées a commencé en 1980 et la progression des terres cultivées ne s'est pas démentie depuis. En 2004, 59 % des cultures étaient situées aux États-Unis, 20 % en Argentine, 6,7 % au Canada, 6,2 % au Brésil 4,6 % en Chine. Il s'agit principalement du soja, du coton, du canola, du maïs et du riz...

Le terme d'organismes génétiquement modifiés (OGM) éveille communément des réactions passionnelles. Il est donc important de clarifier les éléments de connaissance globale sur le plan scientifique avant d'énoncer les sujets de réflexion. Les conséquences du développement des OGM portent tant sur l'environnement que sur la sécurité sanitaire des populations. C'est pourquoi il est nécessaire d'envisager les structures qui permettront la surveillance des plantes transgéniques destinées à la consommation alimentaire comme celle des pollens de ces plantes, sous le double aspect des allergies alimentaires et respiratoires.

2. Les OGM : généralités

On groupe sous le terme d'OGM les organismes dans lesquels on intègre un gène étranger dans le génome, et ceux dont le génome propre est modifié par d'autres stratégies : plantes transgéniques. L'intégration d'un gène utilise couramment l'insertion dans un plasmide, molécule d'ADN double brin présent naturellement dans les bactéries et levures. Le plasmide d'*Agrobacterium faciens* est très utilisé, car cette bactérie a la propriété d'insérer facilement son plasmide dans les chromosomes des cellules végétales. Toutefois d'autres procédés, comme l'électroporation, existent...

Bien d'autres modifications génomiques sont possibles : insertion d'une copie d'un gène entier de la plante, ou d'un gène partiel, ou d'un gène antisens, visant à diminuer l'expression de la protéine correspondante... Un exemple en est la diminution d'expression de la polygalacturonase de la tomate, retar-

dant son mûrissement trop rapide. Parce que le rendement de la transgénèse est encore médiocre, il est nécessaire de repérer les cellules végétales modifiées. C'est pourquoi les techniques adjoignent un « gène marqueur » permettant ce repérage. Les premiers utilisés sont des gènes de résistance à des antibiotiques, ce qui a fait couler beaucoup d'encre eu égard à l'hypothèse d'un possible transfert de gène à des bactéries pathogènes ou commensales intestinales. Bien que cette hypothèse ait été écartée, les travaux se poursuivent pour trouver des alternatives : utilisation d'autres gènes marqueurs, comme celui induisant l'expression d'une protéine fluorescente, ou d'une enzyme, la phosphomannose isomérase, dont l'expression permettra la survie dans un milieu nutritif riche en mannose des seules cellules GM, ou obtention de la suppression de ce gène marqueur dans la plante ou la partie de plante mature entrant dans l'alimentation...

Au cours des âges, l'amélioration des variétés de plantes alimentaires a été réalisée par les procédés agronomiques classiques reposant essentiellement sur la sélection de variétés présentant des traits favorables acquis par mutations de hasard. Les hybrides sélectionnés sont le fruit de recombinaisons chromosomiques complexes et multiples. Les biotechnologies fondées sur la modification du génome, ont abouti à des plantes génétiquement modifiées dites de première génération (PGM) caractérisées par une meilleure résistance aux insectes et autres agents pathogènes (virus), une tolérance aux herbicides. Ces traits permettent une augmentation du rendement, en même temps que l'on vise des plantes plus saines, non lésées, ce qui limite le développement de moisissures et la contamination alimentaire consécutive par des mycotoxines à risque cancérigène. Les modifications du génome propre mises en œuvre incitent la plante à élaborer une enzyme bactérienne non détruite par le glyphosate, et permettant à la plante soumise à cet herbicide de conserver un certain métabolisme et donc sa croissance, ou bien à élaborer une protéine Cry, toxique pour les larves d'insectes comme la pyrale, et prochainement à surexprimer des protéines de défense contre divers agents pathogènes. En 2004 les huiles de canola OGM et des ingrédients dé-

rivés de maïs OGM Bt ont été autorisés si la quantité d'OGM ne dépasse pas 0,5 % du produit alimentaire (voir site interministériel ogm.gouv.fr actualisé en 2004). La création de plantes de courte taille résistant mieux aux vents et intempéries, ou celle de plantes résistant à la sécheresse comme à la salinité des terres suscite beaucoup d'espoirs dans les pays défavorisés à ces points de vue. En effet, la stratégie agricole devrait privilégier l'extension des cultures sur des terres vierges plutôt qu'intensifier le rendement de cultures existantes sous peine d'épuisement des terres [24].

La seconde génération d'OGM a d'ores et déjà pour but des améliorations nutritionnelles. Lorsque la protéine d'intérêt est une enzyme, modifiant un flux métabolique, sa quantité est faible. Le « riz doré », synthétisant la provitamine A serait d'un intérêt essentiel pour les pays asiatiques du sud où la nourriture de base est carencée en apport de vitamine A, source de cécité de centaines de milliers d'enfants. Les variétés de canola dont les enzymes transgéniques modifient les taux de certains acides gras en sont un autre exemple. Lorsque la protéine d'intérêt a elle-même une valeur nutritionnelle, la quantité exprimée sera en revanche assez importante, pouvant représenter de 4 à 8 % du contenu protéique, à l'exemple d'un riz synthétisant la glycine de soja (enrichissant ce riz en lysine, acide aminé essentiel) [18]. Modifier les voies métaboliques permettant un enrichissement en substances phytochimiques antioxydantes, comme les flavonoïdes, ou à fonction aromatique, n'est pas hors de portée. À l'inverse, l'effort pourra porter sur la suppression ou la diminution de synthèse de substances antinutritionnelles comme les lectines, les inhibiteurs de protéases, les glucosides cyanogènes du manioc etc. [24].

Les plantes transgéniques ont également ouvert la voie d'un développement majeur du secteur pharmaceutique. La première protéine thérapeutique, la sérumalbumine humaine a été produite en 1990. Plus de 100 molécules ont déjà été expérimentalement produites. Certaines comme la lipase gastrique pour la mucoviscidose et les insuffisances pancréatiques exocrines, sont parvenues à l'étape de la production en plein champ, et ont déjà bénéficié d'études de phase I. Les études de phase II sont en cours en France et en Allemagne. Les grands avantages en sont la production à grande échelle, le coût économique réduit (par rapport aux productions à partir de cellules animales ou bactériennes ou d'animaux), la sécurité sanitaire vis-à-vis des virus, prions et endotoxines qui caractérisent les cellules animales comme les animaux transgéniques. Ces protéines font preuve d'une grande stabilité, lorsqu'elles sont exprimées par des céréales ou des graines oléagineuses [31].

3. Plantes transgéniques et hypoallergénicité : tentatives

Différentes stratégies dirigées vers la création de plantes hypoallergéniques par modification de leur génome ou de la transcription de leur génome sont une option des biotechnologies. Les stratégies antisens ont déjà permis la création d'une ivraie (*Lolium perenne*) exprimant une quantité moindre des allergènes majeurs. Cela serait un élément d'une diminution des sensibilisations polliniques [27]... Ces stratégies antisens appli-

quées à la répression d'expression de différents allergènes de la tomate, conduisent selon l'allergène ciblé à une plante viable ou au contraire à une plante de rendement très diminué [12,25]. D'autres essais ont eu cours concernant un riz, un soja, une pomme hypoallergéniques [12,14]. Il a été suggéré de modifier le génome des céréales pour obtenir une surexpression de la thioredoxine, en raison de ses propriétés : il a été montré que celle-ci rompt les liaisons disulfides des allergènes et atténue leur allergénicité [7,15].

En ce qui concerne l'arachide on sait que l'allergène majeur prédominant, aux États-Unis et en Europe du Nord, est Ara h 2. En inhiber la production pourrait permettre la création d'une arachide hypoallergénique. Des essais de mise au silence du gène d'Ara h 2 par dégradation de l'ARNm pour cet allergène sont en cours [9]. On peut rapprocher de la transgénèse des modifications fines des gènes propres de la plante : mutagenèse dirigée sur site, afin d'obtenir des modifications ponctuelles d'épitopes B d'allergènes majeurs, telles que la liaison aux IgE spécifiques est significativement diminuée, ou annulée comme il a été montré pour l'arachide. Compte tenu de la diversité des allergènes des aliments allergisants majeurs, de la diversité des épitopes B, largement inconnus, il est extrêmement douteux que de tels essais expérimentaux aboutissent avec succès à des produits alimentaires hypoallergéniques. En revanche la création d'une variété transgénique d'arachide dont les principaux épitopes B seraient modifiés pourrait peut-être conduire à une application pharmaceutique pour une immunothérapie à moindre risque anaphylactique... Des travaux actuels suivent une autre piste montrant le pouvoir vaccinant d'OGM par voie orale : un riz transgénique a été constitué, produisant les épitopes T d'allergènes majeurs du pollen de cèdre du Japon. L'alimentation de souris avec ce riz révèle un pouvoir vaccinant, tel qu'il inhibe la sensibilisation à ces pollens [30]. Si ce type d'« alicaments » est encore futuriste, il paraît porteur d'espoirs légitimes [26].

4. Risque allergénique des plantes transgéniques

- Le caractère impératif de l'évaluation du risque allergénique se fonde sur le fait que les plantes les plus sollicitées par ces biotechnologies sont ou seront le soja, le colza (canola), le maïs, le riz, voire le blé, qui sont des aliments de base. Ces aliments offrent tous quoiqu'à des degrés variables une allergénicité intrinsèque ;
- on ne peut pas ne pas prendre en compte ce que certains appellent la pollution alimentaire par les OGM, dès lors que ces cultures sont autorisées, ainsi que les produits alimentaires en découlant. C'est ainsi qu'au Portugal, commercialisant des sojas et maïs transgéniques, une enquête de consommation fixe le nombre moyen de produits à base de maïs et de soja à 39. En tenant compte de la fréquence des produits alimentaires contenant ces OGM, il est estimé que la probabilité d'un Portugais de consommer des OGM avoisine 100 % [3] ;
- des interrogations majeures portent sur la dissémination des pollens avec leur risque de contamination des cultures natu-

relles, sur le risque de contamination des produits naturels par les plantes GM lors des récoltes et du stockage, sur le risque allergique enfin de ces pollens OGM. Les phénomènes de dispersion des pollens et de pollinisation croisée prennent en compte de multiples variables. Ainsi pour le pollen de colza le taux de graines fécondées par le colza transgénique est de 0,1 % au-delà de 100 m, et pour le pollen de maïs on ne détecte plus de présence significative à plus de 110 m [20]. Quant au risque de pollinisation croisée il est infime pour le maïs (en France) mais possible pour le colza pouvant être croisé avec des plantes sauvages : la moutarde, la ravenelle et la roquette bâtarde. La rareté des allergies aux pollens et graines de colza et de maïs dans les pays européens ne doit pas dissimuler le fait qu'ils contiennent de très nombreux allergènes comme le montrent les études de sensibilisation liées aux techniques de protéomique (immunoblots sur électrophorèses bidimensionnelles) [13] ;

- il est certain que le transfert d'un allergène dans une plante GM conserve entièrement l'allergénicité propre de cet allergène. Le soja modifié par l'allergène 2S de la noix du Brésil n'a jamais été commercialisé. C'est pourquoi il est clair qu'aucune protéine allergénique connue n'est envisagée pour la création d'un OGM. Mais l'éventualité d'un risque allergénique d'une protéine non connue jusque-là comme allergène, ou offrant une réactivité croisée inattendue avec un allergène existant ne peut être écartée a priori [19] ;
- une protéine transgénique peut acquérir dans la plante hôte des modifications de structure post-traductionnelle qui la rendent potentiellement allergénique, alors que la protéine originelle ne l'était pas : cette immunogénicité nouvelle nécessite donc absolument que les processus d'évaluation (ci-dessous détaillés) portent non seulement sur la protéine naturelle, mais aussi sur la protéine transgénique obtenue par purification de la plante GM. Un exemple récent vient d'être documenté, concernant un inhibiteur d'alpha amylase de *Phaseolus vulgaris*, transféré dans le petit pois *Pisum sativum*. Cette protéine transgénique induit une absence de tolérance et une sensibilisation chez la souris [22] ;
- le dépistage d'éventuelles modifications d'allergénicité de la plante par les actions indirectes du transgène sur son génome devra être attentif. En effet, la plante pourrait réagir à l'introduction du gène par l'élaboration de protéines PR de défense dont on sait la particulière allergénicité, ou bien pourrait surexprimer d'autres protéines allergéniques, ou toxiques (effets pléiotropiques). Il a été assuré que le soja transgénique tolérant au glyphosate ne diffèrait pas dans sa composition protéique du soja naturel. Un travail plus récent nuance l'étude antérieure [8,32].

5. Méthodes d'évaluation du risque allergique des plantes transgéniques

La détection d'une allergénicité des OGM a fait l'objet de plusieurs rapports fixant les procédures à appliquer selon le principe d'un arbre de décision. À la suite du premier travail

de Metcalfe au sein de la FDA, des comités d'experts de la FAO-OMS ont élaboré des recommandations résumées en un arbre de décision [11,17].

La première étape bio-informatique, recherche une homologie de séquence : en examinant des séquences de 80 acides aminés, la constatation de 35 % d'identité entre la protéine d'intérêt et des allergènes connus doit retenir l'attention, tout en sachant que la réactivité croisée n'a jusqu'ici été observée qu'à partir de 67 % [1]. On a souligné l'intérêt d'une recherche complémentaire s'attachant à l'identité de séquences de huit acides aminés, selon la proposition de Metcalfe [17]. Diminuer ce chiffre à six acides aminés conduit à augmenter la probabilité de découvrir cette séquence dans un grand nombre de protéines dont on sait qu'elles ne sont pas des allergènes. Contrairement, il paraîtrait logique de tenir compte d'une identité de cinq acides aminés, dès lors que cinq acides aminés caractériseraient un épitope B connu. Mais peu d'épitopes B sont décrits et la plupart ont une taille supérieure.

Une seconde étape prévoit la recherche de liaison de la protéine transgénique à des IgE spécifiques de la même source (plante d'origine du gène) On se heurte à certaines difficultés : si la protéine d'intérêt provient d'un organisme vis-à-vis duquel les allergies sont exceptionnelles, très peu de sérums seraient disponibles. Metcalfe a établi la nécessité de disposer de six sérums pour détecter à 90 % de probabilité que la protéine d'intérêt est un allergène majeur de la source du gène de cette protéine. Quatorze sérums seraient nécessaires pour augmenter cette probabilité à 99,9 %. Afin de prouver que la protéine transgénique puisse être un allergène mineur de la source du gène (vis-à-vis duquel 20 % des sérums seulement contiendraient des IgE spécifiques de cet allergène mineur), six sérums n'offriraient une probabilité de détection que de 67 %. Il serait nécessaire de disposer de 17 sérums pour obtenir une probabilité de détection de 90 %, 24 sérums pour augmenter cette probabilité à 99 % [17].

Si la protéine d'intérêt provient d'une source considérée comme non allergénique (considérée seulement, ce qui est une approximation de la réalité, inconnue), il faut rechercher une possible réactivité croisée avec des allergènes répertoriés : les sérums choisis devraient contenir des IgE spécifiques vis-à-vis d'allergènes de la même famille. Six groupes sont ainsi individualisés : monocotylédones, dicotylédones, levures-moisissures, vertébrés, invertébrés et « autres ». Un screening de 50 sérums (25 sérums identifiant une liaison de la protéine transgénique aux IgE spécifiques vis-à-vis de pneumallergènes et 25 autres vis-à-vis de trophallergènes) est recommandé [11].

On voit que la réflexion critique porte sur le choix de ces sérums. La sérothèque recommandée par le texte publié par l'OMS-FAO, est fondée sur des exigences simples concernant les IgE spécifiques de ces sérums : mesure des IgE spécifiques par une méthode de référence, quantité d'IgE spécifiques importante de classe 3 et plus (supérieure à 10 kUI/l), à l'exclusion d'IgE anti-déterminants carbohydre cross réactifs (CCD). On se demande toutefois comment des industries agroalimentaires disposeraient des sérothèques indispensables, si elles doi-

vent recourir à des acquisitions privées (aux États-Unis ?...) et comment ces sérothèques sont actuellement validées...

La troisième étape a trait à l'analyse de la stabilité ou de la dégradation de l'allergénicité dans des conditions proches de la physiologie (digestion), et proches de la consommation courante (cuisson). Grâce aux sérums d'animaux immunisés, l'antigénicité de la protéine est analysée après des durées variables d'incubation avec de la pepsine, et des durées variables de chauffage. Aux modèles de digestion artificielle *in vitro* se sont ajoutés les modèles de digestion artificielle *ex vivo* chez l'animal. Alors que certains travaux ont montré que la digestion par la trypsine peut conduire à des modifications d'allergénicité différentes de celles de la pepsine, des modèles expérimentaux utilisant la trypsine ne sont pas publiés...

Selon cette procédure, une protéine d'un poisson arctique s'opposant à la cristallisation protéique sous l'effet du froid et qui pourrait être envisagée pour des poissons transgéniques, a fait la preuve de son innocuité [4] ainsi que la transglutaminase bactérienne, très utilisée actuellement comme agent de texture [21].

L'immunogénicité potentielle de la protéine d'intérêt est un problème non résolu. Aucun modèle animal n'est scientifiquement validé. Quelle espèce (souris, rat ?), quelle souche (Brown Norway, CeHeJ ?), quelles voies de sensibilisation (intrapéritonéale, sous-cutanée, digestive ?), quels protocoles de sensibilisation ? La plus grande disparité caractérise les études publiées, sans compter cette incertitude : comment établir le parallélisme entre la sensibilisation animale et le risque de sensibilisation chez l'homme ? [15].

Enfin les techniques modernes comme l'électrophorèse bidimensionnelle complétée par l'analyse de tous les « spots » devront s'attacher à vérifier que le protéome de la plante ne paraît pas significativement modifié...

On observe donc que depuis 1996 plus de questions non résolues ont surgi que des points sur lesquels on eut pu statuer définitivement. C'est pourquoi les textes récents du *Codex Alimentarius* et de l'Agence européenne de sécurité se sont écartés du principe intangible d'un « arbre de décision », préférant exposer un processus méthodologique progressivement conforté par « le poids de l'évidence » [2,10].

L'évaluation du risque allergénique doit concerner non seulement la protéine d'intérêt, mais également la plante GM dans son ensemble (pollens, feuilles et autres tissus et non pas seulement la partie comestible) en comparaison avec la plante naturelle.

6. Vigilance et surveillance...

Il n'est pas prématuré de projeter une évaluation post-marketing de tels aliments GM, dont le principe est seulement envisagé par la directive FAO-OMS et par le groupe de travail de la Société d'allergie et d'immunologie clinique du Royaume-Uni [5]. Il est certain que les agences de sécurité sanitaire de l'alimentation qu'elles soient françaises ou européennes auront un rôle important. Nous pensons qu'elles devront s'appuyer sur

des centres de référence allergologiques, cliniques et biologiques, hospitalo-universitaires afin de constituer des sérothèques de référence. Ces sérothèques seront une partie prenante extrêmement importante de la surveillance du risque allergique des OGM comme du reste des aliments nouveaux, (*novel foods*) [28]. Il faut prôner la constitution de sérothèques publiques issues de centres hospitalo-universitaires ou d'organismes de recherche, anonymes, avalisées par les agences de sécurité sanitaire. Les recommandations de l'OMS portaient uniquement sur un taux d'IgE spécifiques supérieur à 10 kU/L, dosées par la méthode de référence Cap System, et sur la connaissance de la présence d'IgE anti-CCD (anticarbohydres cross-réactifs). Nous recommandons d'envisager une classification plus informative des sérums, selon des critères allergologiques précis : les taux d'IgE spécifiques doivent pouvoir être corrélés à une sensibilisation cutanée établie par prick-tests, et les sérums doivent être assortis de données cliniques établissant un lien avec une maladie allergique ou seulement avec une sensibilisation asymptomatique... Une sérothèque de ce genre a été mise en place dans notre centre dans le cadre d'un PHRC. Des sérothèques de pays différents seront nécessaires puisqu'il est connu que les profils de réponse aux allergènes de mêmes aliments peuvent différer sensiblement en Europe du Nord et en Europe du Sud. Il est donc nécessaire qu'un projet de sérothèque européenne voie le jour... La création, l'existence de telles sérothèques, outre l'intérêt qu'elles présentent pour les études fondamentales portant sur l'allergénicité, permettraient la vérification de l'innocuité des OGM par les instances réglementaires, préalablement à, et en complément de l'examen des dossiers de demande de commercialisation. On peut, en effet, légitimement craindre que l'évaluation de l'allergénicité d'un OGM par les industries agroalimentaires repose essentiellement sur l'étude *in silico*, et peu sur des sérums humains de caractéristiques connues...

La surveillance d'un risque clinique non apparu lors des études préalables doit être envisagée. Elle pourrait être effectuée par des réseaux de cliniciens allergologues en connexion avec les agences de sécurité alimentaire. Le PHRC français a permis, en liaison avec l'Afssa, la mise en place en 2001 du Réseau français d'allergovigilance. Ce réseau (actuellement composé de 345 allergologues français et belges), a dans ses attributions statutaires la surveillance d'un risque allergique des OGM, en même temps que sa structure permettra de larges études multicentriques pour évaluer le risque de sensibilisation aux pollens de plantes OGM comme aux aliments issus de ces plantes.

Ce réseau a déjà contribué à l'apport de données précises sur la prévalence de la sensibilisation actuelle aux pollens et aux graines des plantes naturelles pour lesquelles il existe déjà des variétés transgéniques. En l'absence de données françaises sur le potentiel allergisant des pollens de maïs et de colza naturels en France, la prévalence de la sensibilisation à ces pollens et aux graines, étudiée par prick-tests, a fait l'objet d'une étude menée en 2005 par le réseau d'allergovigilance. Cette étude portant sur 5372 patients a été présentée au 3^e Symposium CICBAA à Nancy, les 29–30 septembre 2005 [20]. Elle a

été menée à temps puisque les premières cultures de ces plantes transgéniques ont été signalées en 2005 il y a quelques mois dans le sud-ouest, par importation par certains agriculteurs de semences OGM d'Espagne ou du Portugal. De telles données serviront ultérieurement de point de comparaison avec des études portant sur les mêmes populations dès lors qu'elles seront exposées aux pollens des OGM puis aux aliments issus de ces plantes. Le dépistage d'un risque nouveau de sensibilisation à des aliments transgéniques sera possible par de tels réseaux si les agences de sécurité sanitaire des aliments mettent à disposition des allergologues le matériel agronomique des variétés transgéniques.

7. Conclusion

On doit remarquer que jamais l'introduction dans les consommations alimentaires d'un aliment nouveau (exotique ou nouvelle variété issue d'une sélection naturelle) n'a bénéficié de la moindre prise en compte d'un risque allergique. Ainsi une nouvelle variété de kiwi à chair jaune, *Actinidia chinensis* apparaît dans l'alimentation sans émoi quiconque. Pourtant une première étude indique des variations accentuées du profil allergénique comparé à celui du kiwi vert *Actinidia deliciosa*, qui engendrera peut-être un nouveau risque allergique... [6].

En plus de 20 ans aucun risque sanitaire des OGM n'a pu être démontré [23,29]. Il s'agit cependant de biotechnologies à leur première étape, dont les réalisations sont encore relativement simples. Les plantes transgéniques de l'avenir proche coupleront plusieurs des approches précitées, dans le but d'obtenir des plantes à fort rendement, mais également à valeur nutritionnelle ajoutée, associant peut-être l'expression de substances à vocation médicamenteuse. Il est donc essentiel que ces biotechnologies bénéficient d'une large information scientifique, que leur mise en œuvre soit encadrée, et contrôlée par des pouvoirs scientifiques et réglementaires indépendants des industries. Des structures soumises à l'obligation de transparence auront à s'institutionnaliser. On lira avec intérêt le rapport présenté à l'Assemblée nationale, au nom de la mission d'information présidée par J.Y. Le Déaut, en 2005, recommandant 60 propositions soutenant l'approche scientifique des OGM, les conditions nécessaires de gestion, le respect des droits des populations et des consommateurs [16].

Références

- [1] Aalberse RC. Assessment of sequence homology and cross-reactivity. *Toxicol Appl Pharmacol* 2005;207(2 Suppl):149–51.
- [2] Alinorm 03/34. Joint FAO–WHO Food Standard Programme, Codex Alimentarius Commission, Twenty-fifth session, Rome, Italy 30 June, 5 July, 2003. Appendix 3, Guideline for the conduct of food safety assessment of foods derived from recombinant-DNA plants and Appendix 4, Annex on the assessment of possible allergenicity. Rome, Codex Alimentarius Commission, 2003, pp 47–60.
- [3] Batista R, Baltazar N, Carmo M, Cardoso C, Sao José H, de Almeida AB, et al. Lack of detectable allergenicity of transgenic maize and soya samples. *J Allergy Clin Immunol* 2005;116:403–10.
- [4] Bindeslev-Jensen C, Sten E, Earl LK, Crevel RW, Bindeslev-Jensen U, Hansen TK, et al. Assessment of the potential allergenicity of ice structuring protein type III HPLC 12 using the FAO–WHO 2001 decision tree for novel foods. *Food Chem Toxicol* 2003;41:81–7.
- [5] BSACI working party, Lack G, Chapman M, Kalsheker N, Kings V, Robinson C, Venables K. Report on the potential allergenicity of genetically modified organisms and their products. *Clin Exp Allergy* 2002;32:1131–43.
- [6] Bublin M, Mari A, Ebner C, Knulst A, Scheiner O, Hoffmann-Sommergruber K, et al. IgE sensitization profiles toward green and gold kiwifruits differ among patients allergic to kiwifruit from 3 European countries. *J Allergy Clin Immunol* 2004;114:1169–75.
- [7] Buchanan B. Genetic engineering and the allergy issue. *Plant Physiol* 2001;126:5–7.
- [8] Burks AW, Fuchs RL. Assessment of the endogenous allergens in glyphosate-tolerant and commercial soybean varieties. *J Allergy Clin Immunol* 1995;96:1008–10.
- [9] Dodo H, Konan K, Viquez O. A genetic engineering strategy to eliminate peanut allergy. *Curr Allergy Asthma Rep* 2005;5:67–73.
- [10] EFSA. Guidance document of the Scientific Panel on genetically modified organisms for the risk assessment of genetically modified plants and derived food and feed. *EFSA J* 2004;99:1–94.
- [11] FAO–WHO. Evaluation of allergenicity of genetically modified foods. Report of a Joint FAO–WHO Expert Consultation on Allergenicity of Foods Derived from Biotechnology. Rome, Food and Agriculture Organization of the United Nations (FAO), 2001.
- [12] Gilissen LJ, Bolhaar ST, Matos CI, Rouwendal GJ, Boone MJ, Krens FA, et al. Silencing the major apple allergen Mal d 1 using the RNA interference approach. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115:364–9.
- [13] Godfrin D, Senechal H, Desvaux FX, Mayer C, Hennion MC, Peltre G. Allergomes of rapeseed pollen and seed (*Brassica napus*). Communication symposium Munich WAO congress 26 juin – 01 juillet 2005.
- [14] Herman EM, Helm RM, Jung R, Kinney AJ. Genetic modification removes an immuno-dominant allergen from soybean. *Plant Physiol* 2003;132:36–43.
- [15] Lehrer SB, Bannon GA. Risks of allergic reactions to biotech proteins in foods: perception and reality. *Allergy* 2005;60:559–64.
- [16] Le Déaut JY, Ménard C. In: Les OGM : une technologie à maîtriser. Rapport 2254 à l'Assemblée nationale, au nom de la mission d'information. Ed Seven; 2005. p. 364.
- [17] Metcalfe DD, Astwood JD, Townsend R, Sampson HA, Taylor SL, Fuchs RL. Assessment of the allergenic potential of foods derived from genetically engineered crop plants. *Crit Rev Food Sci Nutr* 1996;36:165–86.
- [18] Momma K, Hashimoto W, Ozawa S, Kawai S, Katsube T, Takaiwa F, et al. Quality and safety evaluation of genetically engineered rice with soybean glycinin: analyses of the grain composition and digestibility of glycinin in transgenic rice. *Biosci Biotechnol Biochem* 1999;63:314–8.
- [19] Moneret-Vautrin DA. Risque allergique des aliments transgéniques : stratégie de prévention. *Bull Acad Natl Med* 2002;186:1391–400.
- [20] Moneret-Vautrin DA. Prévalence de la sensibilisation au pollen de colza et de maïs en France en 2005 : les informations du réseau d'allergovigilance. Communication au symposium CICBAA, Nancy 29 - 30 septembre 2005.
- [21] Pedersen MH, Hansen TK, Sten E, Seguro K, Ohtsuka T, Morita A, et al. Evaluation of the potential allergenicity of the enzyme microbial transglutaminase using the 2001 FAO–WHO Decision Tree. *Mol Nutr Food Res* 2004;48:434–40.
- [22] Prescott VE, Campbell PM, Moore A, Mattes J, Rothenberg ME, Foster PS, et al. Transgenic expression of bean alpha-amylase inhibitor in peas results in altered structure and immunogenicity. *J Agric Food Chem* 2005;53:9023–30.
- [23] Raybourne RB, Williams KM, Vogt R, Reissman DB, Winterton BS, Rubin C. Development and use of an Elisa test to detect IgE antibody to Cry9c following possible exposure to bioengineered corn. *Int Arch Allergy Immunol* 2003;132:322–8.
- [24] Robinson C. Genetic modification technology and food ILSI Europe Monograph series. 2002 (45 pages).
- [25] Scheurer S, Le Quynh L, Lorenz Y, Retzek M, Foetisch K, von Schaeven A, et al. Gene silencing is an efficient tool to reduce the allergenic

- potential of tomato fruits. Communication symposium Munich WAO congress 26 juin – 01 juillet 2005.
- [26] Smart V, Foster PS, Rothenberg ME, Higgins TJ, Hogan SP. A plant-based allergy vaccine suppresses experimental asthma via an IFN- γ and CD4⁺CD45RB⁺ T cell-dependent mechanism. *J Immunol* 2003;171:2116–26.
- [27] Spangenberg G. Hypoallergenic grass (genetically modified allergens). Communication symposium Munich WAO congress 26 juin – 01 juillet 2005.
- [28] Sten E, Stahl Skov P, Andersen SB, Torp AM, Olesen A, Bindslev-Jensen U, et al. Allergenic components of a novel food, Micronesian nut Nangai (*Canarium indicum*), shows IgE cross-reactivity in pollen allergic patients. *Allergy* 2002;57:398–404.
- [29] Sutton SA, Assa'ad AH, Steinmetz C, Rothenberg ME. A negative, double-blind, placebo-controlled challenge to genetically modified corn. *J Allergy Clin Immunol* 2003;112:1011–2.
- [30] Takagi H, Hiroi T, Yang L, Tada Y, Yuki Y, Takamura K, et al. A rice-based edible vaccine expressing multiple T cell epitopes induces oral tolerance for inhibition of Th2-mediated IgE responses. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005;102:17525–30.
- [31] Twyman R, Schillberg S, Fischer R. Transgenic plants in the biopharmaceutical market. *Expert Opin Emerging Drugs* 2005;10:185–218.
- [32] Yum HY, Lee SY, Lee KE, Sohn MH, Kim KE. Genetically modified and wild soybeans: an immunologic comparison. *Allergy Asthma Proc* 2005;26:210–6.