

Incubio Breeding

Kfé 14 : L'agriculture Biologique et les Techniques d'Édition du Génome (NTG)

29 avril 2024

Intervenants :

- Pierre Barret, ingénieur de recherche à l'INRAE de Clermont-Ferrand. Il travaille notamment sur les techniques d'édition du génome du blé tendre.
- Guy Kastler est paysan retraité dans le sud de l'Hérault où il faisait du vin et du fromage de brebis en agriculture biologique et membre de la confédération paysanne qu'il représente sur les questions de semences et d'OGM.
- Muriel Lightbourne : Muriel Lightbourne est conseillère juridique à la direction des affaires juridiques d'INRAE.

Résumé de la présentation de Pierre Barret :

La technique des NGT consiste à utiliser CRISPR CAS9 (qui est une protéine d'origine bactérienne aux propriétés anti-virales) qui est aussi appelé « ciseaux moléculaires ». Elle peut trouver précisément une séquence d'ADN qu'elle peut couper.

Que peut-on faire avec cette technologie ?

Voici un exemple d'une première technique :

La séquence d'ADN est composée de quatre lettres A, T, G, C formant une suite qui contient une information sous la forme d'un gène. Le codage de cette information engendre diverses actions (synthèses de molécules, inhibition, etc.). CRISPR CAS9 peut cibler une partie d'un gène et réaliser une coupure à un endroit précis. Cette coupure sera plus ou moins bien réparée. Si elle est bien réparée, la coupure se refait indéfiniment jusqu'au moment où les systèmes de réparation font une erreur. « Léa est une ado qui lit sur son lit » pourrait ainsi devenir « Léa est ». L'application la plus basique de CRISPR CAS9 consiste donc à éteindre un gène, c'est à dire que l'information n'est plus dans l'ADN.

La deuxième technique possible s'appelle le *base editing* soit « l'édition de base » en français. Une enzyme va changer une lettre sans éteindre le gène. « Léa est une ado qui lit sur son lit » pourrait ainsi devenir « Léa est une ado qui rit sur son lit. » Cela forme un nouvel allèle, c'est-à-dire une nouvelle version du gène.

La dernière technique s'appelle le *prime editing*. C'est la technique que la plupart des gens qui travaillent dans ce domaine en France essayent de développer aujourd'hui. Cette technique consiste à

réécrire en choisissant exactement les lettres à changer dans la zone qui nous intéresse. « Léa est une ado qui lit sur son lit » pourrait ainsi devenir « Léa est une fée qui rit sur les ifs ».

Pour donner un ordre de grandeur, la longueur de la séquence du blé sur laquelle il travaille est l'équivalent de la distance entre Paris et Sydney soit 16 000 km pour une base qui équivaldrait à un millimètre. Donc sur ces 16 000km, le ciblage avec CRISPR9 de 20 bases, permet de cibler 2 cm.

Quelles sont les utilisations de ces techniques ?

En recherche, ce qui est intéressant c'est d'éteindre un gène pour étudier sa fonction en observant la conséquence de cette extinction. Par exemple, si vous pensez avoir identifié un gène chez une plante qui pourrait coder pour la résistance à une maladie, il suffit d'éteindre le gène et observer si la plante devient sensible à la maladie. Cette méthode a donné lieu à des caractères intéressants comme par exemple la résistance du blé au mildiou.

Avec les techniques du *base editing* et du *prime editing*, on peut se poser des questions plus précises telles que : pourquoi les changements de telles bases induit une résistance ou une sensibilité de la plante ? Quelles sont les combinaisons de base qui vont nous permettre de moduler cette résistance ? Pour l'instant, il n'y a pas beaucoup d'applications qui sont prêtes à être mises sur le marché.

L'un des points de discussion majeurs concerne les mutations hors cible, c'est-à-dire les mutations qui ne sont pas prévues car CRISPR CAS9 ne se positionne pas au bon endroit. Les mutations hors cible dites « sur pseudo-cible » concernent les fois où le système CRISPR CAS9 se positionne sur une séquence qui ressemble à la séquence sur laquelle il est censé se positionner. Cela peut donc générer une mutation ailleurs mais sur une séquence homologue.

Il est facile d'identifier les mutations hors cibles lorsque les scientifiques peuvent comparer avec la séquence du génome mais s'ils ne l'ont pas il est plus compliqué de les identifier. Aussi, certaines mutations hors cible sont très difficiles à détecter car les génomes ne sont pas statiques.

Aujourd'hui on ne sait pas si ces mutations hors cible sont dues à la technique ou bien si elles apparaissent de façon sporadique. Elles sont beaucoup étudiées en médecine, qui a des applications majeures concernant ces technologies, puisqu'il ne faut pas de mutations hors cible.

Néanmoins, pour donner un ordre de grandeur, entre deux variétés de blé, il y a à peu près 200 000 différences soit 200 000 mutations. Ainsi, avoir trois ou quatre hors cible est insignifiant.

Le deuxième point de discussion concerne la détection.

Il n'y a rien qui n'existe pas dans la nature. « Léa est une ado qui lit sur son lit » et « Léa est une ado qui rit sur son lit » sont deux allèles d'un gène. Le « r » pourrait provenir d'une autre variété. Ainsi, il est difficile de différencier si la mutation a été provoquée par la technique ou bien si elle existait d'ores et déjà naturellement dans son environnement.

La détection est notamment fondamentale dans le cadre de la réglementation de l'agriculture biologique est fondamentale pour la cohabitation avec d'autres types de culture.

Le troisième point de discussion concerne la protection.

Si la variété initiale contient « Léa est une ado qui lit sur son lit » et une variété qui a été issue d'une expérience d'édition du génome contient « Léa est une ado qui rit sur son lit », alors la question, qui se pose beaucoup au niveau européen actuellement, est : est-ce que cette mutation est brevetable ? Au niveau européen, on essaye aujourd'hui de faire en sorte que ce ne soit pas brevetable.

S'il n'y a pas de détection, il n'y aura pas de protection car on ne peut pas protéger quelque chose qu'on ne peut pas détecter.

Un dernier point sur la naturalité.

L'édition du génome est, à priori, identique à ce qu'on aurait pu obtenir en faisant des milliards de croisements. Ainsi, est-ce que cette méthode peut être considérée comme étant artificielle ou naturelle ?

La notion de valeur d'usage et d'intention est importante dans la réglementation. Est-ce qu'une action déterminée est plus dangereuse qu'une action en proie au hasard ?

La seconde variété « Léa est une ado qui rit sur son lit » pourrait très bien être soit une plante OGM soit issue de la variabilité naturelle et donc non OGM.

Dans le monde et en France, il existe des OGM non régulés qui sont issus d'expériences de mutagenèse. Ils sont non régulés parce qu'ils ont vu le jour avant le début des réglementations OGM et, étant donné qu'ils n'ont pas posé de problème, on leur confère une valeur d'usage. Ces plantes OGM non régulées peuvent ainsi être cultivées dans n'importe quel type d'agriculture en France et dans le monde.

En *base editing*, pour reprendre l'exemple de Léa, comme le r a été changé de place de façon déterministe par une technique qui est apparue après la réglementation de 2001, les plantes qui sont issues de cette méthode sont considérées depuis 2018 comme une plante OGM.

La réglementation est donc complexe puisque la détection de la méthode de modification génétique ou l'absence de modification génétique d'une plante est difficile.

Résumé de la présentation de Guy Kastler

Guy Kastler est paysan retraité dans le sud de l'Hérault où il faisait du vin et du fromage de brebis en agriculture biologique et membre de la confédération paysanne qu'il représente sur les questions de semences et d'OGM. Il fut également membre du haut conseil des biotechnologies et il intervient aussi au niveau européen et international dans des discussions liées aux semences et à la convention sur la diversité biologique.

La commission européenne a proposé que, pour les NTG1 soit 90% des OGM issus de NTG, seules les semences soient étiquetés, car l'union européenne fait partie du protocole de Carthagène ¹ qui impose la traçabilité pour les produits vivants issus de ces nouveaux OGM. Néanmoins, ce protocole ne règlement pas les produits non vivants issus de ces nouveaux OGM. La commission européenne a donc proposé de ne pas étiqueter les produits alimentaires (fruits, légumes, céréales, etc.).

En revanche, le parlement européen a proposé de les étiqueter également ce qui est un soulagement pour la filière agriculture biologique car, si les produits ne sont pas étiquetés, les consommateurs ne sauront pas ce qu'ils achètent.

Cependant, l'obligation de publication des procédés de détection et d'identification de tous les organismes issus de ces nouvelles techniques n'a pas été proposé par la commission européenne et n'a pas été votée par le parlement malgré son indispensabilité pour la traçabilité. La publication de ces procédés est à la base de l'application de la directive actuelle de 2001/18. Cette directive a été adoptée en 2001 et il a fallu plusieurs années pour établir les règlements permettant le contrôle de son application publiés en 2003. Un programme de recherche a été chargé de mettre au point les procédures réglementaires de détection et d'identification des OGM transgéniques. Mais ces procédures ne s'appliquent pas aux OGM non transgéniques qui n'étaient pas développés à cette époque.

Selon Guy Kastler, affirmant ne pas être scientifique, il y a une controverse énorme. Selon de nombreux scientifiques et l'organe subsidiaire technique et scientifique de la convention sur la diversité biologique, il serait possible de mettre au point des protocoles de détection et d'identification adaptés aux OGM issus de NTG. Mais ils reconnaissent que les protocoles réglementaires ne sont pas encore au point pour être utilisés en routine. C'est d'ailleurs la raison pour laquelle la commission européenne, suite à la pression de nombreux parlementaires, a décidé de financer deux programmes de recherche pour mettre au point ces protocoles au niveau européen. À l'heure actuelle, « on a une proposition de texte réglementaire qui me rappelle la période où la vitesse sur les autoroutes était limitée à 130 mais qu'il n'y avait pas de radars. Et tout le monde roulait à 160. Il n'y avait pas les outils pour contrôler que la limitation soit respectée et finalement elle n'était pas respectée. »

Ainsi, si des opérateurs ne déclarent pas leurs produits alors ils ne seront pas étiquetés et il y aura des OGM dans la bio. Cela pose un problème dans la mesure où les consommateurs bio ne veulent pas d'OGM et, à l'heure actuelle, beaucoup déclarent ne rien vouloir qui est issus de ces nouvelles techniques.

¹ * Le protocole de Carthagène porte sur la prévention des risques biotechnologiques relatif à la Convention sur la diversité biologique. Il a été signé le 29 janvier 2000 dans le cadre de l'ONU, à la suite de la Convention sur la diversité biologique adoptée à Rio en 1992. Il constitue le premier accord international environnemental sur les OGM et est entré en vigueur le 11 septembre 2003.

Aussi, les personnes détenant les brevets détiennent obligatoirement les procédés pour identifier et détecter une contrefaçon de manière à pouvoir la poursuivre et récupérer les royalties qui leur sont dues ou les interdire. Mais le droit des brevets n'impose pas la publication de ces procédés qui restent donc confidentiels.

Par ailleurs, en Espagne le maïs transgénique a été cultivé massivement et les maïs de populations traditionnelles des paysans bio se sont fait contaminés au bout de deux ou trois ans par les transgènes du maïs Bt parfois à hauteur de plus de 30%. Donc sans ces procédés de détection et d'identification, la coexistence est impossible car on ne peut pas garantir qu'il n'y a pas d'OGM dans un champ.

Le parlement européen assure que la présence fortuite d'OGM issus de NTG dans le bio est inévitable mais que cela ne constituera pas une violation au règlement bio. Cependant, cela constitue une violation de la crédibilité de la bio si les consommateurs l'apprennent.

En agroécologie ou en agriculture biologique, en l'absence d'intrants chimiques de synthèse, il n'y a pas d'autre solution que d'adapter les cultures aux terroirs et aux climats locaux. Cela est possible en utilisant chaque année une partie de la récolte qu'on sélectionne parmi les meilleures plantes pour la reproduire localement. Ce sont les sélections paysannes. Si les semences sont brevetées, ces sélections seront impossibles. Ce sera le cas pour semences paysannes, le matériel hétérogène ou les nouvelles variétés de conservation contenant des matières biologiques ou des informations génétiques brevetées issues de ces nouvelles techniques ou des traits natifs qui ne se distinguent pas de traits brevetés. Lorsqu'il y a un brevet, l'exception de l'agriculteur qui l'autorise à ressemer une partie de sa récolte en payant des royalties ne s'applique en effet qu'aux variétés couvertes par un droit d'obtention végétale. Or le matériel hétérogène et les variétés de conservation ne peuvent pas être couvertes par un droit d'obtention végétale. Donc il n'y aura plus de possibilités d'avoir des plantes adaptées à chaque terroir et à chaque mode de culture.

Un autre amendement adopté par le Parlement européen concerne l'application du droit des brevets. Il dit qu'un brevet ne peut pas être accordée si on ne peut pas distinguer le produit breveté d'un produit issu de procédés essentiellement biologiques ou d'un produit naturel. Aujourd'hui le Conseil européen n'a pas trouvé de position commune à cause de ce problème des brevets car il y a seulement quatre ou cinq pays au niveau européen qui abritent des industries qui revendiquent des brevets sur des plantes. En France, il n'y a qu'un seul semencier qui travaille avec les brevets « Limagrain-Vilmorin ». Les autres sociétés semencières n'auront pas accès aux nouvelles techniques génomiques car elles n'ont pas accès aux droits de licence des brevets de leurs concurrents qui sont refusés ou offerts à des prix et conditions d'exploitation dépassant tout possible retour sur investissement.

Résumé de la présentation de Muriel Lightbourne

Muriel Lightbourne est conseillère juridique à la direction des affaires juridiques d'INRAE.

Le contexte dans lequel le projet de règlement est intervenu

Le Conseil d'Etat avait été saisi par la confédération paysanne, le réseau semences paysannes et un certain nombre d'autres organisations dans l'objectif de faire reconnaître que les variétés rendues tolérantes aux herbicides étaient en réalité des OGM. Le Conseil d'Etat avait renvoyé sous forme de questions préjudicielles à la cour de justice qui a rendu un premier arrêt en 2018 considérant que l'ensemble des nouvelles techniques de génomique, dont les variétés rendues tolérantes aux herbicides, étaient bien soumises aux règles sur les OGM et en particulier la directive 2001/18 portant sur la dissémination volontaire dans l'environnement en précisant que certains pouvaient être exemptés.

Les points les plus saillants de l'arrêt énonçant que les organismes obtenus au moyen de méthodes de mutagenèse, qui n'ont pas été traditionnellement utilisés pour diverses applications et dont la sécurité n'est pas avérée depuis longtemps, relèvent du champ d'application de la directive 2001/18 et sont dès lors soumis aux obligations qui en découlent à savoir l'évaluation des OGM, leur autorisation ou non et leur étiquetage. La Cour de justice retenait ensuite que la question se posait aussi par rapport à l'application de la directive catalogue sur les espèces de plantes agricoles qui doit donc, elle aussi, être interprétée en ce sens. Ainsi, sont exemptées des obligations, selon l'article 4 de cette directive, « les variétés génétiquement modifiées obtenues au moyen de méthodes de mutagenèse qui ont été traditionnellement utilisées pour diverses applications et dont la sécurité est avérée depuis longtemps. »

Les organismes obtenus au moyen de techniques/méthodes de mutagenèse qui n'ont pas été traditionnellement utilisées pour diverses applications et dont la sécurité n'est pas avérée depuis longtemps relèvent du champ d'application de la directive 2001/18 et sont, dès lors, soumis aux obligations qui en découlent « (évaluation, autorisation, étiquetage). »

Les États membres ont la faculté de définir leur régime juridique en soumettant » les organismes obtenus au moyen de techniques/méthodes de mutagenèse qui n'ont pas été traditionnellement utilisées, dans le respect du droit de l'Union, en particulier des règles relatives à la libre circulation des marchandises édictées aux articles 34 à 36 TFUE, aux obligations prévues par la directive 2001/18 ou à d'autres obligations.

Le gouvernement français a tenté d'établir de nouvelles règles en modifiant le code rural et le code de l'environnement, mais a rencontré l'opposition d'autres États membres en raison de désaccords sur la distinction faite par la France entre les techniques de mutagenèse *in vivo* et *in vitro*.

D'où un deuxième renvoi préjudiciel vers la CJUE, qui s'est prononcée en février 2023 : l'exemption doit être écartée seulement s'il est établi que les modifications obtenues du matériel génétique sont différentes de celles de la mutagenèse traditionnelle. Or, le fait que ces modifications soient obtenues *in vitro*, plutôt qu'*in vivo*, ne justifient pas une telle décision.

La Commission européenne a demandé à l'EFSA d'élaborer des critères à prendre en considération pour l'évaluation des risques des plantes produites par mutagenèse ciblée, cisgénèse et intragenèse :

si une ou plusieurs séquences d'ADN exogène sont présentes (critère 1), si cette séquence provient du pool génétique des obtenteurs (critère 2), le type d'intégration (critère 3) et si un gène végétal endogène est interrompu (critère 4). Deux autres critères sont utilisés pour évaluer l'historique sécuritaire de l'utilisation (critère 5) et la structure et la fonction du nouvel allèle (critère 6).

La Commission a proposé un règlement en juillet 2023 qui distingue les plantes obtenues par mutagenèse ciblée des plantes transgéniques. Les premières seraient soumises à un régime allégé de contrôle, tandis que les secondes resteraient régies par la législation existante sur les OGM.

Le Parlement européen a adopté en février 2024, malgré un vote très serré, la proposition de règlement de la Commission, en maintenant la distinction entre les plantes avec moins de 20 mutations génétiques (NGT 1) et celles avec plus de 20 mutations (NGT 2). Ce seuil de mutation provient d'une étude du Joint Research Centre (JRC) de la Commission Européenne et du Scientific Advice Mechanism (SAM), portant sur les plus grandes probabilités de mutations qui peuvent se produire spontanément. Cependant, le Parlement envisage de modifier ce seuil et de demander une liste publique des NGT1.

Les deux catégories de NGT1 et NGT2 (régime OGM allégé) suggérées par la Commission demeurent, avec obligation d'étiquetage pour les deux et demeurent interdites en production biologique.

La commission doit établir deux rapports : un sortira d'ici juin 2025 sur l'impact des droits de propriété intellectuelle sur les NGT et un second qui doit être reproduit d'ici 7 ans sur la perception des NGT par les consommateurs et les producteurs.

Le Parlement européen fait également une proposition d'amendement de l'article 9 de la directive 98/44 sur la protection par brevet des inventions biotechnologiques, consistant à interdire les brevets sur toutes les plantes NGT.