

FICHE D'INFORMATION DESTINEE AU PUBLIC

Elaborée par MERISTEM THERAPEUTICS concernant l'essai en champ de maïs transgénique exprimant l'ADNc codant pour la Lipase gastrique pour des applications santé (selon un programme d'expérimentation pluriannuel de 4 ans) ¹

NUMERO D'ENREGISTREMENT CGB : B/FR/00.02.07

En application de la loi 92-654, du 13 juillet 1992, le Ministre chargé de l'Agriculture, après avis de la commission d'étude de la dissémination des produits issus du génie génétique (Commission du Génie Biomoléculaire) placée auprès des Ministères chargés de l'Agriculture et de l'Environnement, a donné l'autorisation d'effectuer un essai en champ de maïs génétiquement modifié sur le territoire de la commune de **Mollans sur Ouvèze (26170)**.

Période de culture de Mai à Octobre 2002

Responsable à contacter pour tout renseignement concernant l'essai au champ de maïs génétiquement modifié :

MERISTEM Therapeutics
8, rue des Frères Lumière
63100 Clermont-Ferrand
Télécopie : 04 73 98 68 19

Ministère de l'Agriculture et de la Pêche
Secrétariat de la Commission du Génie Biomoléculaire
251, rue Vaugirard
F- 75732 Paris Cedex 15
Télécopie : 01 49 55 59 48

1- DESCRIPTION SYNTHETIQUE DES PLANTES GENETIQUEMENT MODIFIEES

Les plantes de maïs utilisées dans cet essai produisent dans leurs grains, une lipase gastrique utilisée à des fins médicales, pour traiter en particulier les troubles digestifs des patients atteints de la mucoviscidose.

La lipase gastrique produite dans ce maïs est une protéine permettant la digestion des triglycérides apportés par l'alimentation et leur assimilation au niveau de l'intestin grêle. Les lipides, principalement les triglycérides, constituent le principal apport calorique dans notre alimentation. La lipase gastrique est donc une enzyme très importante dans le processus de digestion des graisses. Il a été montré que 20 mg de lipase gastrique étaient produits naturellement à chaque repas chez l'homme.

MERISTEM® souhaite pouvoir développer cette lipase gastrique pour le traitement de l'insuffisance pancréatique exocrine (IPE), maladie qui affecte principalement les patients atteints de mucoviscidose ou ceux présentant des pathologies du pancréas telles que le cancer du pancréas ou la pancréatite chronique. L'IPE se caractérise par l'impossibilité, par le pancréas, de faire passer dans le système digestif les enzymes nécessaires à l'assimilation de la nourriture.

¹ **Avertissement** : la présente fiche d'information du public est rédigée sous la seule responsabilité du demandeur sur la base du dossier de demande d'autorisation en tenant compte des prescriptions de la Commission du Génie Biomoléculaire en ce qui concerne les conditions d'expérimentations.

La mucoviscidose est la maladie génétique la plus fréquente dans les pays occidentaux. En effet, 70 000 personnes sont atteintes dans le monde (source «*Cystic Fibrosis Foundation*»). Ce mode de production de la lipase gastrique par les plantes pourrait être une alternative totale ou partielle aux extraits pancréatiques de porc actuellement utilisés et inefficaces chez environ 15% des patients atteints de mucoviscidose.

Les maïs utilisés sont également tolérants à un herbicide, ce qui a permis de réaliser facilement leur sélection pendant toutes les phases de développement.

L'information génétique, permettant la production de la lipase gastrique, a été introduite dans des cellules de maïs à partir desquelles de nouvelles plantes ont été produites. L'une de ces plantes a été sélectionnée pour ses performances à produire la lipase gastrique et a permis d'obtenir la descendance qui est mise au champ.

2- BUT DE LA DISSEMINATION

Cet essai a pour but la production de grains de maïs pour en purifier la lipase gastrique et l'amélioration des conditions de production de la biomasse. Une fois récoltés et nettoyés, les grains seront utilisés comme matière première végétale (biomasse) à partir de laquelle le principe actif pharmaceutique (la lipase gastrique) sera extrait et purifié. Ce principe actif sera utilisé pour poursuivre le développement clinique et pharmaceutique de la lipase (études de stabilité, étude galénique, essais cliniques sur des volontaires...).

Aujourd'hui, il n'existe pas d'autre technologie que les plantes pour produire ce principe actif aux quantités demandées, dans des conditions de bio-sécurité maximale et à un coût acceptable par le malade et la sécurité sociale. De plus, les quantités en principe actif demandées pour le développement clinique d'un tel médicament ne permettent pas d'être obtenues en serre.

3- EVALUATION DES EFFETS ET DES RISQUES POUR LA SANTE PUBLIQUE ET POUR L'ENVIRONNEMENT

Le maïs en Europe n'existe que sous la forme cultivée et non spontanée. En particulier, en Europe, il n'existe pas d'espèce sauvage sexuellement compatible susceptible d'être pollinisée par des maïs, ceux-ci ne pouvant polliniser que d'autres maïs. Compte tenu des précautions prises (Cf. paragraphe 4), le risque de dissémination de pollen ou de grains est très faible.

L'évaluation des risques pour la santé publique, établie par des experts de la Commission du Génie Biomoléculaire, a montré, sur la base des connaissances acquises, que les produits d'expression des gènes introduits ne sont pas réputés toxiques pour l'homme et l'animal. Les études toxicologiques ont aussi démontré que des doses importantes quotidiennes de lipase purifiée n'avaient aucun effet toxique. Les études de phase I, réalisées sur des volontaires sains (hommes et femmes non atteints par la maladie), ont également permis de montrer une excellente tolérance de la lipase gastrique en administration orale unique et répétée.

Les lipases et la lipase gastrique en particulier sont des protéines naturellement présentes en grande quantité dans le système digestif de tous les animaux. On trouve également des lipases chez les plantes où elles ont des fonctions métaboliques variées. Pour notre projet, la lipase gastrique est exprimée exclusivement dans les grains de maïs. A notre

¹ **Avertissement** : la présente fiche d'information du public est rédigée sous la seule responsabilité du demandeur sur la base du dossier de demande d'autorisation en tenant compte des prescriptions de la Commission du Génie Biomoléculaire en ce qui concerne les conditions d'expérimentations.

connaissance, elle ne confère pas aux plantes des capacités nouvelles de multiplication et d'adaptation à l'environnement. Les essais en champ réalisés depuis 1997 n'ont montré aucun comportement particulier du maïs.

4- METHODES ET PLANS DE SUIVI DES OPERATIONS ET D'INTERVENTION EN CAS D'URGENCE

Cette culture fait l'objet d'une surveillance particulière du fait de son utilisation médicale. En particulier, elle suit une filière spécifique et est destinée exclusivement à une utilisation pharmaceutique. En cas de nécessité et bien qu'il soit difficile d'en imaginer la nature, cet essai peut être arrêté à tout moment par les moyens agricoles courants (traitements mécaniques ou autres).

La culture est une étape importante de cette filière pharmaceutique puisqu'elle est la source du principe actif utilisé dans le futur médicament. Ceci explique les contrôles réguliers depuis le semis jusqu'à la livraison des grains. De plus, la culture doit être menée de façon à protéger la qualité du principe actif et à éviter toute contamination croisée. C'est pourquoi toutes les consignes recommandées sont scrupuleusement suivies. En particulier, on peut souligner que :

- La parcelle sera distante d'au moins 400 m d'autres champs de production de maïs,
- Chaque intervention sur la parcelle sera notée, datée, signée dans un dossier de production qui sera archivé de façon à permettre une traçabilité détaillée,
- La parcelle sera entourée d'au moins 4 rangs de maïs commun. Ces rangs seront détruits après floraison pour éviter toute formation de grain viable,
- Le pollen apporté par du maïs commun non transgénique fécondera le maïs transformé mâle stérile (non producteur de pollen transgénique fertile) qui sera castré par précaution supplémentaire,
- Les outils agricoles susceptibles de transporter du pollen ou des grains, seront nettoyés avant et après intervention, sur la parcelle de culture,
- Les procédures d'intervention sur la culture (semis, nettoyage des machines, destruction des rangs de bordure...) seront connues et appliquées par le personnel en charge de la culture,
- Le personnel de MERISTEM® et les services de la protection des végétaux effectueront des contrôles pendant toute la culture,
- Les excédents de culture non utilisés pour l'expérimentation seront détruits et aucun produit ne sera utilisé pour la consommation animale et humaine,
- La parcelle ne sera pas replantée en maïs l'année suivant cet essai, ceci afin de surveiller et d'éliminer les éventuelles repousses avant floraison.

¹ **Avertissement** : la présente fiche d'information du public est rédigée sous la seule responsabilité du demandeur sur la base du dossier de demande d'autorisation en tenant compte des prescriptions de la Commission du Génie Biomoléculaire en ce qui concerne les conditions d'expérimentations.