



# Médicaments tirés de plantes génétiquement modifiées

Des plantes génétiquement modifiées (PGM), dotées de résistances à des parasites et à des herbicides ou contenant davantage de vitamines, sont déjà sur le marché. Mais actuellement, une nouvelle génération de PGM fait son apparition dans les laboratoires de recherche: les pharmaplantes, capables de produire des médicaments. Que nous apportent ces pharmaplantes? Quels sont leurs avantages et qu'en est-il de leur sécurité?

### Transfert de gènes

Le canon à gènes sert à introduire des gènes dans le noyau de cellules végétales. Le gène est déposé sur une minuscule particule d'or, qui est ensuite projetée sur les cellules végétales au moyen du canon à gènes. Le gène peut alors parvenir dans le noyau de ces cellules.

Pour qu'une PGM puisse être utilisée comme pharmacopante, il faut lui avoir transféré le gène porteur de l'information pour le médicament recherché (qui est souvent une protéine).



### Une longue histoire

L'ère des substances pharmaceutiques obtenues en recourant au génie génétique a commencé en 1982: à l'époque, la «Food and Drug Administration» US-américaine a autorisé l'utilisation d'insuline (pour traiter le diabète) produite par des bactéries génétiquement modifiées. En 1990, on est parvenu à fabriquer de l'albumine sérique humaine (la protéine la plus abondante dans le plasma sanguin) au moyen de plantes de tabac et de pommes de terre. Toutefois, nulle part au monde un médicament obtenu dans des PGM n'a été admis jusqu'ici pour utilisation chez l'être humain. Plusieurs médicaments tirés de PGM sont en développement, quelques-uns se trouvent déjà à différentes phases de tests cliniques: c'est le cas par exemple de substances actives pour prévenir la carie et pour traiter le lymphome non-Hodgkin, une maladie cancéreuse. Deux médicaments produits dans des PGM, encore en développement, peuvent déjà être utilisés pour soigner des maladies rares (l'un d'eux est la lipase gastrique dans le traitement de la fibrose kystique).

Les pharmacopantes suscitent des espoirs non seulement pour la thérapie, mais aussi pour la prévention de maladies: aux USA, un vaccin produit dans des PGM a été admis contre une maladie virale de la volaille. Il est obtenu dans un système de production qui se sert de cultures de cellules végétales au lieu de plantes entières.

### Motivation de la production de substances pharmaceutiques dans des PGM

#### • Couverture d'une demande importante:

Plus d'un quart des médicaments en vente sur le marché sont aujourd'hui déjà obtenus à l'aide de la biotechnologie et du génie génétique. En règle générale, de tels médica-

ments proviennent de cultures de bactéries, levures ou cellules animales génétiquement modifiées. Ces méthodes de production ne devraient toutefois pas suffire pour satisfaire le besoin futur en médicaments obtenus par génie génétique. Par exemple, le vaccin contre l'hépatite B, obtenu dans des levures génétiquement modifiées, n'est pas fabriqué aujourd'hui en quantité suffisante et à un prix assez bas pour couvrir les besoins des pays en développement.

#### • Atténuation des coûts:

Les pharmacopantes devraient permettre de produire à bas prix de grandes quantités de médicaments. Les coûts d'investissement et d'exploitation des cultures de végétaux sont faibles. Pour accroître la production, il suffit d'augmenter la surface de culture. Néanmoins, l'isolement et la purification du médicament peuvent être coûteux.

#### • Diversité de substances actives et faibles risques pour l'être humain:

Les plantes peuvent potentiellement produire une grande diversité de substances actives complexes, ce qui le plus souvent n'est pas possible dans des organismes microbiens. En outre, les agents pathogènes des végétaux sont sans danger pour l'être humain. Aussi les produits fabriqués dans des plantes sont-ils considérés comme sûrs.

#### • Faible risque allergène:

Lors de leur production dans des plantes, les protéines – une des classes possibles de médicaments – sont certes modifiées en partie d'une autre manière que dans le corps humain. Les spécialistes estiment cependant improbable que ces différences puissent être à l'origine de réactions allergiques chez l'être humain.

### IMPRESSUM

#### Editrice:

Forum Recherche génétique  
SCNAT

Schwarztorstrasse 9, 3007 Berne  
www.geneticresearch.ch

Rédaction: Karen Hilzinger,  
Lucienne Rey, Jean-Marc Neuhaus

Traduction: Jean-Jacques Daetwyler

Layout: Olivia Zwygart

Photos: Lucienne Rey | Susanne Brunner  
(Institut für Pflanzenbiologie, Universität  
Zürich) | Silvia Travella (Institut für  
Pflanzenbiologie, Universität Zürich) |  
www.genfakten.ethz.ch |  
www.biosicherheit.de

Impression: Albrecht Druck und Satz,  
Obergerlafingen

Tirage: 500 Ex.

Parution: novembre 2007



#### Obtention de plantes intactes

Les cellules végétales ayant subi le transfert de gènes sont mise en culture pour obtenir des plantes intactes. L'adjonction d'un gène marqueur permet de sélectionner les plantes pour lesquelles le transfert de gènes a réussi; les plantes sans gène marqueur ne se développent pas. Les plantes cultivées avec succès sont appelées «plantes génétiquement modifiées (PGM)» ou «plantes transgéniques».

- **Mode d'administration simple:**

Il est possible que les pharmaplantes permettent d'obtenir des vaccins qui «se mangent». Mais contrairement à ce que cela peut suggérer au premier abord, ces produits ne seront pas consommés sous la forme de fruits ou légumes frais, car il faudra garantir que les doses administrées sont connues et sous contrôle. Une possibilité envisagée serait de les préparer sous forme de purées de fruits pasteurisées ayant une teneur connue en substance active. Dans ce cas, une purification laborieuse serait superflue.

#### Evaluation du risque de pharmaplantes en plein champ

Il est peu probable que des pharmaplantes seront cultivées en plein champ ces prochaines années en Suisse. On peut imaginer en revanche que de tels végétaux puissent être produits en serre, c'est-à-dire dans des conditions d'isolement. Si toutefois une demande était déposée pour une culture de pharmaplantes en plein champ, le risque devrait être examiné dans chaque cas en détail:

- **Propagation dans l'environnement:**

Il s'agit en premier lieu d'empêcher que le médicament ne se propage dans l'environnement et ne soit absorbé involontairement (et à leur insu) par des êtres humains ou d'autres organismes vivants. La substance active médicale peut parvenir dans l'environnement si elle est mangée par des animaux ou secrétée par les racines et les feuilles de la pharmaplante, ou encore si celle-ci se décompose. Le gène introduit peut être transmis au sein de l'espèce ou à des espèces étroitement apparentées ainsi que – avec une très faible probabilité – à des microorganismes. Dans ce dernier cas, les gènes ne sont toutefois plus fonctionnels; ces microorganismes ne peuvent donc pas produire le médicament en question.

- **Mélange avec des denrées alimentaires:**

La transmission du gène introduit à des plantes destinées à l'alimentation ou un mélange erroné de récoltes pourraient conduire à ce que des médicaments se trouvent mêlés à des denrées alimentaires. C'est pourquoi des personnes sceptiques à l'égard des pharmaplantes mettent en question le recours à des plantes alimentaires pour la production de médicaments. Un argument en faveur de l'utilisation de plantes alimentaires est qu'elles sont récoltées et traitées selon des techniques bien rôdées. De plus, le concept de vaccins qui «se mangent» présuppose que ceux-ci soient produits dans des plantes alimentaires. A quoi s'ajoute que des médicaments accumulés dans des graines peuvent être entreposés pour une longue durée à température ambiante et sans pertes.

- **Evaluation des risques cas par cas:**

Il n'est pas possible d'évaluer le risque de pharmaplantes de façon générale. Celui-ci doit être déterminé cas par cas pour chaque pharmaplante. Des critères importants à cet égard sont p. ex. les propriétés du médicament, son mode d'action ou sa vitesse de dégradation dans l'environnement. En outre, les différentes plantes fécondent plus ou moins facilement d'autres plantes de leur espèce ou étroitement apparentées. Le pollen de certaines plantes alimentaires fertilise fréquemment les fleurs d'autres plantes, même situées à grande distance, si bien que le gène introduit peut être transmis à des plantes destinées à l'alimentation; tandis que le pollen d'autres plantes alimentaires fertilise essentiellement leurs propres fleurs, la fécondation de celles d'autres plantes devenant alors d'autant plus improbable que la distance est plus grande.

#### Obtention d'une plante génétiquement modifiée (PGM)

Après avoir été identifié, le gène contenant l'information pour le produit recherché (il s'agit souvent d'une protéine) est isolé, puis transféré dans le noyau de cellules végétales. On obtient ainsi des cellules transformées qui peuvent se développer en plantes intactes. Pour être sûr de n'élever que des plantes contenant le nouveau gène, un gène marqueur est également introduit lors du transfert; les plantes non pourvues de ce marqueur ne se développent pas. Ensuite, les plantes transformées avec succès, dénommées «plantes génétiquement modifiées (PGM)» ou «plantes transgéniques», sont minutieusement étudiées. Il s'agit entre autres d'examiner si le gène transféré s'exprime en permanence en produisant la protéine recherchée, en quelle quantité la plante produit cette protéine et si cette dernière est correctement formée.





## Objectifs visés avec d'autres nouvelles PGM

Des plantes génétiquement modifiées (PGM), dotées de résistances à des parasites et à des herbicides ou contenant davantage de vitamines, sont déjà sur le marché. Durant les dix dernières années, la surface de cultures de PGM n'a cessé d'augmenter: elle atteint aujourd'hui dans le monde plus de 100 millions d'hectares. En comparaison, la culture de pharmacopantes n'occuperait qu'une toute petite surface. Mais aujourd'hui, les plantes modifiées génétiquement dans les laboratoires de recherche ne sont pas destinées seulement à produire des médicaments. On recourt aux PGM aussi pour produire des matériaux, par exemple des matières synthétiques ou des protéines servant à des applications industrielles. En outre, des plantes alimentaires et fourragères sont modifiées de manière à diminuer leur potentiel allergène ou à améliorer leur composition en substances nutritives. Les propriétés de plantes sont également modifiées pour rendre celles-ci capables d'absorber des polluants dans des sols contaminés ou – dans le cas de fleurs ornementales – d'accroître leur diversité de couleurs et de formes.

## Mesures de sécurité lors de la culture de pharmacopantes

Dans la discussion sur les mesures de sécurité à prendre lors de la culture de PGM, on distingue les méthodes physiques et biologiques.

- Une des **méthodes physiques** est la culture en serre, c'est-à-dire dans des conditions d'isolement. Elle constitue une étape intermédiaire courante et nécessaire entre les essais en laboratoire et la culture en plein champ. Une culture dans des conditions d'isolement est indiquée lorsqu'un contact entre les PGM et l'environnement doit être exclu pour des raisons de protection de l'environnement ou du consommateur. En Suisse, il faut s'attendre à ce qu'une culture éventuelle de pharmacopantes ait lieu ces prochaines années en serre. Dans le cas d'une culture de PGM en plein champ, le maintien d'une distance d'isolement suffisamment grande est un des moyens d'empêcher que le gène introduit se transmette à d'autres plantes; aucune plante susceptible de donner lieu à un croisement avec les pharmacopantes ne doit être cultivée dans cette zone de séparation. Les obtenteurs de variétés végétales ont déjà accumulé beaucoup d'expérience avec cette méthode dans le passé, car un mélange des différentes variétés doit être évité aussi dans la sélection conservatrice conventionnelle. Un semis de couverture, c'est-à-dire une plate-bande de plantes non-modifiées tout autour du terrain où sont cultivées les PGM, réduit la propagation du pollen, peu importe qu'il s'agisse de plantes pollinisées par le vent ou par les insectes, car la majeure partie du pollen se dépose dans le semis. On réduit ainsi la probabilité qu'un «gène étranger» soit transmis de façon incontrôlée.

## Etude approfondie

La nouvelle plante génétiquement modifiée est étudiée en détail dans une chambre climatique ou en serre. Il faut examiner entre autres si le gène transféré est stable dans la plante, s'il s'exprime toujours en produisant la protéine recherchée et si celle-ci est correctement formée. On contrôle également si la PGM présente des propriétés inattendues.



- Une **méthode biologique** permettant d'accroître la sécurité des PGM consiste à recourir à des plantes qui ne produisent pas de pollen et ne peuvent donc pas transmettre le gène qui leur a été transféré à d'autres végétaux. Dans certaines conditions, il est aussi possible de transférer le gène porteur de l'information pour le produit recherché (qui est souvent une protéine) non pas dans le noyau, mais dans les chloroplastes de la cellule végétale, car à l'instar du noyau, les chloroplastes contiennent aussi du matériel génétique. Ceux-ci sont des parties constituantes des cellules végétales qui servent à la photosynthèse, renferment de la chlorophylle et confèrent ainsi aux plantes leur couleur verte. Etant donné que le pollen de la plupart des plantes ne contient pas de chloroplastes, la propagation du gène transféré est bien endiguée. Cependant, toutes les protéines recherchées ne peuvent pas être obtenues de cette manière, car dans les chloroplastes, certaines modifications de protéines, essentielles à la fonction de ces dernières, ne sont pas effectuées naturellement par la plante.

## Bases légales en Suisse

En Suisse, les activités faisant appel à des organismes génétiquement modifiés (OGM), et donc aussi à des pharmacopantes, sont en principe autorisées. Le législateur a cependant fixé des limites sévères.

La base juridique de l'utilisation des OGM en Suisse est la loi fédérale sur l'application du génie génétique au domaine non humain (loi sur le génie génétique, LGG). La LGG a pour but de protéger l'être humain, les animaux et l'environnement contre les abus en matière de génie génétique, conserver à long terme la diversité biologique, garantir l'intégrité des



### PGM en plein champ

En Suisse, toute dissémination de plantes génétiquement modifiées – et donc aussi de pharmacopantes – nécessite une autorisation de la Confédération. Le législateur a fixé des limites sévères. La culture en plein champ doit être effectuée de manière à exclure toute propagation des PGM et de leurs nouvelles propriétés, à ne pas porter atteinte à d'autres organismes et à ne pas perturber l'équilibre des composantes de l'environnement. Il faut également assurer la séparation entre le flux des produits issus des PGM et celui des produits émanant des plantes non modifiées. Il est improbable que des pharmacopantes soient cultivées en plein air en Suisse ces prochaines années. Une éventuelle production en serre, c'est-à-dire dans des conditions d'isolement, est beaucoup plus probable.

organismes vivants, assurer la protection d'une production exempte d'organismes génétiquement modifiés ainsi que du libre choix des consommatrices et consommateurs, et encourager l'information du public.

L'ordonnance sur l'utilisation des organismes en milieu confiné (ordonnance sur l'utilisation confinée, OUC) règle l'utilisation d'OGM en milieux confinés, l'ordonnance sur l'utilisation d'organismes dans l'environnement (ordonnance sur la dissémination dans l'environnement, ODE) l'utilisation d'OGM dans l'environnement.

Toutes les activités recourant à des OGM en milieux confinés (p.ex. en laboratoire ou en serre) doivent être notifiées; suivant l'activité, celle-ci peut aussi être soumise à autorisation. Les notifications et demandes d'autorisation doivent être remises au Bureau de biotechnologie de la Confédération. Chaque activité doit faire l'objet d'une évaluation des risques. Dans un premier temps, il faut évaluer le risque découlant de l'organisme considéré. Il existe pour cela des critères fondés scientifiquement et étayés expérimentalement qui permettent de classer l'organisme parmi différents groupes, de «risque nul ou négligeable» (groupe 1) à «risque élevé» (groupe 4). Dans un second temps, c'est l'activité qui fait l'objet d'un classement. Elle est attribuée à une classe qui correspond généralement au groupe d'organismes, mais peut s'en écarter sur la base de différents critères, tels que l'ampleur de l'activité et la probabilité d'une propagation. Les mesures de sécurité à prendre sont définies en fonction de la classe d'activité. Les disséminations expérimentales ou les mises en circulation d'OGM nécessitent dans tous les cas une autorisation de la Confédération. Des services spécialisés de la Confédération (Office fédéral de l'environnement [OFEV], de

la santé publique [OFSP], de l'agriculture [OFAG], Office vétérinaire fédéral [OVF], Commission fédérale d'experts pour la sécurité biologique [CFSB], Commission fédérale d'éthique pour la biotechnologie dans le domaine non humain [CENH]), ainsi que le service compétent du canton concerné, sont associés à la procédure d'autorisation. L'autorité qui délivre l'autorisation pour les disséminations expérimentales est l'Office fédéral de l'environnement (OFEV). Pour la mise en circulation d'OGM, le but de l'utilisation détermine tant la procédure d'autorisation que l'autorité compétente pour délivrer l'autorisation; l'article 13 de l'ordonnance sur la dissémination dans l'environnement donne des précisions à cet égard.

La LGG pose des exigences sévères pour les disséminations expérimentales. Il faut notamment démontrer que les résultats recherchés ne peuvent pas être obtenus par des essais réalisés en milieu confiné, et la dissémination doit apporter une contribution à l'étude de la biosécurité. Les organismes ne doivent pas contenir de gènes de résistance aux antibiotiques couramment utilisés. Enfin, la propagation de ces organismes et de leurs nouvelles propriétés doit pouvoir être exclue. Certaines conditions doivent être remplies pour la mise en circulation d'OGM devant être utilisés directement dans l'environnement. Des essais en milieu confiné ou des disséminations expérimentales doivent avoir démontré que l'OGM ne porte pas atteinte à d'autres organismes ou ne perturbe pas gravement ou à long terme l'équilibre des composantes de l'environnement. Dans ce cas aussi, une dissémination non souhaitée des OGM ou de leurs propriétés doit être évitée.

## Evaluation générale du risque des PGM cultivées en plein champ

Les PGM destinées à être cultivées en plein champ ne doivent présenter aucun risque allant au-delà de ce qui est normalement admis dans la pratique agricole. Une question d'importance est de savoir si les PGM peuvent retourner à l'état sauvage et s'établir durablement dans l'environnement, transmettre à des plantes de la même espèce le gène qui leur a été transféré ou propager ce dernier à des espèces apparentées (croisement) ou à des bactéries et des virus. Un autre aspect essentiel dans l'évaluation des risques concerne les effets possibles des PGM sur des biocénoses et sur l'écosystème (agricole) concerné. L'évaluation des atteintes possibles à la santé, c'est-à-dire un éventuel effet toxique ou allergène du fait du gène transféré, joue aussi un rôle majeur dans l'estimation du risque. Les connaissances issues de la recherche prennent une grande importance pour répondre à de telles questions. Les autorités ne peuvent autoriser l'utilisation d'une PGM en plein champ que si aucun effet nocif inacceptable pour l'être humain et l'environnement n'est attendu. Il faut de surcroît que la séparation du flux de produits soit garantie tout au long de la production. Il est peu probable que des pharmacopantes soient cultivées en plein champ ces prochaines années en Suisse. Une éventuelle production en serre, dans des conditions d'isolement permettant de contrôler les risques mentionnés ci-dessus, est beaucoup plus vraisemblable.



Différents termes sont utilisés pour la production de médicaments dans des PGM, p.ex. «biopharming», «molecular pharming / farming», «gene pharming», «phytopharming».

### Une évaluation générale n'est pas possible

L'évaluation de la biosécurité d'OGM est effectuée cas par cas, c'est-à-dire que chaque OGM doit être évalué quant à ses propriétés spécifiques. Simultanément, les travaux sur un OGM doivent s'effectuer selon le principe du «pas à pas». En d'autres termes, le pas conduisant du milieu confiné à la dissémination expérimentale et finalement de l'essai sur le terrain à l'autorisation d'applications à grande échelle est admissible seulement s'il a été démontré que dans l'état des connaissances scientifiques, l'OGM ne constitue aucun danger pour l'être humain et l'environnement.

La production de médicaments au moyen de plantes génétiquement modifiées suscite de grands espoirs, qui vont de la fabrication de médicaments en grande quantité et à bas prix, jusqu'à la forme galénique simple de vaccins qui «se mangent» sous la forme d'une purée de fruits, en passant par l'obtention d'une large diversité de substances actives dont l'application offre des avantages de sécurité lors de leur application en médecine humaine. Cette approche peut avoir de l'avenir avant tout si les avantages mentionnés compensent les coûts de minimisation des risques: ne sera-t-il possible de cultiver des pharmaplantes en toute sécurité qu'à grands frais dans des conditions d'isolement, ou des méthodes physiques et biologiques seront-elles développées qui garantiront une haute sécurité des pharmaplantes en plein champ? Des pharmaplantes seront-elles développées qui produiront la substance active recherchée en grande quantité et cette substance pourra-t-elle être isolée et purifiée à un coût suffisamment avantageux? Il est impossible d'estimer l'avantage et le risque des pharmaplantes de façon générale: l'évaluation doit se faire cas par cas, chaque pharmaplante doit être évaluée quant à ses propriétés spécifiques.

### Médicaments tirés de PGM

Contrairement à ce qu'on pourrait penser au premier abord, les pharmaplantes ne peuvent pas être consommées telles quelles, car il faut garantir que les doses administrées soient connues et sous contrôle. Plusieurs médicaments tirés de PGM sont en développement; mais aucun d'eux n'a encore été autorisé en médecine humaine. Les pharmaplantes pourraient avoir de l'avenir si leurs avantages compensent les coûts de minimisation de leurs risques.



**Vous trouverez de plus amples informations sur les PGM, les pharmaplantes et le droit en vigueur p.ex. aux adresses suivantes:**

- Informations du Forum Recherche génétique sur le génie génétique en production végétale: [www.geneticresearch.ch/f/themen/Gentechnik\\_im\\_Pflanzenbau/index.php](http://www.geneticresearch.ch/f/themen/Gentechnik_im_Pflanzenbau/index.php)
- Informations sur les pharmaplantes, état actuel et biosécurité: [www.biosicherheit.de/de/fokus/pharmapflanzen](http://www.biosicherheit.de/de/fokus/pharmapflanzen) (en allemand et anglais)
- Consortium de recherche sur le développement de stratégies de production de médicaments dans des plantes: [www.pharma-planta.org](http://www.pharma-planta.org) (en anglais)
- Office fédéral de l'environnement (OFEV) – Biotechnologie: [www.bafu.admin.ch/biotechnologie/index.html?lang=fr](http://www.bafu.admin.ch/biotechnologie/index.html?lang=fr)
- Recueil systématique du droit fédéral: <http://www.admin.ch/ch/f/rs/rs.html>