



HAL
open science

Éditer le génome des plantes

Carole Caranta, Christian Huygue, Isabelle Litrico, Nicole Ladet, Anna Mutelet

► **To cite this version:**

Carole Caranta, Christian Huygue, Isabelle Litrico, Nicole Ladet, Anna Mutelet. Éditer le génome des plantes. "Ressources" n°5, la revue INRAE, 5, pp.44-68, 2024, 10.17180/s664-h318 . hal-04523791

HAL Id: hal-04523791

<https://hal.inrae.fr/hal-04523791v1>

Submitted on 11 Apr 2024

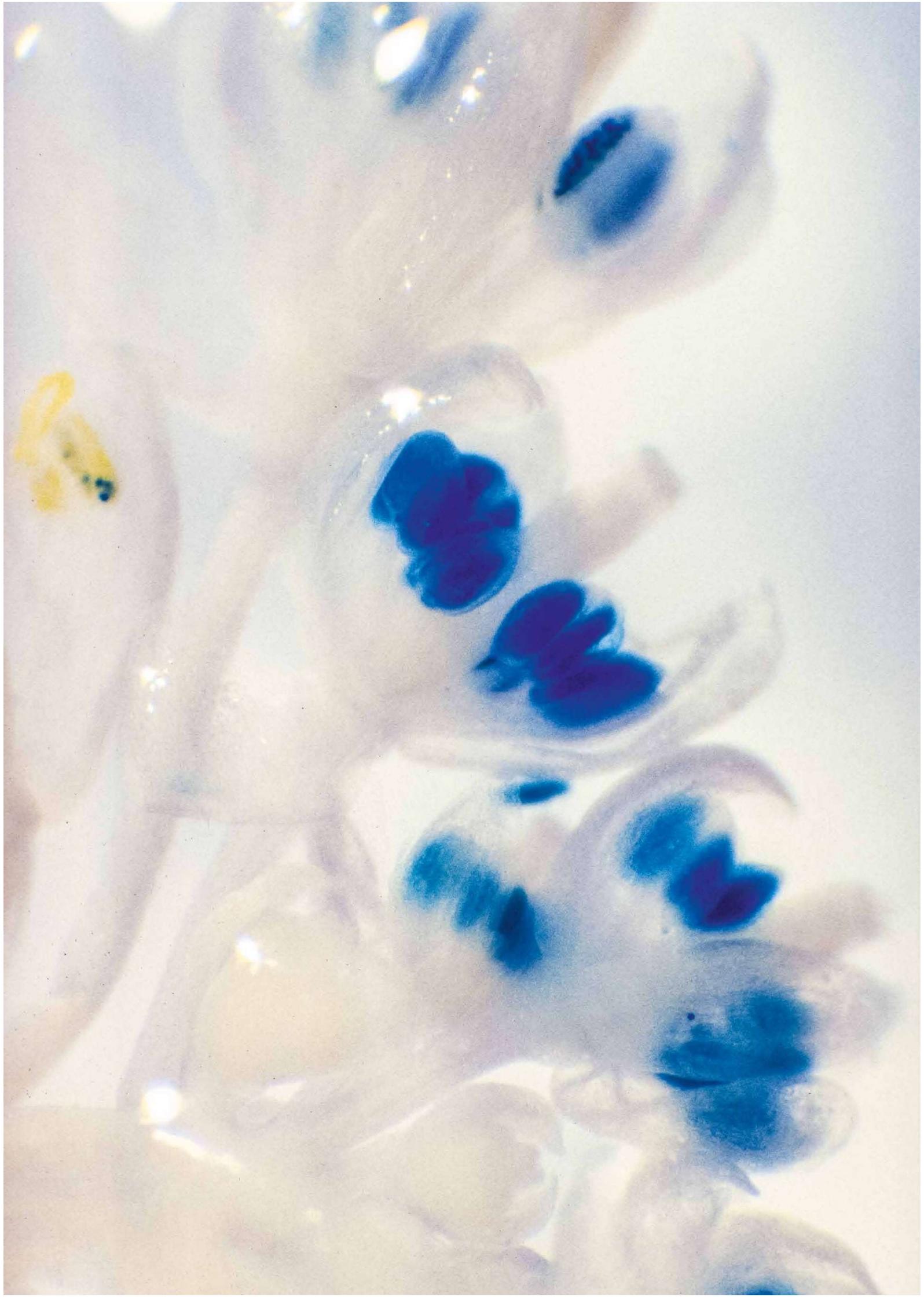
HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Copyright

ÉDITER LE GÉNOME DES PLANTES

Les cultures du futur devront résister à la sécheresse, au gel, produire avec moins d'engrais et de pesticides, pourvoir à nos besoins alimentaires et non alimentaires, fournir des services environnementaux...
À côté des méthodes d'amélioration des plantes déjà pratiquées, que gagnerait-on à utiliser les techniques d'édition du génome ? Avec quels risques ?



LEXIQUE

ÉDITION DU GÉNOME

Désigne plusieurs techniques d'intervention sur le code génétique d'un organisme. Parmi elles, la technique CRISPR-Cas9, découverte en 2012, supplante aujourd'hui toutes les autres.

ACIDE DÉSOXYRIBO-NUCLÉIQUE (ADN)

Présente dans toute cellule vivante, cette molécule, composée d'une suite de 4 bases chimiques [A, T, G ou C], est le support qui code les caractères transmis à la descendance.

SÉQUENCE D'ADN

Succession linéaire des bases A, T, G ou C, porteuse d'une information biologique.

CHROMOSOME

Formé d'une molécule d'ADN et de protéines, le chromosome porte les gènes, transmis lors des divisions cellulaires.

GÈNES

Les gènes correspondent à des portions d'ADN bien identifiées, localisables sur un chromosome, et codent pour les différents caractères héréditaires.

ALLÈLE

Un allèle est une version d'un gène donné. En général, différentes versions existent pour un même gène chez une espèce. Elles codent les variations d'un caractère [ex. couleurs de fleurs].

CARACTÈRES HÉRÉDITAIRES

Attributs réellement observables chez une plante, transmis d'une génération à la suivante.

ENZYME

Protéine ayant la propriété de catalyser [déclencher] des réactions chimiques nécessaires au fonctionnement d'un organisme vivant.

MUTATION

Modification, naturelle ou provoquée, de la séquence d'ADN. Elle peut générer un nouvel allèle, voire aboutir à un nouveau caractère.

MARQUAGE MOLÉCULAIRE

Cette technique permet de révéler des différences [mutations] de séquences d'ADN entre individus.

→
Cellules au stade de la méiose, où les 2 jeux de chromosomes se séparent.

© INRAE - Anne-Marie Tanguy

CERTIFICATS D'OBTENTION VÉGÉTALE (COV)

Les COV désignent un régime de protection semi-ouvert destiné à protéger l'obteneur d'une nouvelle variété, sans empêcher les concurrents d'accéder au patrimoine génétique de la variété protégée, pour développer et commercialiser de nouvelles variétés [privilège du sélectionneur].

Le COV garantit à l'agriculteur le droit de ressemer, moyennant le paiement d'une redevance [privilège de l'agriculteur].
→ Conditions d'octroi : remplir les critères de distinction, homogénéité, stabilité [DHS] fixés par des standards internationaux, espèce par espèce.

BREVET

Les brevets encouragent l'innovation en accordant un droit exclusif temporaire qui permet à l'inventeur d'obtenir un retour sur investissement. En contrepartie, la connaissance produite par l'invention est diffusée au public, et entre dans le domaine public à l'issue de la protection. La politique de licence envisagée pour l'utilisation d'un brevet peut aller de la licence exclusive à la licence non exclusive, à des coûts plus ou moins accessibles à un grand nombre d'acteurs. Les variétés DHS en restent exclues en Europe.



DE QUOI PARLE-T-ON ?

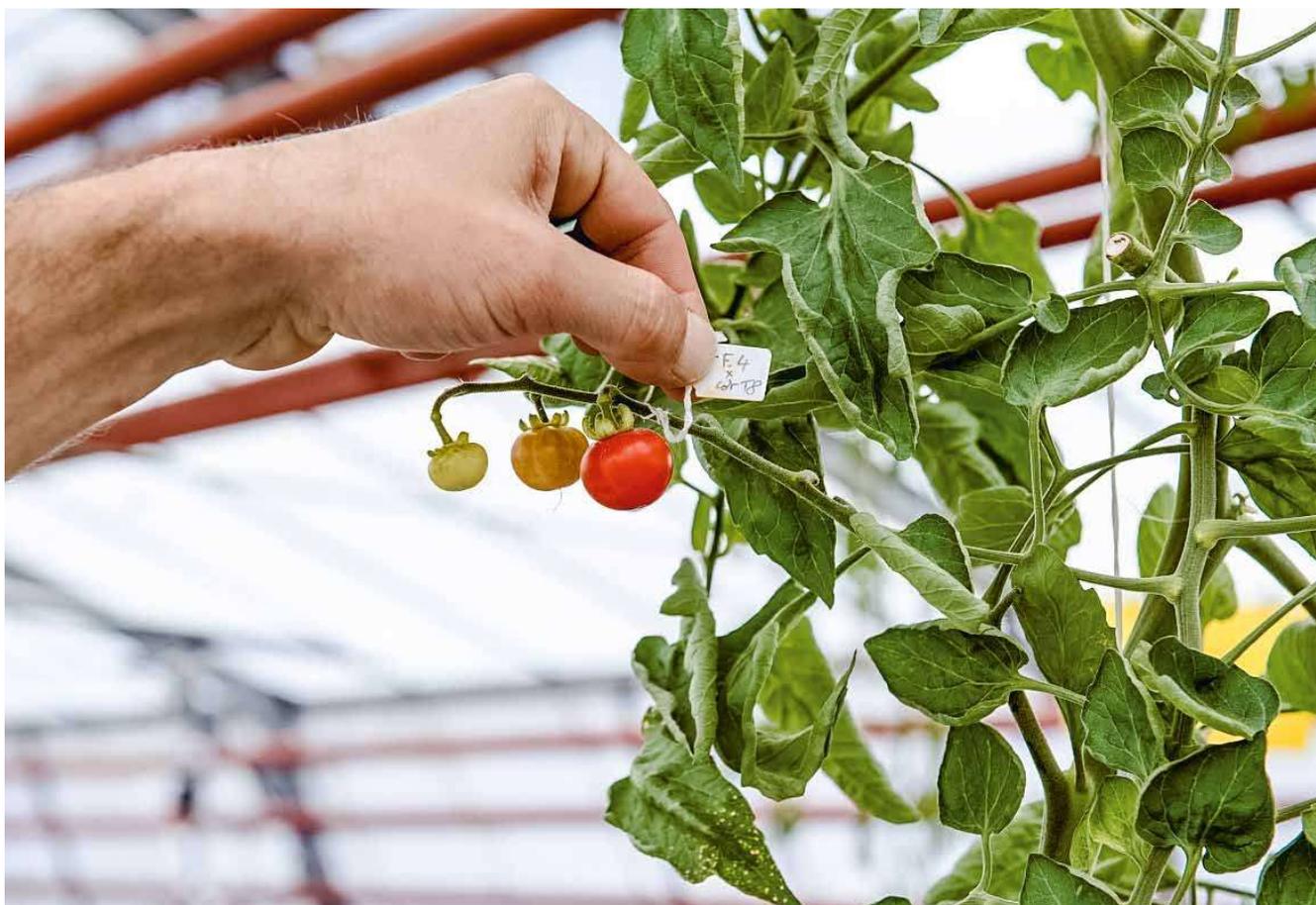
Couramment utilisée dans les labos, y compris à INRAE, pour étudier les gènes et décrypter les caractères qu'ils gouvernent, l'édition du génome permet d'envisager de nombreuses applications depuis la thérapie génique humaine jusqu'à l'amélioration génétique des plantes cultivées et des animaux d'élevage. **Focus sur l'amélioration des plantes avec CRISPR-Cas9.**

Les plantes actuellement cultivées ont, pour la plupart, été sélectionnées pour pousser dans des environnements où l'agriculture pourvoit à leurs besoins en eau, en fertilisants et en pesticides pour lutter contre les ravageurs et maladies. Or, à l'avenir, ces ressources seront plus limitées. On recherchera des plantes aux racines plus profondes pour mieux exploiter l'eau, qui utilisent plus efficacement les nutriments du sol, et capables de résister aux maladies et parasites. On pourra privilégier des blés aux glutens mieux tolérés par l'être humain, des compositions de graines qui limitent l'émission de gaz à effet de serre par les animaux qui s'en nourrissent ou encore des plantes aptes à être cultivées en association pour augmenter la diversité des systèmes de cultures et leurs effets positifs sur l'environnement. Comme l'explique Gaëtan Louarn, écophysiologiste au département INRAE AgroEcoSystem, à l'unité de recherche pluridisciplinaire prairies et plantes fourragères (URP3F), s'adapter aux changements climatiques, assurer une alimentation saine et durable, en s'appuyant sur l'agroécologie, fait ainsi appel à des caractéristiques jusqu'à présent peu travaillées en amélioration des plantes et à une plus large diversité d'espèces végétales.

Cela implique des travaux mêlant plusieurs disciplines, en lien avec les territoires et les filières (voir infographie p.49).

Qu'est-ce que l'édition du génome ?

Vous vous souvenez de vos cours de biologie ? Qu'est-ce qui détermine les caractéristiques d'un organisme vivant et se transmet invariablement au long des générations ? Une histoire de gènes ! Tout commence dans l'intimité des cellules, au cœur du noyau, où loge l'ADN, support de l'information génétique. Le code génétique, universel à tout le vivant, permet à chaque cellule d'un organisme d'avoir toute l'information nécessaire pour produire les protéines qui assurent la construction de l'individu, ses fonctions vitales (nutrition, reproduction, immunité...) et donc l'expression de ses caractères. Quatre « lettres » différentes (les bases A, T, G et C) se succèdent au long de la molécule d'ADN et forment des « mots » et des « phrases » (séquences) qui codent pour les différentes protéines. Décrypter ces phrases successives le long de l'ADN, c'est séquencer nos gènes dont la totalité forme notre génome. Comprendre quelle(s) séquence(s) code(nt) pour quelle(s) fonction(s), c'est élucider quels gènes gouvernent tel →



ou tel caractère, par exemple la taille d'une plante, la résistance à une maladie ou les capacités d'utilisation de l'azote. Certaines parties de l'ADN correspondent aux gènes qui codent pour les protéines. D'autres parties correspondent à des séquences qui modulent l'expression des gènes et peuvent être régulées par des facteurs de l'environnement (voir infographie p. 54).

Éditer le génome, c'est intervenir sur une séquence connue de l'ADN (correspondant à un gène ou à une partie qui régule leur expression) en remplaçant une ou plusieurs « lettres », à la manière dont on réécrirait un texte. L'objectif est soit d'apporter une variation (allèle) à un gène existant, soit d'intégrer un gène nouveau codant pour une nouvelle fonction. Fabien Nogué, généticien moléculaire à l'Institut Jean-Pierre Bourgin (IJPB) d'INRAE à Versailles, évoque les travaux de ses collègues en Avignon : « *Les variations d'un gène codant pour une résistance à un virus chez le poivron ont été reproduites chez la tomate, chez laquelle ce même gène existait mais sans ces variations responsables de la résistance aux virus. La tomate ainsi obtenue résiste au virus¹.* » Une édition n'est possible qu'une fois identifiées les séquences propres à un gène et ses différentes variations.

↑
 Tomates dont le génome a été édité avec CRISPR-Cas9 pour obtenir une résistance à un virus.

© INRAE -
 Christophe Maitre

Concernant la méthode, on injecte, dans le noyau d'une cellule, une enzyme bactérienne couplée à une séquence complémentaire d'une zone cible dans l'ADN de la plante. L'enzyme coupe alors l'ADN exactement au niveau de la zone cible. Puis le système naturel de réparation de l'ADN de la plante rétablit, modifie ou supprime l'information à l'endroit où l'ADN a été touché. Ensuite, il faut parvenir à régénérer une plante à partir de la cellule végétale obtenue. Cette régénération se fait par culture in vitro (voir infographie p. 55).

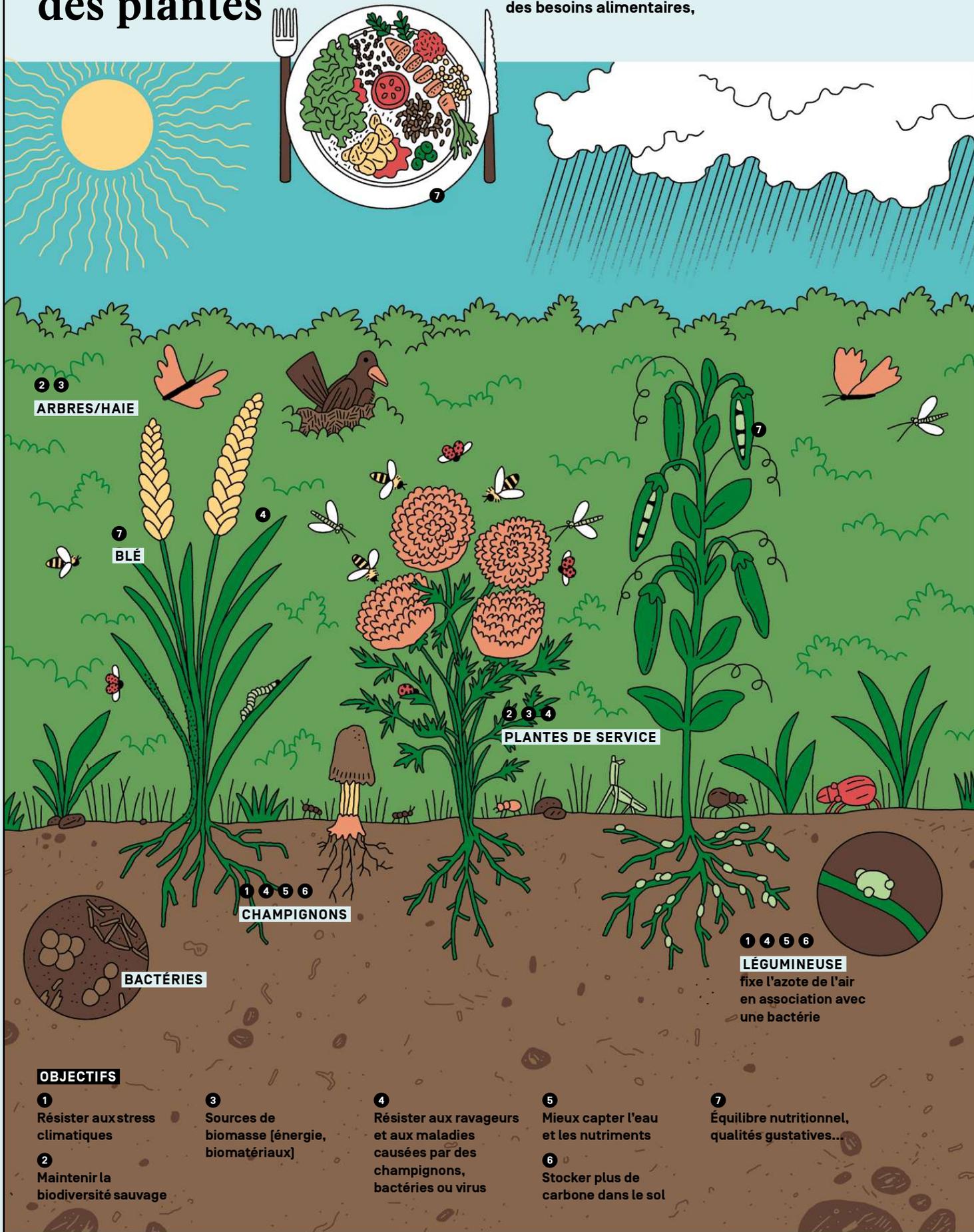
La sélection, une longue histoire

Sélectionner de nouvelles variétés de plantes consiste à réunir des caractères d'intérêt dans une même culture pour l'adapter à nos attentes. Ceci a commencé, il y a plus de 10 000 ans, dès le processus de domestication des plantes, et se poursuit aujourd'hui. Où trouver les caractères intéressants ? Les sélectionneurs puisent dans les collections de ressources génétiques et les bases de données qui les décrivent. Pour chaque espèce d'intérêt, ces collections rassemblent des plantes et des semences dont la diversité a été façonnée au gré des mutations spontanées et autres →

L'agroécologie, de nouveaux objectifs pour l'amélioration des plantes

Afin de limiter l'emploi de pesticides et d'engrais, mieux supporter les aléas climatiques, tout en produisant suffisamment pour une bonne couverture des besoins alimentaires,

énergétiques, la sélection recherche des plantes aux qualités plus adaptées et pouvant être cultivées en association. Quelques exemples.



2 3

ARBRES/HAIE

7

BLÉ

4

2 3 4

PLANTES DE SERVICE

7

1 4 5 6

CHAMPIGNONS

1 4 5 6

LÉGUMINEUSE

fixe l'azote de l'air en association avec une bactérie

BACTÉRIES

OBJECTIFS

- 1 Résister aux stress climatiques
- 2 Maintenir la biodiversité sauvage
- 3 Sources de biomasse [énergie, biomatériaux]
- 4 Résister aux ravageurs et aux maladies causées par des champignons, bactéries ou virus
- 5 Mieux capter l'eau et les nutriments
- 6 Stocker plus de carbone dans le sol
- 7 Équilibre nutritionnel, qualités gustatives...

processus de sélection naturelle, et aussi des plantes et semences issues de travaux de sélection, réalisés par l'être humain depuis la domestication des plantes. Les mutations spontanées changent une ou quelques lettres du code génétique et se produisent durant toute la vie d'une cellule. Parfois, elles apportent de nouveaux caractères plus favorables à la survie de l'espèce dans un environnement donné, ou intéressants pour l'être humain. Par exemple, chez la tomate, 13 mutations spontanées ont lieu à chaque génération. Pour élargir cette diversité, la mutagenèse artificielle, pratiquée depuis le début du xx^e siècle, provoque des mutations aléatoires en appliquant sur la plante un rayonnement ou un agent chimique mutagène. Elle génère plusieurs centaines à plusieurs milliers de mutations². Cette technique vise à créer des mutations artificielles intéressantes mais peut aussi provoquer des mutations non recherchées et potentiellement dommageables à la plante qui seront éliminées par des croisements ultérieurs. C'est une technique aléatoire. L'édition du génome, contrairement à la mutagenèse artificielle, produit quelques mutations choisies et ciblées. Selon Christian Huyghe, directeur scientifique Agriculture d'INRAE, « *les ressources génétiques restent la ressource première de variation pour nos besoins futurs et sont préservées à ce titre. L'édition du génome permet d'aller potentiellement au-delà de la variabilité génétique naturellement disponible, par exemple en faisant des plantes encore plus précoces, ou avec une teneur en amidon différente.* »

Accélérer le processus de sélection

Pour créer des variétés, traditionnellement, le sélectionneur croise (hybride) des géniteurs, présentant les caractères qu'il recherche, selon un plan élaboré sur plusieurs générations de plantes. Chaque croisement est réalisé en apportant du pollen d'une plante sur la fleur d'une autre plante. À chaque fois, leur nombreuse descendance est étudiée pour repérer les plantes qui combinent les caractères recherchés, en les observant durant tout un cycle de développement. Pour ces croisements, les techniques de marquage moléculaire font gagner du temps en détectant avant qu'ils ne poussent quels descendants présentent un gène (allèle) d'intérêt. La sélection génomique, qui combine un très grand nombre de marqueurs moléculaires, est encore plus puissante en travaillant

en même temps sur un grand nombre de caractères. Elle exploite des données observées sur un grand nombre d'individus et élabore les schémas de croisement à l'aide de modèles informatiques. Tirant elle aussi bénéfice de travaux de séquençage antérieurs, l'édition du génome permet de travailler directement sur les allèles qui codent pour les caractères souhaités dans une cellule, évitant ainsi d'avoir à étudier de nombreuses générations. Comme avec les autres méthodes de sélection, les plantes qui en sont issues doivent ensuite être évaluées pour vérifier l'expression des caractères et s'assurer qu'il n'y a pas d'effets non recherchés (voir infographie ci-contre).

Questionner le niveau d'homogénéité

Pour être inscrites au catalogue national et européen en vue de leur commercialisation, les variétés de la plupart des espèces cultivées doivent avoir un rendement minimal et apporter un progrès par rapport aux variétés existantes, leur Valeur Agronomique Technologique et Environnementale (VATE) est donc évaluée. Les variétés inscrites doivent aussi être Distinctes (différer de toutes les variétés déjà connues), Homogènes (composées d'individus très semblables) et Stables (dans l'expression de leurs caractères). On parle de DHS. Les mélanges de variétés ou d'espèces et les semences paysannes présentent une hétérogénéité qui peut stabiliser la production face aux aléas climatiques ou biologiques, et adapter les plantes aux conditions locales. Des variétés hétérogènes peuvent d'ailleurs désormais également être inscrites ou déclarées au catalogue et les mélanges de variétés être certifiés en vue de leur commercialisation.

Une plante éditée est-elle un OGM ?

Les OGM « traditionnels » sont obtenus par transgénèse. Dans ce cas, un gène nouveau originaire d'une autre espèce végétale, voire même issu d'une bactérie ou d'un animal, est introduit. L'introduction est aléatoire – on ne maîtrise ni où ni combien de fois – et la plante conserve des marques de cette opération.

L'édition est une biotechnologie qui peut être utilisée :

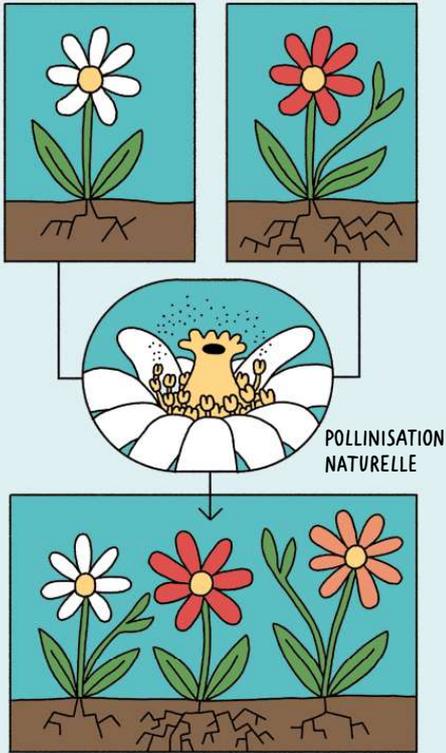
→ soit pour apporter une variation à un gène existant dans la plante. On obtient ainsi une plante éditée sans gène étranger. Cette variation (allèle) →

Quelques techniques d'amélioration des plantes

MÉCANISMES NATURELS

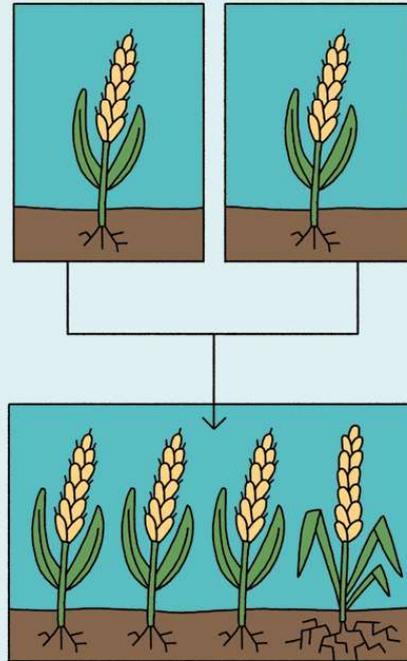
CROISEMENTS

entre individus
d'une même espèce



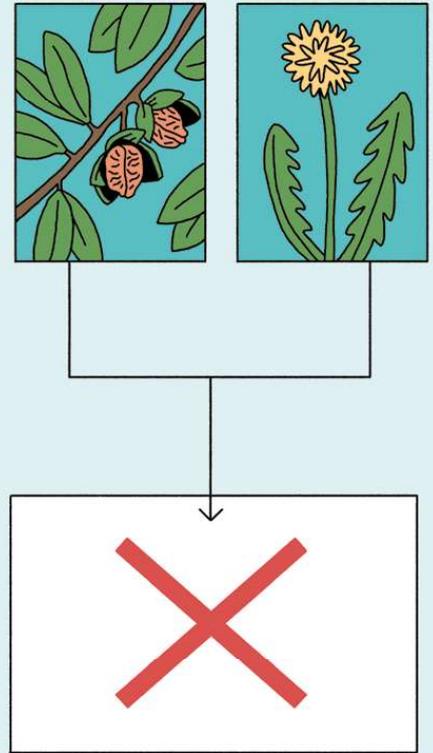
MUTATIONS

lors de la multiplication végétative
ou lors d'un croisement



BARRIÈRE D'ESPÈCES

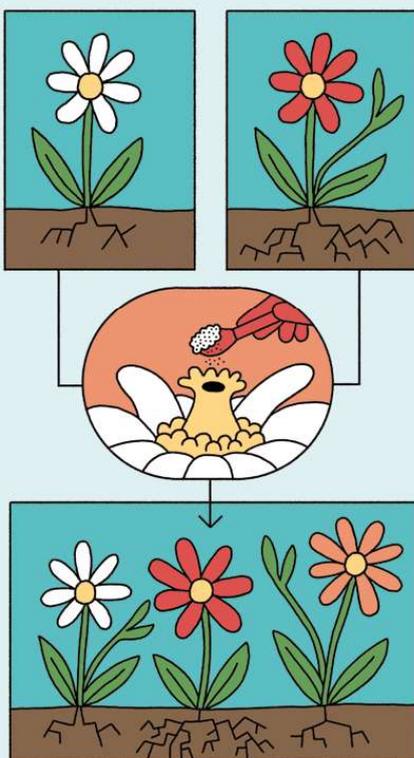
deux espèces éloignées
ne peuvent pas se croiser



TECHNIQUES DE SÉLECTION

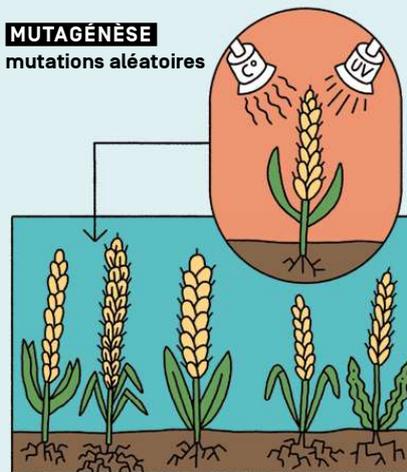
HYBRIDATION

croisements naturels dirigés



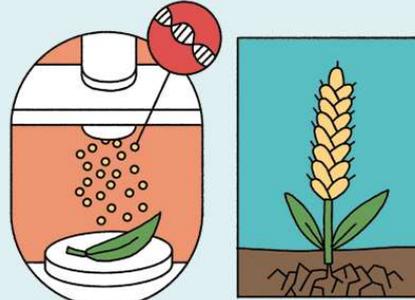
MUTAGÈNESE

mutations aléatoires



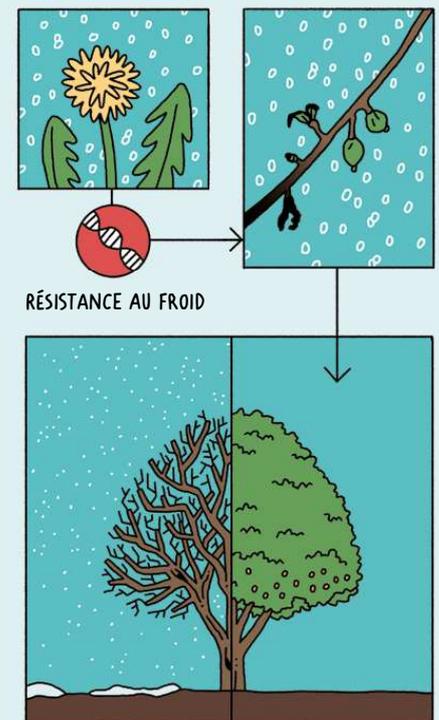
ÉDITION DU GÉNOME

mutation ciblée et choisie



TRANSGENÈSE

[classique ou édition du génome]
franchit la barrière d'espèces





sera analogue à celle qui pourrait être issue de mutation(s) spontanée(s). Il est impossible de pouvoir distinguer cette plante d'une plante dans laquelle cette variation se serait produite de façon naturelle;

→ soit pour intégrer de façon ciblée un gène étranger. La plante qui en résulte n'aurait alors pas pu être produite naturellement, il s'agit d'une transgène.

Quels sont les risques biologiques associés aux plantes éditées ?

Yves Bertheau, chercheur au Muséum national d'histoire naturelle, travaille sur la biovigilance des plantes OGM. Il alerte sur l'imprécision des techniques et des bases de données utilisées dans l'analyse des séquences, et donc sur la détection imparfaite des mutations – hors cible (off target) et sur cibles – générées par les techniques d'édition du génome. Fabien Nogué précise que les mutations hors cible peuvent toucher des séquences voisines ou très semblables de celles du « site » visé par l'édition, qui sont facilement détectables, mais aussi potentiellement d'autres zones. Pour ces dernières, il est impossible de

↑
Différents mutants
de la plante
Arabidopsis
thaliana.
Unité de biologie
cellulaire à l'IJPB
à Versailles.
© INRAE –
Catherine Bellini

connaître leur origine et de les distinguer de mutations naturelles. Dans les faits, le risque d'apparition de ces off-targets est très faible³, même s'il croît avec le nombre de gènes édités présents dans la même plante. Dans tous les cas, le nombre de mutations hors cibles sera inférieur au nombre de mutations créées par la mutagenèse artificielle aléatoire, technique utilisée en sélection classique aujourd'hui. Comme l'explique Isabelle Litrice, cheffe du département INRAE Biologie et amélioration des plantes: « On se doit, lorsque cela est possible, d'aller vérifier qu'il n'y a pas eu une modification hors du site visé dans les plantes éditées, qui pourrait avoir par exemple un effet délétère sur la plante ou sur l'environnement. »

« Pollution » de flore et indifférenciation des filières

Une plante cultivée émet du pollen qui peut féconder une autre plante de la même espèce mais d'une variété différente, ou une plante sauvage apparentée cultivée à proximité – par exemple le pollen de colza, véhiculé par les abeilles, peut féconder la moutarde noire. Lorsqu'il n'existe pas d'espèce proche, comme pour le maïs en Europe,

il n'y a pas de risque de diffusion à la flore sauvage. «*Les échanges de gènes avec les espèces sauvages apparentées sont en revanche quasi inexistantes chez les espèces dont les plantes s'autopollinisent comme le blé*», mentionne Jean-Denis Faure, professeur de physiologie végétale à AgroParisTech. La modification de la période de floraison d'une plante pourrait influencer sur la fréquence des flux de gènes, par exemple en changeant les populations d'insectes qui butinent ces fleurs. Néanmoins, ces impacts sont du même ordre que soit la technique d'amélioration des plantes qui génère ce changement. Le flux de gènes entre variétés d'une même espèce menace la différenciation des filières : par exemple, une culture bio pourrait ainsi être « polluée » par des plantes éditées alors que le cahier des charges de l'agriculture biologique (AB) français proscrit les OGM⁴, lesquels incluent les plantes éditées selon la réglementation européenne (voir p. 61). D'ailleurs, les plantes éditées ne sont actuellement pas compatibles avec le concept de production biologique dans le règlement (CE) 2018/848 et la perception actuelle des consommateurs à l'égard des produits biologiques.

Les risques potentiels sur la santé humaine

D'après l'analyse bibliographique réalisée par les experts de l'EFSA (Agence de sécurité sanitaire européenne) en 2022⁵, aucune publication scientifique ne rapporte à ce jour un risque pour la santé humaine associé à une variété issue d'édition du génome. L'EFSA, et en France le Haut Commissariat aux biotechnologies⁶, ont évalué que si ces risques existent, dans le cas des plantes éditées non transgéniques, ils sont de même nature et du même niveau que pour les variétés issues de la sélection classique. Leur utilisation est de ce fait considérée sûre. Dans le cas des plantes éditées transgéniques, les stratégies de modification du génome et les traits apportés à la nouvelle variété peuvent être plus complexes que ceux obtenus par sélection classique. C'est pourquoi, une évaluation des risques pour la santé humaine est nécessaire et devra se faire au cas par cas. ●

1. Kuroiwa K., Danilo B., Perrot L. et al. (2023), doi.org/10.1111/pbi.14003
2. Ossowski S. et al. (2010), dx.doi.org/10.1126/science.1180677

3. EFSA (2020) url.inrae.fr/3Ri6BWq
4. url.inrae.fr/483vvj1
5. www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/pub/7618
6. HCB, dissout en 2021

ANALYSE

Bénéfices et limites de l'édition du génome

BÉNÉFICES

→ **Agir sur un allèle (et le caractère associé) absent des collections de ressources génétiques d'une espèce en évitant les aléas de la mutagenèse aléatoire.**

→ **Limiter le nombre de croisements nécessaires pour introduire un caractère et donc réduire le temps du processus de sélection (en particulier pour les cultures pérennes comme les arbres ou la vigne).**

→ **Réunir des allèles d'intérêt de gènes liés génétiquement [c'est-à-dire voisins sur un même chromosome], ce qui est très difficile et extrêmement long à réaliser par des techniques classiques basées sur les croisements.**

→ **Rendre possible le travail sur des plantes qui ont leur génome en plus de 2 exemplaires et sont, de ce fait, complexes à travailler en sélection classique.**

→ **Apporter des progrès génétiques chez des espèces dites nouvelles ou mineures, qui n'ont pas été travaillées en amélioration variétale, à partir de connaissances génériques acquises sur les plantes modèles, ou pivots, qui sont beaucoup étudiées.**

LIMITES

→ **Rien n'est possible sans la connaissance des gènes, cependant les grandes fonctions sont souvent communes à plusieurs espèces.**

→ **Certaines plantes sont récalcitrantes à l'intervention par le système d'édition CRISPR-Cas9 [légumineuses, arbres fruitiers].**

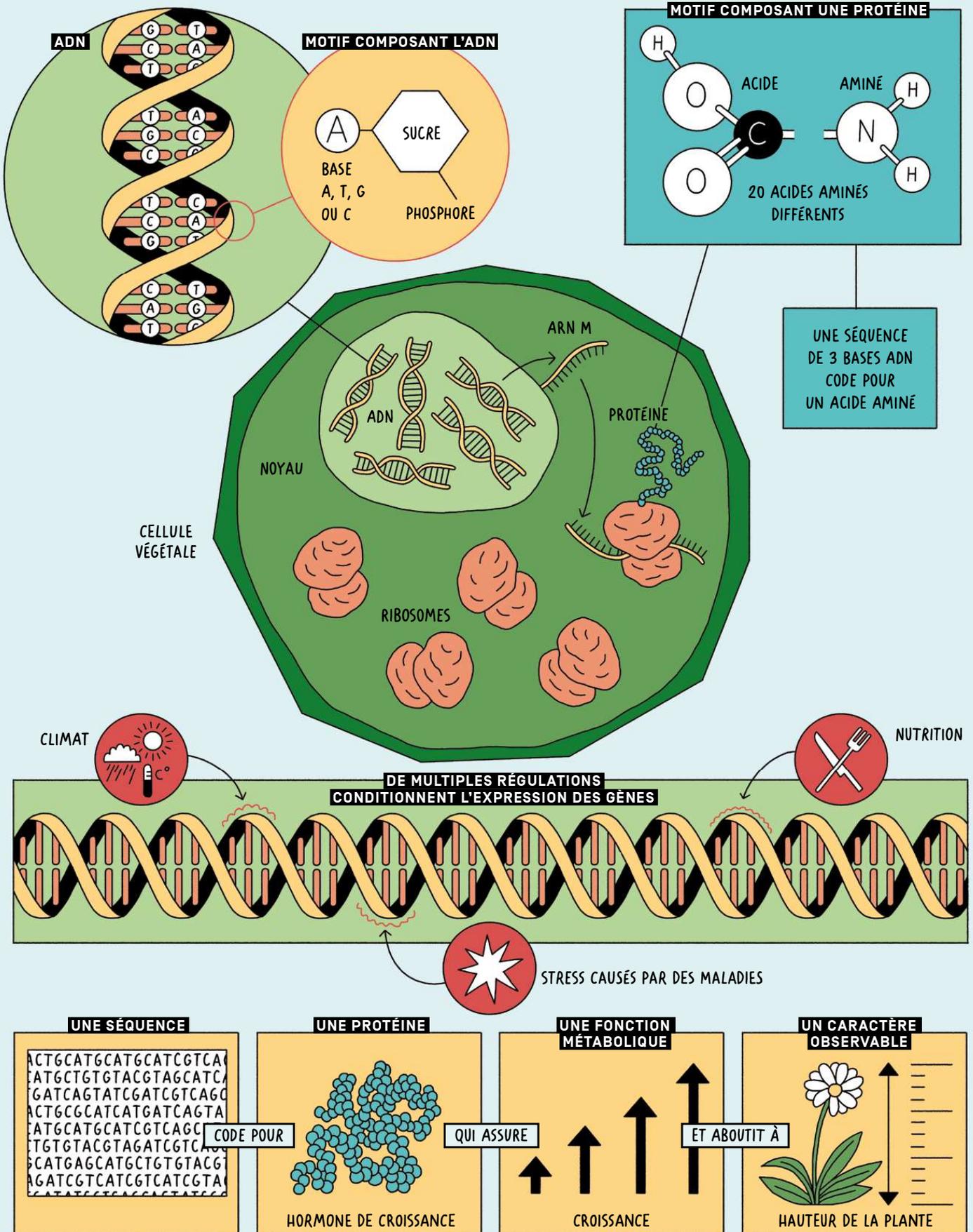
→ **Certaines plantes sont récalcitrantes à la régénération in vitro d'une plante entière à partir d'une cellule.**

→ **Durant le cycle de vie de la plante, la mutation peut ne pas s'exprimer de la manière attendue.**

→ **La précision de la technique ne semble pas équivalente dans tous les cas. Des mutations non désirées peuvent être obtenues, on parle de mutation hors cible.**

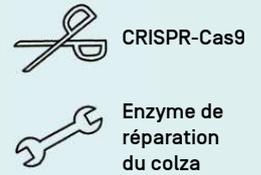
→ **On ne sait pas encore comment ces modifications vont affecter la régulation de l'expression des gènes.**

De l'ADN jusqu'aux caractères de la plante

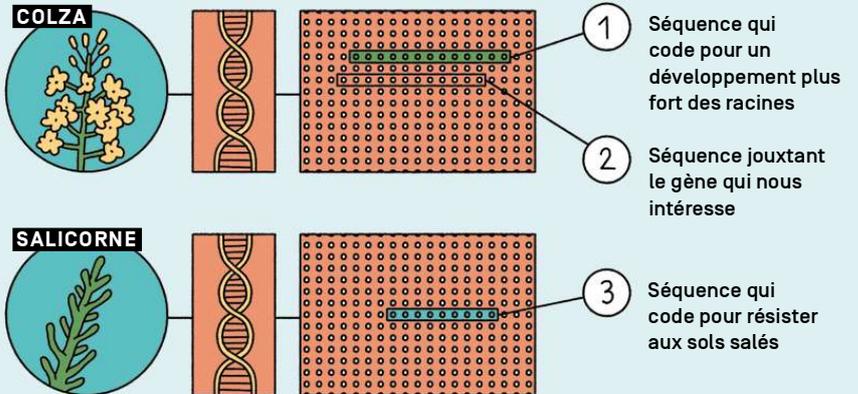
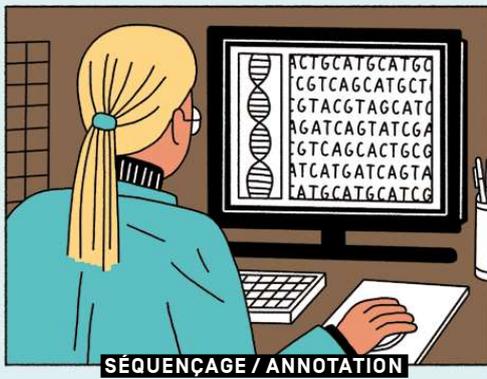


Comment édite-t-on le génome des plantes avec CRISPR-Cas9 ?

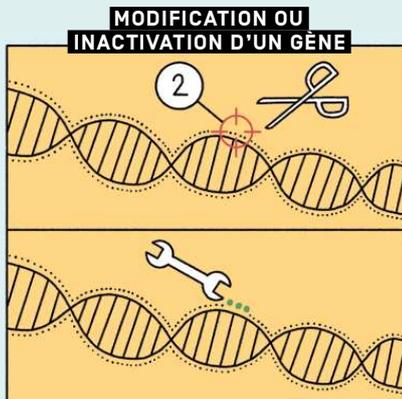
Exemple du Colza



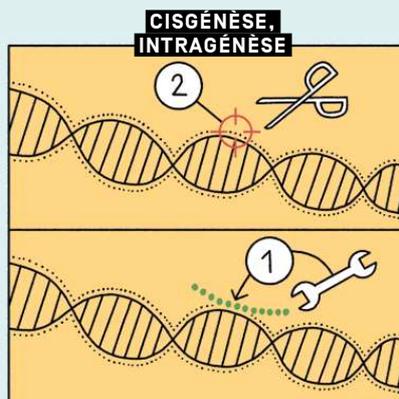
IDENTIFIER QUEL CODE POUR QUEL CARACTÈRE



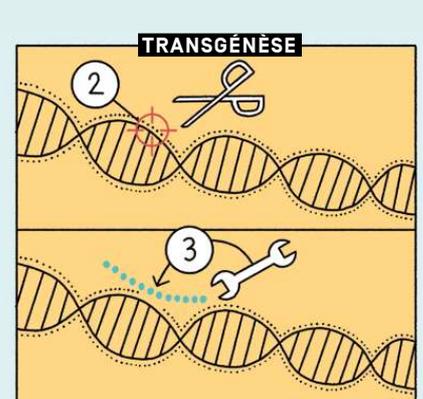
CRISPR-CAS9 : 3 MODALITÉS D'ÉDITION CHEZ LE COLZA



Pas d'apport d'ADN

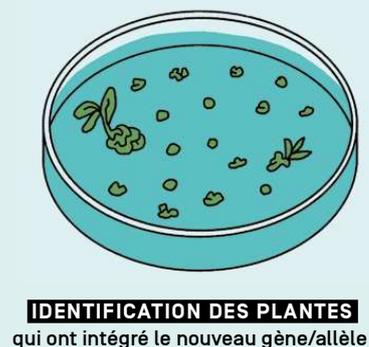
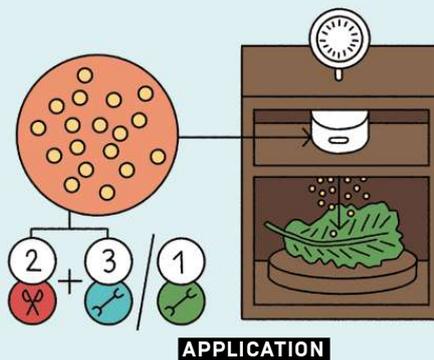
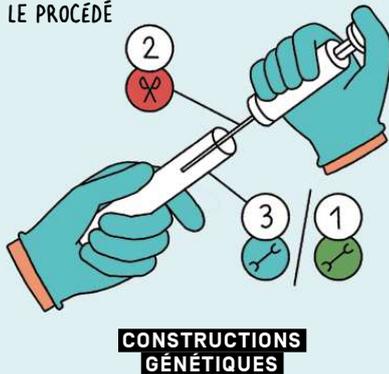


Apport d'un gène/allèle de la même espèce

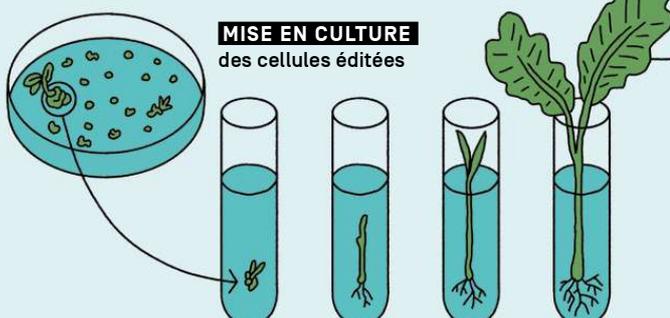


Apport d'un gène étranger à l'espèce

LE PROCÉDÉ



RÉGÉNÉRATION



SÉQUENÇAGE ADN
pour vérifier la présence de la séquence modifiée



POURQUOI ÉDITER LE GÉNOME DES PLANTES ?

Faut-il recourir à l'édition du génome pour améliorer les plantes cultivées ? Au-delà des risques sanitaires et environnementaux que la technique peut faire craindre, c'est majoritairement la question des intérêts qu'elle pourrait servir qui divise les opinions. [Analyse.](#)

Décider des applications de l'édition du génome et anticiper ses impacts fait appel à des connaissances et à des évaluations scientifiques du matériel végétal, mais aussi à l'analyse de déterminants économiques, politiques et socioculturels eux-mêmes influencés par l'histoire, en particulier le précédent des OGM, et notre rapport à la nature.

Un choix dans lequel de nombreux pays sont déjà engagés

Un soja édité, enrichi en acide oléique (omega 9), est déjà commercialisé en Amérique latine tandis qu'une tomate éditée enrichie en acide gamma-aminobutyrique, pour son effet relaxant, est disponible au Japon.

L'activité de publications scientifiques autour de l'édition du génome s'est multipliée dans le monde ces dernières années. De nombreux brevets sont déposés sur tous les continents, avec au premier rang des pays la Chine et les États-Unis. Deux tiers de ces dépôts portent sur les séquences codant pour des caractères d'intérêt. Le riz est l'espèce majoritaire. Un tiers porte sur les techniques d'édition du génome elles-mêmes. En effet, ces techniques ne cessent d'être améliorées, la moins

coûteuse et la plus rapide pour produire en série restant CRISPR-Cas9.

En Europe, la mise en marché de semences de plantes éditées est encadrée par la réglementation OGM, élaborée en 2001 (directive 2001/18/CE), avant la découverte des techniques d'édition. Le 5 juillet 2023, l'Union européenne a proposé à ses membres de l'assouplir pour les plantes éditées ne comportant pas de gènes étrangers à leur espèce (voir encadré ci-contre). La France aura ainsi à se positionner dans les prochains mois sur l'utilisation de cette technologie et son champ d'application. Plusieurs instances (OPECST, CESE, CTPS, Académie des technologies¹) se sont déjà saisies de la question ces dernières années et ont auditionné des scientifiques et acteurs des filières. Elles ont produit des avis qui éclairent le débat.

Le précédent des OGM

Les premiers OGM – des sojas importés d'Amérique – arrivent en Europe en 1996. Au même moment, plusieurs semenciers présentent des OGM à l'inscription en vue d'être cultivés en France. « *Les promoteurs des OGM promettaient de*

mieux produire pour nourrir le monde, prétendant que cette technologie avait une précision chirurgicale», rappelle Pierre-Benoît Joly, économiste et président du centre INRAE Occitanie-Toulouse. En mars 1996, la crise de la vache folle (ESB) éclate en Europe. Elle marque profondément l'opinion publique : comment appliquer le principe de précaution face aux risques mal connus ? La société questionne aussi son rapport à la nature. Les plantes génétiquement modifiées, qui passent outre la barrière des espèces, voire empruntent des gènes bactériens ou animaux, et la consommation de farines animales par des herbivores, en cause dans l'ESB, sensibilisent le consommateur à l'importance de l'origine des produits alimentaires. La traçabilité apparaît essentielle pour surmonter la défiance qui s'instaure vis-à-vis du modèle industriel et des pouvoirs publics. L'intérêt des consommateurs pour les circuits courts et les produits sous signes officiels de qualité se renforce. Plus globalement, notre modèle économique est questionné.

Stéphane Lemarié, économiste INRAE (laboratoire d'économie appliquée de Grenoble-GAEL, relève que la très grande majorité des plantes génétiquement modifiées actuellement utilisées par les agriculteurs sont des maïs, colza, soja ou coton qui intègrent soit des résistances aux insectes, soit une tolérance à des herbicides. Autant de caractères qui facilitent leur culture, mais sans bénéfice direct perçu par le consommateur. D'autres applications envisagées ont échoué face à la difficulté de mettre en œuvre de nouvelles filières.

Le retour de bâton

Par ailleurs, l'expertise scientifique collective INRAE-CNRS² sur les variétés tolérantes aux herbicides, publiée en 2011, documente comment des innovations conçues pour limiter les herbicides vont in fine à l'encontre de leurs objectifs. Ces variétés sont principalement des OGM issus de transgénèse en Amérique ou de mutagenèse en Europe. En Amérique du Nord, elles ont été massivement adoptées avec l'objectif de limiter le travail du sol, réduire le temps passé sur les parcelles et les quantités d'herbicides utilisés. Au bout de quelques années, on a constaté l'apparition de «mauvaises herbes» devenues résistantes (par mutations spontanées ou bien par flux de →

PROPOSITION DE RÉGLEMENTATION EUROPÉENNE

CATÉGORIE 1

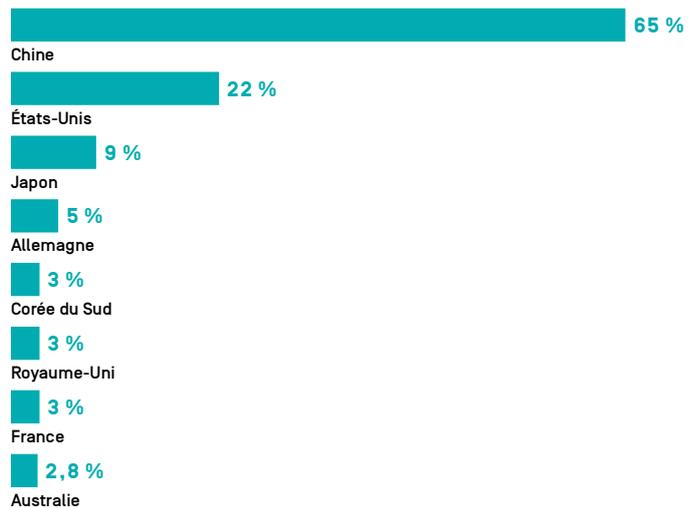
Plantes éditées sans gènes étrangers
Exemptées de la réglementation OGM, mais soumises à traçabilité documentaire.

CATÉGORIE 2

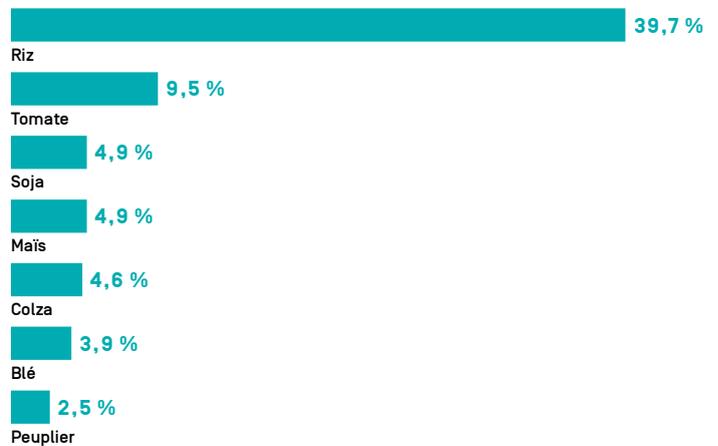
Plantes éditées intégrant un ou des gènes étrangers
Restent soumises à la réglementation OGM dans son intégralité.

Les plantes éditées restent incompatibles avec le concept actuel de production biologique, défini dans le règlement [CE] 2018/848.

PUBLICATIONS PAR PAYS*



PLANTES CONCERNÉES*



* Corpus de 572 publications scientifiques

ÉCONOMIE

Nord-Sud, un déséquilibre qui risque de s'accroître

Le regard de Laurent Laplace (IRD)

Certains pays du Sud, comme le Vietnam, cultivent et consomment déjà des OGM. En revanche d'autres, comme beaucoup de pays de l'Afrique de l'Ouest, sont plutôt alignés sur la position des pays européens. Sur ces deux continents, il n'existe aucune organisation pour veiller à une coexistence entre filières OGM et non OGM et assurer la nécessaire traçabilité.

Au sujet de l'impact des plantes éditées sur les équilibres Nord-Sud, Laurent Laplace, directeur de recherche IRD et membre du comité de pilotage du programme et équipement prioritaire de recherche (PEPR) Sélection végétale [voir p. 64], identifie plusieurs points d'attention :

❶ la propriété intellectuelle, sur les technologies d'édition du génome, entre les mains d'institutions au Nord, est soumise à un enjeu économique très fort. Ces technologies pourraient ainsi être inaccessibles pour certains pays du Sud et contribuer à creuser les inégalités économiques ;

❷ dans les pays les plus pauvres, le nombre de chercheurs et d'enseignants-chercheurs est faible [environ 100 fois moins par million d'habitants au Niger ou Tchad qu'en France] et leurs programmes de recherches sont très dépendants de financements extérieurs [coopération des pays du Nord, fondations...]. Si ces fonds priorisaient l'édition du génome, au détriment d'autres recherches sur les systèmes agricoles et leur adaptation au changement climatique, cela serait contreproductif ;

❸ les agriculteurs qui cultiveraient des plantes éditées pour l'exportation s'exposent au risque que certains marchés du Nord refusent ces plantes.

C'est en veillant à éviter ces risques que l'IRD mène des recherches co-construites en partenariat équitable avec les pays du Sud.

gènes entre culture OGM et plantes sauvages apparentées). Ceci a contraint les agriculteurs à revenir à des pratiques plus coûteuses : travail du sol et diversification des herbicides, et obligé les sélectionneurs à introduire des gènes de résistance à plusieurs herbicides. La consommation d'herbicides initialement réduite avec ce type de variétés devient équivalente à celle de cultures non tolérantes, voire supérieure dans les cas du soja et du coton.

Préserver la filière bio

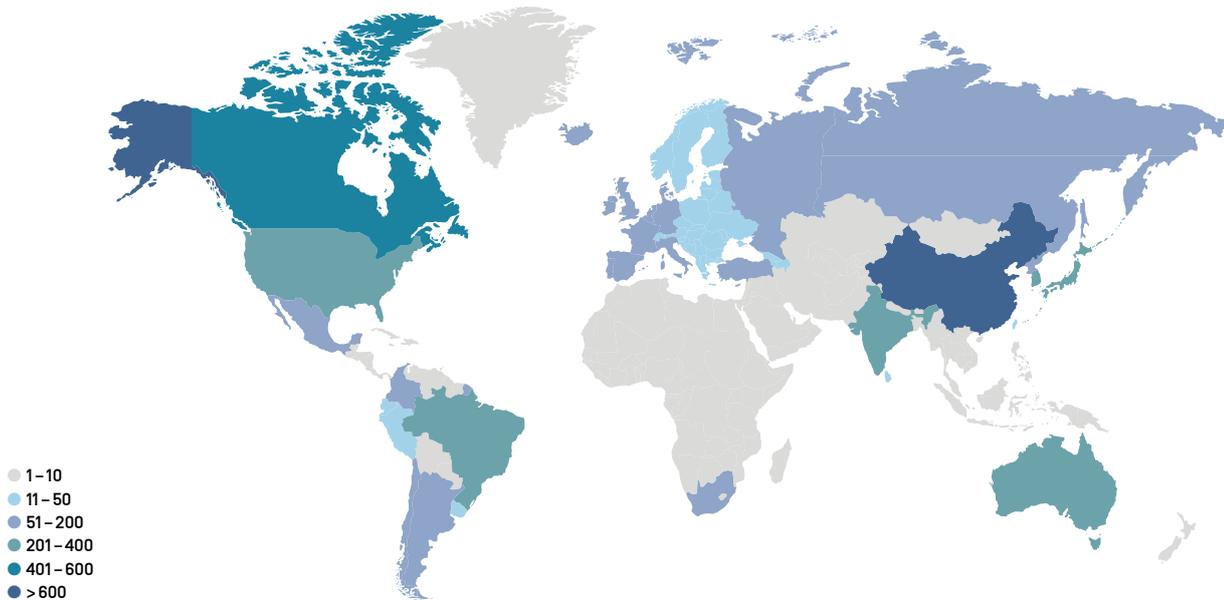
En raison de ces flux de gènes, la réglementation européenne pose des lignes directrices générales pour éviter qu'une culture OGM ne « pollue » d'autres filières. Mais des contaminations OGM ont été observées dans des cultures bio françaises issues de semences produites aux États-Unis. Isabelle Goldringer, de l'UMR INRAE Génétique quantitative et Évolution (GQE)-Le Moulon, qui travaille sur la sélection participative avec des producteurs témoigne : « *Un millier de paysans bio se sont remis à produire leurs semences pour éviter des contaminations OGM dans leur production de maïs, qui avaient pour conséquence leur déclassement avec des pertes importantes* ». « *Le cas des variétés tolérantes aux herbicides montre aussi que toute innovation n'est pas systématiquement porteuse de progrès* », explique Pierre-Benoît Joly. Au-delà d'un raisonnement bénéfique/risque, il préconise de développer une véritable « culture de l'impact ». Que veut-on ? Quel chemin pour y parvenir ? Quels verrous ? Qui gagne ? Qui perd ?

Améliorer les plantes, au service de quel futur ?

La question est essentielle, car comme le rappelle Guy Richard, directeur de l'expertise scientifique collective, de la prospective et des études à INRAE, « *l'édition du génome est une technologie dont on peut faire le pire comme le meilleur. Il faut commencer par se poser la question de la forme d'agriculture et du régime alimentaire souhaités, et de la surface agricole à mobiliser pour répondre à ces besoins* ». Pour Lionel Bretillon, chef du département Alimentation humaine d'INRAE, « *l'édition du génome pourrait être mise au service de l'amélioration de la qualité nutritionnelle des produits végétaux : meilleur profil en acides aminés, correction de carences en micronutriments...* ». Elle pourrait aussi aider à contrecarrer les défauts

LES BREVETS À TRAVERS LE MONDE

Total des brevets pour chaque pays au 31 décembre 2017
[pays de premier dépôt ou concernés par une extension]



comme ceux des légumineuses, pourtant pourvoyeuses de protéines végétales, mais dont la digestibilité ou le goût peuvent freiner la consommation. Toutefois, il souligne qu'il serait contre-productif de viser une « super plante » qui répondrait à tous les besoins, allant à l'encontre des bienfaits d'une plus grande diversité de notre alimentation, favorable à notre santé (voir infographie p. 49).

Les choix des modèles alimentaires et agricoles doivent guider la réglementation. La réflexion doit aussi prendre en compte les équilibres mondiaux. Par exemple, l'Argentine a misé sur le soja OGM tolérant aux herbicides, plus facile à industrialiser, pour réussir son décollage économique, au prix d'une emprise importante sur ses milieux naturels. À l'inverse, les pays européens ont quasiment banni ces cultures de leurs territoires tout en important du soja OGM produit outre-Atlantique.

Édition du génome et agroécologie, est-ce compatible ?

« L'agroécologie, c'est la valorisation des interactions entre des organismes vivants », explique Guy Richard,

« ce qui va bien au-delà de la réduction des intrants de synthèse. Et les caractères intéressants dépendent souvent de plusieurs gènes. » Ainsi, une résistance d'une plante à un parasite ou un ravageur est moins facilement contournée lorsqu'elle est gouvernée par plusieurs gènes plutôt qu'un seul. L'édition du génome permet de modifier plusieurs gènes simultanément, confirme Jean-Denis Faure, généticien moléculaire à l'IJPB (AgroParisTech/INRAE). Il travaille sur la cameline, une espèce de diversification et de service. L'édition du génome permet par exemple de travailler sur le profil en huile³ de la plante ou sa précocité de floraison⁴, associée ou non à un port buissonnant, en vue de l'adapter à une interculture d'été et réduire ainsi l'utilisation d'herbicides pour lutter contre les adventices. Des résultats qu'il serait plus compliqué d'obtenir autrement du fait de ressources génétiques limitées et d'un génome polyploïde. Heureusement, cette plante est accessible à l'édition, en transposant des connaissances acquises sur une plante modèle. Cependant, en agriculture biologique et dans la conception forte de l'agroécologie centrée sur le « faire avec la nature », toute intervention sur la →

5 entreprises représentent 60 % du marché mondial des semences. Plus de 10 % de leur chiffre d'affaires est investi en recherche agricole.

cellule végétale est proscrite. Isabelle Goldringer explique : « *On a une logique où l'humain est en accompagnement et gestion des agroécosystèmes et de la biodiversité, plutôt qu'en maîtrise totale* ». Pour Jérôme Enjalbert, généticien, INRAE GQE-Le Moulon, « *quand on travaille la diversification à l'échelle de la parcelle ou du paysage, on fait appel à la diversité des autres espèces pour résister aux maladies ou équilibrer un système alimentaire, plutôt que faire produire une nouvelle résistance ou vitamine à une espèce donnée* ». Les règlements préalables à la mise en marché des variétés commerciales sont fixés en France par le CTPS. « *Son comité scientifique réfléchit aux caractères favorables dans le cadre des transitions alimentaire, agroécologique et climatique* », explique Christian Huyghe. Le rapport scientifique du CTPS⁵ sur l'édition du génome conclut qu'elles « *offrent un potentiel intéressant pour travailler à la durabilité de l'agriculture via une innovation accélérée et des traits plus accessibles* » et pointe les risques suivants : « *Leur utilisation massive pourrait conduire à une réduction du nombre d'espèces cultivées. [...] Ces innovations disruptives peuvent être associées à des disservices (impacts négatifs) qu'il convient d'évaluer. [...] Les éditions proposées devront rester compatibles avec la sélection variétale et l'amélioration continue associée (c'est-à-dire pouvoir être hybridées avec d'autres variétés)* ».

L'édition du génome, une technologie captée par les industriels ?

Pour Pierre-Benoît Joly, « *avec les biotechnologies,*

PLANTES ISSUES D'ÉDITION DU GÉNOME

2

variétés commerciales soja oléique maïs "waxy"

15

variétés en pré-commercialisation

117

variétés en évaluation qui pourraient être commercialisées vers 2030

292

variétés en « preuve de concept »

Source : Current and future market applications of new genomic techniques, Publications Office, 2021, data.europa.eu/doi/10.2760/02472

les nanotechnologies, la biologie de synthèse, la géo-ingénierie... a émergé, à partir des années 1970-1980, une nouvelle économie basée sur des promesses technoscientifiques justifiées par un discours d'urgence (climatique, famines...) sans se soucier des impacts à long terme ». Aujourd'hui, 5 entreprises représentent à elles seules 60 % du marché mondial des semences, alors qu'après-guerre les acteurs étaient nombreux dans un marché très segmenté pour répondre aux besoins des agricultures locales. Avec les technologies d'intervention sur l'ADN, les économies d'échelles sont très importantes et pourraient pousser à une réduction de la diversité des espèces travaillées. « *Au départ, le développement des pesticides, la création variétale et les recherches en biotechnologies étaient réalisés par des acteurs différents. Aujourd'hui, les leaders du marché contrôlent les trois, observe Stéphane Lemarié. Ces entreprises investissent plus de 10 % de leur chiffre d'affaires en recherche agricole.* » Contrairement au numérique, les barrières à l'entrée sont ici extrêmement importantes : propriété intellectuelle, coûts très élevés pour assumer l'activité et mettre une variété en marché, favorisant la concentration des acteurs de ce marché. ●

1. OPECST : Office parlementaire d'évaluation des choix scientifiques et technologiques (2021), CESE : Conseil économique social et environnemental (2023), CTPS : Comité technique permanent de la sélection des plantes cultivées (2022), Académie des technologies (2023).
2. Beckert M. et al. (2011),

hal.inrae.fr/hal-02939255v1

3. Morineau C. et al. (2017), doi.org/10.1111/pbi.12671

4. Bellec Y. et al. (2022), doi.org/10.3390/agronomy12081873

5. Jolly L., et al. (2022). Saisine du Comité scientifique CTPS : Nouvelles techniques d'édition du génome et évaluation des variétés.

POUR UNE APPLICATION RESPONSABLE

L'édition du génome ouvre des pistes pour contribuer à développer des variétés plus adaptées aux besoins d'aujourd'hui et de demain. Elle soulève aussi des inquiétudes. Comment guider leur développement et leur utilisation au bénéfice de la société?

Quelles promesses seraient réalistes ?

Perspectives.

Les variétés végétales protégées par un certificat d'obtention végétale (COV), dispositif privilégié en Europe, ont leurs ressources génétiques en accès libre et gratuit pour les sélectionneurs qui peuvent les utiliser pour créer d'autres variétés. En revanche, le brevet limite cet accès à ses bénéficiaires durant toute la durée de son exploitation, soit 20 ans. Cependant, analyse Marie-Angèle Hermitte¹, docteure en droit, le vivant est de moins en moins exempté du domaine des brevets, en opposition à la philosophie initiale. Il est désormais courant de protéger des gènes ou des microorganismes. « *La vision industrielle du vivant a donc été légitimée, [...] brouill[ant], voire effaçant] la différence entre le monde vivant et le monde inanimé.* » En pratique, si une variété, protégée par COV, a été obtenue à l'aide d'une technologie sous brevet, comme un outil d'édition du génome, et/ou en utilisant une variété qui contient un gène protégé par brevet, elle va pouvoir être librement développée (privilège du sélectionneur), mais ne pourra être commercialisée sans l'accord des détenteurs initiaux des brevets via une licence d'utilisation payante.

Selon Fabien Girard, juriste à l'université Grenoble Alpes, l'exemption des plantes éditées sans gènes étrangers de la réglementation européenne sur

les OGM pourrait se traduire par un important dépôt de brevets par les industriels. L'empilement de caractères brevetés dans une même variété imposera alors de négocier plusieurs droits de licence, ce qui limitera l'accès à la ressource génétique. Par le passé, des sélectionneurs ont pu être mis en difficulté du fait qu'une de leurs variétés, présentant un caractère naturel intéressant, tombait sous la couverture d'un brevet déposé par un concurrent sur le même caractère obtenu à l'aide d'une technique d'intervention sur le génome. Les nouvelles règles posées par l'Office européen des brevets ne permettent plus cela.

Défier les monopoles ?

Pour éviter ces écueils, « *nous pourrions avoir un engagement collectif pour ne pas utiliser de brevet sur les traits édités* », suggère Christian Huyghe. Et, pour les améliorations technologiques, « *développer une stratégie de brevet, pour éviter que l'innovation ne reste captive d'un monopole, et permettre au plus grand nombre d'en bénéficier grâce à des licences peu onéreuses* », complète Carole Caranta, directrice générale déléguée Science et Innovation d'INRAE. Les brevets sont un sujet d'inquiétude majeur pour les acteurs modestes, observe Pierre-Benoît Joly. « *Ces entreprises poussent pour un système de licences obligatoires* →

qui oblige le détenteur d'un brevet à accorder un accès à tous ceux qui souhaitent l'exploiter.»

Face à la situation dominante de quelques acteurs publics et privés dans le dépôt de brevet, l'émergence d'une masse suffisante de techniques concurrentes à CRISPR-Cas9 pourrait faire chuter les prix des licences et changer les négociations, explique Fabien Girard. Actuellement, la complexité du système réside dans les nombreuses licences à acquérir sur les techniques annexes, néanmoins nécessaires pour bénéficier des progrès de CRISPR-Cas9. «*Le raffinement de ces technologies pour élargir leur spectre et leurs possibilités génère une course au brevet et peut à tout moment changer la donne et faire bouger les lignes éthiques*», abonde Christian Huyghe. D'où la nécessité pour INRAE de rester compétent dans ce domaine.

Préserver les ressources génétiques

«*Les OGM ont contribué à renforcer la concentration des surfaces cultivées sur quelques espèces majeures et donc à réduire la diversité des espèces*»,² poursuit Pierre-Benoît Joly. «*Or les entreprises semencières ont aussi une utilité sociale à travers les ressources génétiques qu'elles maintiennent, adaptées à la diversité des agricultures locales européennes et de leurs espèces.*» Peut-on alors éviter que des fonds génétiques originaux disparaissent par suite de faillites de petits acteurs qui les maintenaient ? «*Une collection de ressources génétiques, c'est un bien commun*», renchérit Stéphane Lemarié, «*la solution serait qu'un acteur public prenne le relai et en assure le maintien et la disponibilité. Ceci pourrait être aussi fait par des réseaux d'agriculteurs, comme pour les races animales locales.*» À noter qu'INRAE et nombre d'instituts publics sont très actifs dans la conservation de ressources génétiques d'un grand nombre d'espèces cultivées. À titre d'exemple INRAE conserve plus de 200 000 références, ce qui en fait un des plus gros acteurs mondiaux de la conservation de ressources génétiques.

Accès au marché, importations, où placer le curseur ?

En Europe, la mise en marché de variétés OGM (incluant toutes les plantes éditées qui leur sont actuellement assimilées) est soumise à une procédure spéciale, la directive 2001-18. Elle permet d'évaluer et prévenir les risques sanitaires et environnementaux que ces variétés pourraient pré-

senter. Selon Stéphane Lemarié, les travaux économiques recensent des critères d'accès au marché radicalement différents selon les pays : basés sur le process (la technologie utilisée) comme en Europe actuellement, ou sur le produit (la plante qui en résulte, peu importe comment elle a été obtenue) comme au Canada. Aujourd'hui, la plupart des pays ont des positions intermédiaires. Celle de l'Europe serait modifiée par la déréglementation proposée aux États membres. Plus simple à mettre en œuvre, la réglementation par les produits sous-entend néanmoins qu'on maîtrise bien les techniques et les risques associés. «*Le cœur du débat est là : est-ce que ces technologies vont créer de nouveaux risques qu'on ne mesure pas aussi bien que ceux liés aux autres techniques ? Ce débat, bien présent dans le contexte de la recherche, l'est cependant peu dans la réglementation*», conclut Stéphane Lemarié. Fabien Nogué clarifie : «*D'un point de vue moléculaire, je peux changer un acide aminé dans la protéine codée par tel gène et changer ainsi totalement sa fonction (effet process minime, effet produit important). Inversement, je peux changer 10 acides aminés d'une protéine codée par un gène et ne modifier sa fonction que de manière minime (effet process plus marquant, effet produit minime).*» D'où l'importance de ne pas négliger l'évaluation sur le terrain, avec les acteurs, sur le long terme. Christian Huyghe explique qu'actuellement en France, le CTPS donne des avis favorables ou non à certains traits relatifs aux plantes (produit) : par exemple, la tolérance aux herbicides est prohibée car elle conduit inévitablement à terme à utiliser plus de pesticides, et entraîne des perturbations dans la flore environnante. De même pour tout ce qui joue sur la fertilité des espèces ou plus généralement ce qui va à contresens de la transition agroécologique. Ce débat sur la réglementation doit aussi prendre en compte notre capacité à détecter des plantes issues d'édition du génome dans les importations, remarque Stéphane Lemarié. Une réglementation stricte en Europe, comme celle en vigueur, pourrait induire, d'une certaine manière, une distorsion de concurrence en interdisant certaines productions sur le sol européen, mais sans pouvoir empêcher de les importer de l'étranger si leur détection est difficile ou impossible.

Pour quelle demande ?

Pas de production possible sans filières et sans

1. Hermitte M.A. L'emprise des droits intellectuels sur le monde vivant. Éd. Quae, 2016, 150 p.
2. Khoury C.K. et al. (2021), doi.org/10.1111/nph.17733.
3. url.inrae.fr/47ozqal
4. Jolly L., et al. (2022). Saisine du Comité scientifique CTPS : Nouvelles techniques d'édition du génome et évaluation des variétés.

demande des consommateurs... Or, cette question reste sous-estimée, constate Séphane Lemarié. Il explique que la littérature scientifique montre qu'ils ne sont pas prêts à payer aussi cher pour un OGM que pour un produit standard. Pour un produit issu d'une plante éditée, ils payeraient un peu plus que pour un OGM mais moins que pour une variété standard. Le consentement à payer est plus élevé quand l'amélioration concerne le produit final plutôt que sa culture. La valeur accordée aux plantes éditées est plus élevée aux États-Unis. À ce stade, ces produits n'étant pas sur les marchés, ce ne sont que des expériences: le consommateur aura-t-il le même comportement dans la vraie vie? C'est pour anticiper ce type d'impact qu'INRAE incite ses chercheurs en génétique et en sciences sociales à travailler ensemble (voir p. 66).

Coexistence et traçabilité des filières

Les plantes éditées pourraient être mises au service de certaines agricultures, et coexister avec d'autres dont l'agriculture biologique. Cela suppose de pouvoir garantir une coexistence des filières et une traçabilité des produits qui en sont issus, depuis la semence jusqu'à la distribution du produit fini, garantissant au consommateur l'information nécessaire sur l'origine et le mode d'obtention de ces produits.

Or la traçabilité pose une difficulté particulière dans le cas des plantes éditées qui n'intègrent pas de gène étranger. Aucune méthode de traçage assez accessible pour être effectuée en routine ne permet de les distinguer des variétés non éditées. En réponse, Yves Bertheau suggère: « On peut procéder avec un faisceau d'indices. Par exemple, une modification à côté d'une séquence cible de CRISPR, une fréquence élevée de mutations et d'épimutations ou traces d'ADN utilisées pour les modifications peuvent être le signe d'une édition du génome. » Des travaux de recherche sont lancés en Europe pour dépasser cette limite⁵.

En outre, la traçabilité est nécessaire à la propriété intellectuelle. Pour Pierre-Benoît Joly, « il ne faut pas se limiter à une approche technique du sujet. La traçabilité, même documentaire, est importante ».

Yves Bertheau pointe qu'en l'absence d'outils et de règles exigeantes de coexistence et traçabilité, il sera impossible de maintenir des filières bio en Europe. Le projet européen CoExtra (2005-2009), sur la coexistence et la traçabilité des filières OGM



↑
Plant de tomate régénéré à partir d'une cellule dont le séquençage montre qu'elle a intégré la construction génétique.

© INRAE - Christophe Maître

et non OGM, qu'il a conduit, a montré que quelques rangs de maïs conventionnel entre parcelles OGM et parcelles bio ne suffisaient pas pour isoler ces cultures, car le pollen de maïs circule à 3 km. Celui de colza est véhiculé par les abeilles jusqu'à plus de 13 km. Il faut donc une coexistence organisée au niveau du territoire, avec des spécialisations régionales, au minimum comme au Portugal où elle est gérée par des coopératives. Isabelle Goldringer soulève un autre point: « Si on libéralise la commercialisation des plantes dont le génome est édité, comment empêcher la diffusion des pollens et des semences de ces cultures dans les semences paysannes et les nouvelles variétés hétérogènes commercialisables en Europe? Contrairement aux variétés classiques, leur structure est trop diversifiée pour pouvoir les "décontaminer". Il en va de même pour les plantes sauvages. »

Le CTPS prend acte de ces problématiques dans son rapport⁴: « Pour assurer une coexistence entre variétés éditées et non éditées, la notion de traçabilité est cruciale. Dans l'hypothèse d'une mise en place de filière "NBT-free", le support du coût de la certification de ces filières sera une question à traiter en priorité ». ●

INRAE FACE AUX DÉFIS ÉTHIQUES ET SOCIÉTAUX

Les fortes controverses sociétales et réglementaires, créées par le précédent des OGM, se sont étendues à l'édition du génome et traversent aussi la communauté d'INRAE. Tirant des enseignements de cette expérience et soucieux d'accompagner les débats autour des recherches et de ses applications potentielles, l'institut a été précurseur dans son positionnement éthique.

Enjeux.

INRAE figure parmi les premiers à s'être saisi de la réflexion, puis à s'être doté d'une stratégie scientifique sur l'édition du génome. Ainsi, en mars 2018, le comité Éthique en commun (INRAE, Cirad, Ifremer et, depuis 2020, IRD) a émis un avis consacré aux nouvelles techniques d'amélioration génétique des plantes. Consulté sur la technique en tant que telle, la façon dont elle est perçue et promue par les acteurs de la recherche, mais aussi sur les finalités des techniques d'édition du génome, le comité Éthique en commun livre une analyse originale par la place centrale qu'elle accorde aux valeurs, comme le rappelle Bernadette Bensaude-Vincent, philosophe et vice-présidente du comité. « *Nous nous sommes interrogés sur la compatibilité entre édition du génome des plantes et promotion de l'agroécologie. Deux visions de l'agroécologie coexistent : une version "faible" essentiellement orientée vers la réduction des intrants chimiques, et une version "forte", qui suppose d'agir et de faire avec la nature, plutôt que chercher à la maîtriser. Dès lors, recourir à cette technique pourrait entrer en contradiction avec la vision forte de l'agroécologie.* » Pour éviter cet écueil, le comité invite à adopter

une réflexion sur le long terme, avec deux points d'attention. D'une part, mener une délibération démocratique sur les priorités des agriculteurs, qui peuvent ne pas adhérer aux valeurs d'efficacité, de performance et de précision incarnée par cette technique. D'autre part, prendre le temps d'améliorer les plantes « *au lieu de chercher à en gagner, car le génome est aussi la mémoire d'une longue évolution, qui permet à la cellule d'explorer des solutions si on lui laisse le temps* », détaille Bernadette Bensaude-Vincent.

Une approche en 6 principes

Le conseil scientifique d'INRAE a adopté dès 2018 une stratégie composée de 6 principes sur l'utilisation des technologies d'édition du génome végétal, en cohérence avec l'avis du comité Éthique en commun (voir p.67). « *Nous tenons particulièrement à réaffirmer l'importance pour un organisme de recherche de maintenir sa mission d'expertise* », appuie Carole Caranta, directrice générale déléguée Science et innovation d'INRAE, qui insiste également sur la décision d'INRAE de se focaliser sur l'édition du génome sans intro-

« L'édition du génome, placée au service de l'agroécologie, peut contribuer à identifier les fonctions des plantes qui pourraient apporter de meilleures réponses aux changements climatiques. »

duction de gène étranger. Compte tenu de la complexité des sujets, « il est aussi indispensable de réfléchir au cas par cas, à la fois sur l'espèce, le caractère, le type d'édition des génomes et le système de culture visé pour rester ancré dans des pratiques d'agroécologie », souligne-t-elle.

Le rôle du comité d'éthique des projets de recherche

L'institut adopte également une posture singulière avec l'application du principe 4, qui ajoute, à l'échelle d'INRAE, une étape supplémentaire aux autorisations nationales. Ainsi, pour toute demande d'essai au champ de plantes éditées, en application du principe 4, les scientifiques INRAE doivent, en amont de la demande d'utilisation non confinée d'OGM formulée à l'Anses, déposer un dossier devant un autre comité : le comité d'éthique des projets de recherche INRAE. Claire Lurin, référente de cette instance, précise que l'obligation s'applique aux demandes d'essais en champ en France, mais aussi à l'étranger. « Si ces essais ne sont pas recommandés en France, nous ne pouvons pas nous permettre de les effectuer dans un autre pays, car les enjeux sont généralement les mêmes », développe-t-elle. L'institut se prémunit ainsi de tout risque de dumping éthique.

Constitué de 12 membres et classiquement consulté sur la base du volontariat, le comité d'éthique des projets de recherche INRAE examine plu-

sieurs points : « Nous analysons l'impact environnemental de l'essai : quels sont les risques de flux de gènes, ou bien les risques potentiels pesant sur les espèces environnantes », détaille Claire Lurin. Puis, le comité interroge les motivations du projet. « Il est très clair pour le comité d'éthique des projets, comme dans la position institutionnelle, que tout projet INRAE de plantes éditées doit s'inscrire dans un but de connaissances, d'agroécologie, ou d'amélioration des caractères nutritionnels, par exemple, et non dans un objectif exclusif de productivité », complète la référente. Il examine ensuite attentivement les alternatives possibles pour atteindre le même objectif.

Enfin, les questions du partenariat et de la valorisation en propriété intellectuelle sont scrutées. Sur ces points, l'institut étudie au cas par cas les dossiers. « Il s'agit d'une soupape de sécurité, d'une spécificité INRAE, ce qui est particulièrement vrai à propos des projets qui touchent à l'édition du génome », souligne Françoise Simon-Plas, déléguée à la déontologie, à l'intégrité scientifique et à l'éthique des projets de recherche d'INRAE.

Une technologie jugée pertinente et stratégique

Appréhendée dans un cadre éthique, l'édition du génome offre une piste de recherche pertinente pour INRAE. « Face aux grands défis agricoles et environnementaux posés par le changement climatique, l'édition du génome, placée au service de l'agroécologie comme le défend l'institut, peut contribuer à identifier les fonctions des plantes qui pourraient apporter de meilleures réponses à ces changements », note Isabelle Litrico, cheffe du département INRAE Biologie et amélioration des plantes et directrice scientifique du PEPR Sélection végétale avancée. Par exemple, identifier les caractères capables de créer des plantes plus résistantes aux stress hydriques, thermiques, aux carences minérales, ou bien des végétaux en mesure d'apporter des services à l'environnement comme le stockage du carbone ou le maintien d'une biodiversité sauvage. Une piste de recherche d'autant plus stratégique que la cadence du changement climatique s'accélère. « Le temps de l'amélioration des plantes peut paraître en décalage avec l'urgence du changement climatique. Le risque, avec les méthodes actuelles de sélection, serait que les plantes obtenues soient obsolètes une fois le travail de sélection achevé », estime Isabelle Litrico, qui souligne par ailleurs que la France →

LA RECHERCHE FACE AUX BREVETS

2 questions à Fabien Girard, juriste à l'université de Grenoble-Alpes et membre de l'Institut universitaire de France.

Comment se positionnent les organismes de recherche publics ?

Certains instituts se sont lancés dans un long contentieux pour acquérir des droits sur les brevets fondateurs sur CRISPR-Cas9 comme les universités américaines de Berkeley (Californie) et du Broad Institute of MIT and Harvard (Massachusetts). Ils ont aussi confié l'exploitation de leurs brevets à des partenaires privés, qui, pour certains, poursuivent des politiques de licence exclusive. Toutefois, ces instituts concèdent des licences à des fins non commerciales aux chercheurs. D'autres approches concilient les missions de recherche en matière de diffusion du savoir et le maintien de l'accessibilité des technologies. En Europe, l'université néerlandaise WUR, acteur majeur en amélioration des plantes, concède des licences à des universités ou institutions scientifiques situées dans les pays à faibles revenus, ainsi qu'à des ONG, pour des applications non commerciales.

Peut-on avoir des licences éthiques ?

Les « licences éthiques » se développent. Le Broad Institute of MIT concède ainsi des licences non exclusives pour l'agriculture, en interdisant le forçage génétique, une technique qui provoque une modification génétique dans une population naturelle, et la transmet à tous les individus de la population. Cette stratégie vient pallier une carence du législateur, et permet à l'université de renouer avec l'une de ses missions fondatrices.

FRANCE 2030

Le PEPR Sélection végétale, un programme national de recherche et d'innovation sur l'édition du génome

Intégré au plan d'investissement France 2030, le programme et équipement prioritaire de recherche [PEPR] Sélection végétale avancée consacre 30 millions d'euros au développement de cette technologie au service de la transition agroécologique dans un contexte de changement climatique. Piloté par INRAE et lancé le 22 septembre 2023, il fédèrera la communauté nationale et favorisera l'interdisciplinarité afin d'accélérer les avancées. Son objectif ? Mobiliser l'ensemble des connaissances et technologies disponibles pour évaluer la contribution potentielle de l'édition des génomes à la sélection de nouvelles espèces et de nouveaux caractères. Le périmètre du PEPR inclut la réalisation de preuves de concept sur l'utilisation de la technologie, sans aller pour autant jusqu'à l'innovation variétale.

Quatre axes structurent les thématiques de recherche :

- ❶ améliorer la technique et l'appliquer à un large panel d'espèces, y compris récalcitrantes comme les légumineuses ;
- ❷ intégrer l'édition des génomes dans les schémas de sélection en complémentarité avec les outils de sélection existants ;
- ❸ penser la place de cette technique à l'échelle des systèmes de culture et créer des plantes contribuant à la transition agroécologique ;
- ❹ identifier les dynamiques socioéconomiques et réglementaires dans le cadre de scénarios incluant l'édition du génome dans la co-conception des régimes de sélection.

est le seul pays à associer l'édition du génome à la transition agroécologique. Pas question néanmoins d'envisager cette technologie comme une solution ultime ou absolue : « *La sélection conventionnelle, la sélection génomique et l'édition du génome vont travailler ensemble. L'édition pourrait permettre d'aller un peu plus vite, ou un peu plus loin sur certaines questions* », analyse Carole Caranta. Elle pourrait également permettre de limiter l'usage de technologies aux résultats plus aléatoires, telles que la mutagénèse.

Étudiée dans la perspective du bien commun

Dans le même esprit que son comité d'éthique, INRAE considère indispensable de placer l'édition du génome au service du bien commun, dans une perspective de progrès à long terme. « *Pour apporter des réponses solides sur le temps long, nous devons améliorer le plus grand nombre d'espèces possible, y compris celles qui ne sont pas rentables pour les sélectionneurs privés* », détaille Christian Huyghe, directeur scientifique Agriculture d'INRAE, qui insiste sur cet objectif au cœur du volet 1 du PEPR Sélection végétale (voir encadré p. 66). Un raisonnement qui s'applique aussi aux caractères à cibler, ceux favorisant une conception agroécologique des cultures étant plus susceptibles d'intéresser les organismes publics de recherche que les grands sélectionneurs. Fabien Nogué y voit, à ce titre, une véritable opportunité à saisir pour les laboratoires académiques, en parfaite adéquation avec les orientations scientifiques d'INRAE. Servir le bien commun, c'est aussi aller au bout de cette logique de recherche qui motive les instituts publics et la communauté scientifique, comme le rappelle Isabelle Litrico : « *En tant que chercheurs, notre rôle consiste à explorer les possibilités de l'édition du génome, pour éclairer la société mais aussi permettre aux politiques de prendre des décisions.* » ●

STRATÉGIE D'INRAE

6 principes sur l'utilisation des technologies d'édition du génome végétal

- ❶ **Maintenir une capacité d'expertise en accord avec la mission de la recherche publique d'INRAE : explorer les bénéfices et les limites des technologies d'édition des génomes en amélioration des plantes, et caractériser les éventuels risques sanitaires, environnementaux ou socio-économiques associés.**
- ❷ **Ces nouvelles technologies sont indispensables à l'acquisition de connaissances, et contribuent à l'émergence de nouveaux fronts de science qu'INRAE se doit d'explorer.**
- ❸ **Elles doivent s'utiliser en complément des outils classiquement utilisés pour l'amélioration des plantes, et les caractères ciblés doivent être sélectionnés dans un objectif de bien commun, pour des usages et des systèmes de production s'inscrivant dans une logique de durabilité environnementale, économique et sociale.**
- ❹ **La justification d'essais au champ doit être soumise à un comité d'experts, avant de les soumettre aux instances prévues par la réglementation en France comme à l'étranger.**
- ❺ **Encourager la recherche ouverte et la co-construction de projets, dans le cadre d'approches conjuguant plusieurs disciplines.**
- ❻ **INRAE défend le certificat d'obtention végétale, qui garantit le progrès génétique et sa diffusion aux agriculteurs, reconnaît le droit des agriculteurs à produire et utiliser des semences de ferme, et encourage le progrès génétique par l'accès libre et gratuit au fonds génétique tout en assurant une rémunération des investissements en recherche et développement des sélectionneurs.**