

# **DÉMASQUER ET RÉGLEMENTER LES OGM CACHÉS, LES BREVETS PIRATES ET LES PLANTES RENDUES TOLÉRANTES AUX HERBICIDES**

Position adoptée par les organisations française qui ont formulé un recours en Conseil d'État français contre les autorisations de commercialisation de semences et de culture de variétés rendues tolérantes aux herbicides, à l'origine des questions préjudicielles posées à la Cour de Justice Européenne sur les statut OGM ou non de la mutagenèse et des dites « New Breeding Technics » :

- Confédération Paysanne
- Réseau Semences Paysannes
- Les Amis de la Terre France
- Collectif vigilance OGM et Pesticides 16
- Vigilance OG2M
- CSFV 49
- OGM Dangers
- Vigilance OGM 33
- Fédération Nature et Progrès

*De plus en plus de Variétés rendues Tolérantes aux Herbicides (VrTH) et de plantes qualifiées « d'OGM cachés » par les organisations de la société civile sont cultivées et commercialisées sans avoir été évaluées, sans être étiquetées et sans aucun encadrement ni suivi de leur dissémination. Au delà de la violation du principe de précaution, de la protection de la santé et de l'environnement, ces OGM cachés sont également imposés à l'agriculture biologique et aux consommateurs qui n'en veulent pas sans qu'ils n'en soient informés. Ils constituent également des instruments d'appropriation du vivant par les brevets et d'encouragement à la biopiraterie. Ce document analyse comment une application correcte des réglementations européennes tenant compte des Conventions internationales peut mettre un terme à de telles pratiques.*

## Sommaire

I – Une communication simplificatrice qui ignore l'évolution des connaissances	page 3
II – Mutation et épi-mutation, de quoi parle-t-on ?	page 4
1. La mutation	
2. L'épi-mutation	page 5
3. La sélection de variants issus de mutations et/ou d'épi-mutations naturelles	page 6
III – La mutagenèse induite chimiquement ou par rayonnements dite « aléatoire »	page 7
1. La mutagenèse induite <i>in vivo</i>	
2. La mutagenèse induite <i>in vitro</i>	page 10
3. La mutagenèse induite assistée par marqueurs	page 12
IV – Les conséquences pour l'application des Conventions internationales et des réglementations européennes aux produits issus de mutagenèse	page 14
1. Le Protocole de Carthagène et le <i>Codex Alimentarius</i>	
2. Interpréter la directive européenne 2001/18 à la lumière du Protocole de Carthagène	page 15
3. Réinventer la nature <i>in vitro</i> pour la breveter ?	page 16
V – Les nouvelles techniques OGM	page 18
1. Des techniques « naturelles » ?	
2. Tordre le sens des mots pour échapper à la réglementation et tromper les consommateurs	page 20
3. La traçabilité des produits issus des méthodes NBT	page 23
4. Armes de destruction massives ?	page 24
VI – Quelles propositions réglementaires ?	
1 Les propositions de l'industrie	
2. Les demandes qui sous-tendent la démarche juridique des organisations paysannes et de la société civile française	page 25
Annexe : Stratégies de détection / identification vs. Traçabilité	page 27

## I – Une communication simplificatrice qui ignore l'évolution des connaissances

Les éléments de langage destinés à faire accepter les nouveaux OGM ont récemment changé de registre. Ils affichent certes toujours les mêmes promesses de résoudre, grâce à l'innovation technique, toutes les menaces alimentaires, sanitaires, environnementales, climatiques... qui pèsent sur l'avenir de l'humanité. Se focalisant sur le comment et pas sur le pourquoi, ils éludent ainsi soigneusement les causes d'abord politiques de ces menaces. Mais alors qu'il y a 20 ans, l'industrie et la recherche à son service se vantaient de pouvoir modifier, déjà avec précision, le vivant à volonté, elles prétendent aujourd'hui au contraire faire la même chose que ce que fait la nature, en allant juste un peu plus vite afin de rendre les objets, les plantes et les animaux un peu plus « intelligents ».

Ce glissement de la communication industrielle vise à répondre aux publics européens et de pays tiers qui, s'ils acceptent les médicaments et les produits industriels génétiquement modifiés, refusent la nourriture et les cultures OGM. Lorsqu'il s'agit de l'homme ou des risques pour la biodiversité, ces publics acceptent la manipulation génétique de cellules somatiques non héréditaires, mais refusent les manipulations de cellules germinales porteuses du patrimoine génétique héréditaire. Les gouvernements eux-mêmes expriment de plus en plus de réserves lorsqu'il s'agit de modifier le patrimoine héréditaire de tous les organismes vivants (voir par exemple les réticences quant aux nouvelles techniques de biologie de synthèse)<sup>1</sup>.

C'est pourquoi l'industrie semencière ne parle plus désormais de modification génétique, mais de simples perfectionnements de procédés « traditionnels » ou « conventionnels ». Elle ne modifierait plus le génome, mais se contenterait de l'éditer pour l'améliorer, comme on retouche une photo pour la rendre encore un peu plus « vraie ». La référence à la tradition, non définie mais supposée porteuse de bon sens et de valeurs actuellement recherchées par les citoyens, justifierait à son sens l'abrogation de la réglementation OGM tandis que les « perfectionnements » légitimeraient les brevets.

La première recette de cette opération de réhabilitation de l'agriculture et de l'alimentation génétiquement modifiées consiste à instiller une confusion en regroupant des procédés très différents les uns des autres sous un seul vocable générique non défini, la « mutagenèse », avec comme postulat « mutagenèse = mutation naturelle ». La seconde recette consiste à nier, ou du moins à ne jamais évoquer, la partie des modifications provoquées qui ne sont pas génétiques mais épigénétiques. La troisième recette consiste à ne pas présenter les techniques connexes à celle décrite comme principale.

Les diverses techniques qualifiées de mutagenèse sont pourtant très différentes les unes des autres. Les plus récentes d'entre elles mobilisent des techniques connexes, communes à celles utilisées pour les OGM transgéniques actuels, de préparation des cellules, de multiplication, de sélection et de régénération *in vitro* des cellules transformées qui interdisent toute auto-régulation, par l'organisme vivant modifié, des modifications héréditaires qui lui sont imposées. Les recombinaisons génétiques et épi-génétiques générées par ces techniques ne sont plus de même nature dès lors qu'elles sont privées, par les techniques *in vitro*, de cette auto-régulation, ou homéostasie<sup>2</sup>, dont on peut constater certains effets mais dont on ignore encore à peu près tout. C'est pourquoi chaque ensemble de techniques renvoie à des cadres juridiques différents, que ce soit pour la biosécurité, la mise en marché, l'agriculture biologique ou la propriété intellectuelle.

---

1 <https://www.cbd.int/doc/c/78d2/b754/df5380c70ffc3fce80756de1/cop-13-dec-17-en.pdf>

<https://www.cbd.int/doc/c/a953/8a99/bbe125f91b71ae2b3b110c81/cop-13-dec-16-en.pdf>

2 L'homéostasie désigne la capacité d'un système à conserver son milieu intérieur en équilibre

Les catégories juridiques qui encadrent les inventions biotechnologiques en Europe ont été construites dans les dernières décennies du siècle dernier dominées par une conception du « tout génétique » grossièrement résumée par l'expression : « un gène code pour une protéine qui définit une fonction ».

**Depuis, une meilleure connaissance des génomes, des nombreuses interactions en réseaux et de l'épigénétique sont venues relativiser cette caricature mécaniste de la biologie moléculaire actuellement mobilisée par les industriels pour leurs besoins de communication.**

Les végétaux et les animaux font partie des organismes multicellulaires organisés en tissus. Leurs cellules, dites eucaryotes, possèdent un noyau séparé du reste de la cellule par une double membrane et plusieurs génomes qui interagissent entre eux. Si la majorité du matériel génétique est dans le noyau, il en existe aussi hors du noyau dans le cytoplasme (mitochondries, voire chloroplastes). Un tissu vivant est composé de cellules communiquant entre elles, soit directement entre deux cellules à travers leurs parois (plasmodesmes de plantes), soit par des vaisseaux (phloème...) et au moyen notamment d'hormones, de protéines, d'acides nucléiques (ARN et ADN)... Ceci tant chez les plantes que chez les mammifères les plus évolués, voir par exemple les communications mère-embryon via le placenta. Un organisme est un ensemble de tissus communiquant et interagissant entre eux. Il maintient ainsi une certaine homéostasie tout en restant à l'écoute de son environnement, par exemple par des modifications épigénétiques.

L'importance de l'épigénétique est consacrée par les 2 tomes d'un récent rapport<sup>3</sup> de l'Office Parlementaire d'Évaluation des Choix Scientifiques et Technologiques français. Son titre est très évocateur de la nouveauté de la question : « L'épigénétique, une nouvelle logique du vivant ? ». Les plus fervents défenseurs du génie génétique, comme le docteur Laurent Alexandre, reconnaissent eux aussi ce changement de paradigme qu'il convient de prendre en compte pour l'interprétation du droit<sup>4</sup> : « *A lui seul, le génome n'explique ni ne justifie tout. La génétique a récemment révélé l'extrême complexité de notre biologie, qui se bâtit grâce à un mélange de déterminisme génétique, de réponse à l'environnement et de hasard. Loin des visions simplificatrices des années 2000 que le programme international de séquençage avait fait émerger, nous savons désormais que la plupart des maladies sont le fruit de multiples mutations génétiques associées aux spécificités individuelles de nos modes de vie. L'environnement, qui modifie l'expression de nos gènes, explique que deux jumeaux vont ainsi diverger, même sur des caractéristiques pour lesquelles ils sont génétiquement identiques. On qualifie d'épigénétiques ces différences induites par l'environnement ; elles se traduisent par des modifications de protéines qui entourent la molécule d'ADN et/ou l'ajout de radicaux chimiques sur certaines portions de l'ADN.* »

## II – Mutation et épi-mutation, de quoi parle-t-on ?

**II – 1. La mutation** est un changement affectant l'ordonnement des composants du génome (nucléotides A, T, G et C) : insertions, délétions, translocations... Elle se produit la plupart du temps lors de multiplications cellulaires. Elle résulte soit de phénomènes naturels (radioactivité locale, rayonnements cosmiques...), soit de l'action humaine. C'est un facteur tout aussi essentiel de l'évolution des êtres vivants que la sélection darwinienne, dite « naturelle ». Le génome n'est pas le code de la vie qu'il faudrait « réparer » lorsqu'il est cassé par des accidents résultant de malheureux hasards d'une nature imparfaite. Le génome est au contraire, comme tout ce qui participe au vivant,

<sup>3</sup> <https://www.senat.fr/notice-rapport/2016/r16-033-1-notice.html> et <https://www.senat.fr/notice-rapport/2016/r16-033-2-notice.html>

<sup>4</sup> « Le Monde » 8/06/2016

sensible, organisé avec de multiples compartiments en interaction, et dynamique. Il constitue avec l'épi-génome et les autres composants de l'organisme auquel il appartient un ensemble de réseaux (noyau-plastes, cellules-cellules, tissus-tissus), interagissant entre eux. Il perçoit les informations venant de son environnement et il y réagit. Son environnement agit tout autant sur lui qu'il agit lui-même sur cet environnement. Il s'adapte aux évolutions de cet environnement en modifiant, en réorganisant et en auto-réglant l'ordonnement des éléments génétiques et épigénétiques qui le constituent. La majorité des mutations n'ont pas d'effet visible immédiat. Elles sont dites « neutres ». On constate que leur diffusion dans les populations échappe en grande partie aux lois de la sélection naturelle, mais on ignore tout de leurs possibles maintiens ou effets à long terme.

**II - 2. L'épi-mutation** est une modification chimique et de l'agencement des composants de l'ADN et/ou des protéines. L'épigénétique peut être définie comme l'ensemble des changements héréditaires ou non dans l'expression de gènes et l'intégrité du génome qui ne sont pas accompagnés d'altération(s) des séquences ADN, ou mutation(s). Mutations et épi-mutations interagissent entre elles et avec l'ensemble des constituants de l'organisme. De récents articles scientifiques mettent en avant l'importance de ces épi-mutations comme facteur de l'évolution, car héréditaires pour certaines (on parle alors de para-mutations) et comme caisse de résonance des interactions entre un organisme vivant entier et son environnement immédiat. L'utilisation en sélection variétale des épi-allèles résultants commence à être étudiée. La vigueur hybride dérive peut-être de phénomènes épigénétiques.

Plus généralement, l'amélioration des techniques d'analyse fait de l'épigénétique un domaine scientifique en ébullition. Au vu de son importance biologique et des connaissances encore très fragmentaires en épigénétique (on estime dans certains organismes modèles que les épi-mutations seraient 2 fois plus nombreuses que les mutations), l'EFSA<sup>5</sup> a organisé une série de consultations quant à la manière d'évaluer les risques associés dont la conclusion au cours du colloque de juin 2016<sup>6</sup> peut se résumer à : « **les chercheurs commencent à savoir où ils vont devoir travailler** ».

L'environnement des génomes (nucléaires et cytoplasmiques) et épi-génomes est la cellule : ils ne sont donc soumis qu'aux pressions extérieures qui modifient et/ou pénètrent dans la cellule. Chez les organismes unicellulaires, chaque cellule est directement soumise à l'environnement extérieur. Avec les échanges génétiques horizontaux (beaucoup plus rares et rarement conservés au cours de l'évolution), les mutations et épi-mutations sont les principaux facteurs d'adaptation et de survie de ces organismes en cas de modification de leur environnement.

Chez les organismes pluricellulaires dits « supérieurs » (plantes, animaux dont les humains...) qui se reproduisent par voie sexuée et/ou végétative, l'environnement de chaque cellule est d'abord constitué des autres cellules du même organisme. Seules les cellules de la périphérie et des organes d'échanges (digestion, respiration...) sont en contact direct et permanent avec l'environnement extérieur ou ses constituants (nourriture, eau, air...). Ce sont toutes des cellules somatiques : lorsqu'elles mutent, la mutation n'est pas héréditaire lors de la reproduction sexuée. Seules les mutations et épi-mutations (ou les transferts de gènes horizontaux, rares chez les organismes pluricellulaires) qui concernent les cellules germinales peuvent être transmises aux générations suivantes. Les épi-mutations sont transmises, apparemment plus fréquemment chez les plantes que les animaux, par des mécanismes encore inconnus malgré des « remises à zéro » constatées lors de la reproduction sexuée (méiose). Les cellules germinales ne sont pas en contact direct avec l'environnement extérieur, sauf parfois pour de très courtes durées lors de la fécondation dans le monde végétal ou chez certains animaux aquatiques.

---

5 Autorité européenne de sécurité des aliments

6 <https://www.efsa.europa.eu/fr/events/event/160614>

Les mutations et épi-mutations héréditaires constituent en conséquence des réponses aux stress environnementaux susceptibles de pénétrer eux-mêmes dans les cellules germinales ou d'envoyer des signaux susceptibles de les atteindre : radioactivité, rayons UV, rayonnements électromagnétiques, composés chimiques, hormones, phéromones, protéines, acides nucléiques (ARN et ADN), changements de températures, de la durée d'exposition à la lumière...

Les génomes et épi-génomes se modifient et se réorganisent en réaction à ces stress en restant soumis à des régulations complexes au sein des génomes, entre génomes d'une même cellule et de cellules différentes, entre cellules de différents tissus... Ces régulations résultent d'une part des échanges de la cellule avec son environnement immédiat constitué des autres cellules et organes de l'organisme (la plante et/ou ses organes de reproduction) et d'autre part des échanges de l'organisme avec l'écosystème local dans lequel il se développe. Les mécanismes d'autorégulation de l'intégrité de l'organisme interfèrent ainsi avec les évolutions de son environnement. Entre chaque mutation héréditaire, les organismes modifiés se multiplient par voie sexuée ou végétative. Ils sont alors soumis pendant de nombreuses générations aux sélections naturelle et humaine qui éliminent ceux qui sont peu « adaptés » à la pression de sélection locale. Dans des agro-écosystèmes qui évoluent en permanence, ce processus d'adaptation locale est permanent.

**II - 3. La sélection de variants issus de mutations et/ou d'épi-mutations naturelles** consiste à choisir et à multiplier des organismes qui n'ont été modifiés que « *d'une manière qui s'effectue naturellement par multiplication et recombinaison naturelle* »<sup>7</sup>. Selon la directive européenne 2001/18 sur les OGM, elle ne produit donc pas des OGM. Elle est conforme aux principes de base de l'agriculture biologique qui refuse les OGM quelles que soient les techniques de modifications génétiques utilisées. C'est un « *procédé essentiellement biologique (qui) consiste intégralement en des phénomènes naturels tels que le croisement ou la sélection* »<sup>8</sup>. Selon la directive européenne 98/44 sur la protection des inventions biotechnologiques, elle n'est pas brevetable<sup>9</sup>.

En Europe, la commercialisation des semences issues de cette sélection n'est régulée que par les différentes directives relatives au « catalogue commun des variétés » et le règlement « santé des plantes »<sup>10</sup>. Le catalogue prévoit une évaluation des caractères phénotypiques du seul produit, sans tenir compte de son procédé d'obtention. Ce produit doit obligatoirement appartenir à une variété aux caractères phénotypiques distincts, homogènes et stables et, en France, posséder aussi une valeur environnementale suffisante. Pour les plantes agricoles, la directive 2002/53<sup>11</sup> ajoute une évaluation des caractères agronomiques et technologiques. Les directives « catalogue » autorisent aussi les États à réglementer ou suspendre la commercialisation et/ou la culture de toute variété OGM ou non OGM qui « *pourrait nuire, sur le plan phytosanitaire, à la culture d'autres variétés ou espèces* » ou (...) qui « *présente un risque pour l'environnement ou la santé humaine* » (par exemple, article 18 de la directive 2002/53). Mais elles ne rendent pas pour autant obligatoire l'évaluation *a priori* de ces risques, ni leur suivi post-commercialisation.

La réglementation « catalogue » permet aussi une évaluation des externalités positives ou négatives à plus ou moins long terme de toute variété, qu'elle soit OGM ou non, tout autant sur

---

7 Art 2.2) de la directive 2001/18 relative à la dissémination volontaire d'organismes génétiquement modifiés dans l'environnement : « *organisme génétiquement modifié (OGM)*": un organisme, à l'exception des êtres humains, dont le matériel génétique a été modifié d'une manière qui ne s'effectue pas naturellement par multiplication et/ou par recombinaison naturelle. »

8 Art 2.2 de la directive 98/44 sur la protection des inventions biotechnologiques

9 Sans breveter le procédé lui-même, l'Office Européen des Brevets a cependant accordé plusieurs brevets sur des plantes issues de « *procédé essentiellement biologiques* » (sélection de mutants naturels suivie de croisements), provoquant de nombreuses protestations.

10 Règlement (UE) 2016/2031 relatif aux mesures de protection contre les organismes nuisibles aux végétaux

11 Directive concernant le catalogue commun des variétés des espèces de plantes agricoles

l'environnement que sur la culture d'autres variétés, mais ne la rend pas obligatoire. Une telle évaluation serait largement justifiée par exemple pour des variétés rendues tolérantes aux herbicides (VrTH). Mais elle n'est en pratique jamais réalisée parce qu'il suffit qu'un seul État membre de l'Union européenne inscrive une de ces variétés VrTH à son catalogue national en estimant qu'il n'y a pas d'incidence sur l'environnement pour que ses semences aient *de facto* accès à l'ensemble du marché européen, y compris dans les pays qui auraient refusé cette inscription au vu des risques pour l'environnement et/ou la culture d'autres variétés.

### III – La mutagenèse induite chimiquement ou par rayonnements dite « aléatoire »

**III – 1. La mutagenèse induite *in vivo*** sur plantes entières ou sur leurs organes de reproduction (graines, fleurs, pollen, boutures...) en place a fait l'objet de diverses études scientifiques dans la première moitié du siècle dernier, mais n'a été développée pour produire des plantes cultivées à grande échelle qu'après 1950.

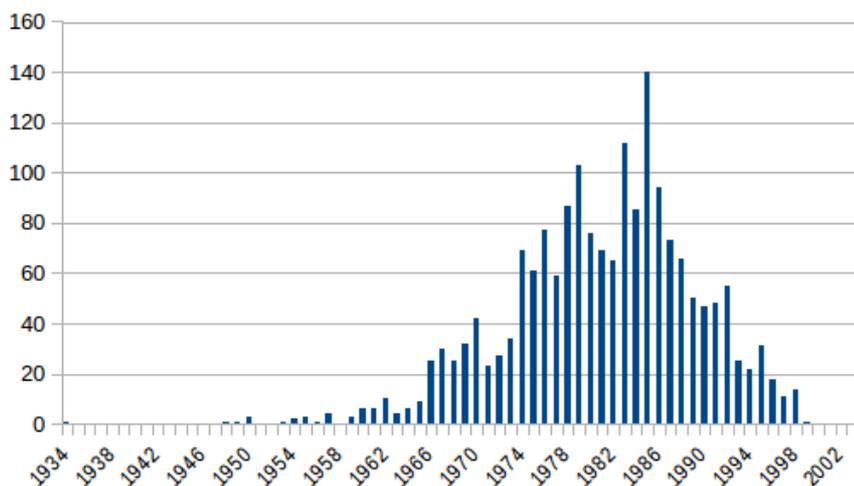


Illustration n° 1 : nombre de nouvelles variétés obtenues par mutagenèse

recensées par l'Agence Internationale de l'Énergie Atomique (AIEA)

Ce procédé peut être utilisé au champ ou en station expérimentale, en utilisant des agents mutagènes chimiques ou physiques (radiations de divers types, métaux lourds...). Les produits mutagènes utilisés sont soit des produits chimiques de synthèse, soit des produits isolés d'un organisme pour être utilisés sous une forme concentrée qui n'existe pas dans la nature. Quant aux radiations, leur utilisation comme agent mutagène permet de soumettre les plantes en un seul jour à l'équivalent de 1 000 ans de radiations naturelles<sup>12</sup>.

Ces stress mutagènes ne modifient donc pas le génome des plantes « *d'une manière qui s'effectue naturellement* », en particulier en raison des doses reçues, de leur nature, et des durées d'application, et produisent donc des OGM au sens de la réglementation européenne. Les recombinaisons génétiques<sup>13</sup> qui s'ensuivent sont cependant « régularisées » en interaction avec

12 <http://www.geo.fr/photos/reportages-geo/mutagenese-comment-des-plantes-mutantes-finissent-dans-nos-assiettes-158050#>

13 Selon le journal officiel de la République française du 22-09-2000, la recombinaison génétique est « le phénomène conduisant à l'apparition, dans une cellule ou dans un individu, de *gènes* ou de caractères *héréditaires* dans une

l'environnement immédiat naturel des cellules modifiées constitué des autres cellules et organes de la plante maintenue elle-même dans un environnement agraire (culture pour les plantes entières, stockage pour les graines...). Ce qui permet à certains auteurs de prétendre qu'il s'agirait d'un procédé qui met en œuvre un « processus naturel », sans qu'ils ne précisent d'ailleurs ce qu'ils entendent par « naturel ».

Parmi les plantes qui survivent aux mutations ainsi induites, le sélectionneur choisit celles qui expriment un caractère nouveau qui l'intéresse. Mais la mutagenèse provoque aussi de très nombreuses autres mutations et épi-mutations, certaines pouvant être dommageables pour la culture de la plante, ses propriétés nutritionnelles et organoleptiques... C'est pourquoi le sélectionneur croise la plante issue de la mutagenèse avec d'autres plantes cultivées ne présentant pas de caractères dommageables connus en tentant de n'y introduire que le caractère recherché. Ces rétro-croisements ne parviennent cependant jamais à ne transmettre que le caractère intéressant. Pour diverses raisons (transmission non mendélienne, proximité caractère recherché / mutation, nombre et conditions de cycles de rétro-croisements) un important « résidu » de mutations et épi-mutations est présent au final même après les 14 rétro-croisements théoriquement nécessaires pour obtenir statistiquement le plus de similarité possible avec le génome nucléaire de la variété Elite utilisée. Les sociétés semencières ne réalisent jamais ces 14 rétro-croisements. De plus, chaque rétro-croisement prenant généralement un an, elles construisent des ensembles de culture destinés à réduire la durée des cycles de reproduction, visant ainsi par exemple 3 cycles en 18 mois<sup>14</sup>. Au bout du compte, le taux d'homogénéité des caractères visibles (phénotypiques) dépasse difficilement, suivant les espèces, 95 %, sans compter les parties de génome nucléaire à ségrégation non mendélienne<sup>15</sup> et les génomes de plastes<sup>16</sup>.

Parmi les autres mutations et épi-mutations transmises, certaines ne sont pas dommageables pour les premières générations de multiplication de la plante dans les conditions de travail du sélectionneur qui ne va pas les éliminer. Mais elles peuvent l'être :

- pour les générations suivantes,
- pour certains agro-écosystèmes dans lesquels elle sera cultivée,
- pour la santé des autres organismes qui y vivent ou qui consommeront les récoltes.

Ces mutations et épi-mutations là ne sont pas identifiables au cours du travail de sélection, mais uniquement lorsque la nouvelle plante issue des rétro-croisements est cultivée et/ou consommée. En l'absence d'une évaluation spécifique, ces effets à long terme n'apparaissent qu'après de nombreuses années de culture ou peuvent rester inaperçus lorsqu'ils ne sont pas recherchés et que la plante n'est pas cultivée dans des conditions les rendant visibles. L'existence d'effets non prévus à long terme et/ou à distance, éventuellement sur des organismes non cibles est à l'origine de la « surveillance générale » demandée dans la directive 2001/18.

### **Le statut juridique des produits issus de mutagenèse *in vivo***

La mutagenèse est classée depuis 1990 (directive 90/220, puis 2001/18) parmi les « *techniques de modification génétique qui ont été traditionnellement utilisées pour diverses applications et dont la sécurité est avérée depuis longtemps* <sup>17</sup> ». Développée depuis les années 1950, la mutagenèse induite *in vivo* bénéficiait déjà en 1990 d'une expérience de cultures anciennes n'ayant pas fait apparaître de dommages sanitaires ou environnementaux spécifiques. En l'absence d'obligation de traçabilité,

---

association différente de celle observée chez les [cellules](#) ou individus parentaux ».

14 <http://www.lavoixdunord.fr/14840/article/2016-06-22/florimond-desprez-veut-faire-pousser-le-ble-plus-vite-que-dans-la-nature>

15 La transmission de caractères récessifs – qui ne s'expriment pas – n'est pas soumise à la sélection naturelle théorisée par les lois de Mendel

16 Organites porteurs d'une partie des génomes non nucléaires, hérédité femelle qui échappe aux lois de Mendel

17 7<sup>ème</sup> considérant de la directive 90/220 et considérant 17 de la directive 2001/18

de suivi et de surveillance générale, ces éventuels dommages n'avaient cependant jamais été recherchés. Le législateur européen a quand même conclu qu'il n'y a pas de risque et a, pour cette raison, exonéré les OGM issus de mutagenèse du champ d'application de la réglementation OGM en 1990 puis à nouveau en 2001. Certains « experts » en concluent que ce ne sont pas des OGM. De telles affirmations sont contraires à la loi relèvent.

### **Une évaluation nécessaire...**

Certaines variétés ont été rendues tolérantes à divers herbicides (VrTH) par mutagenèse induite *in vivo*. Ces VrTH sont des variétés OGM exclues du champ d'application de la directive 2001/18. L'événement OGM qu'elles contiennent n'est donc pas évalué en application de cette réglementation. Lorsque le caractère TH est revendiqué, son homogénéité et sa stabilité sont évaluées avant enregistrement au catalogue, mais pas ses éventuels impacts sur la santé, l'environnement - comprenant entre autres la biodiversité, les services et dis-services écosystémiques -, les systèmes agraires et les aspects socio-économiques.

### **... obligatoire et non réalisée**

La réglementation européenne « catalogue » impose pourtant une évaluation des « incidences sur l'environnement équivalente à celle prévue par la directive 90/220/CEE<sup>18</sup> » de toutes les variétés génétiquement modifiées, y compris celles qui sont exclues du champ d'application de la réglementation OGM<sup>19</sup>. Ces évaluations ne sont pourtant jamais réalisées parce que l'information sur les procédés de modification génétique précédant la sélection variétale proprement dite ne sont jamais communiquées dès lors qu'il ne s'agit pas d'OGM rentrant dans le champ d'application de la directive 2001/18.

Il en résulte que seul le principe actif de l'herbicide est évalué au niveau européen, dans le cadre de la réglementation concernant les pesticides. Mais cette évaluation ne prend en compte ni l'impact de son devenir (ou du devenir de ses métabolites) dans les diverses plantes qui n'en meurent pas et pour leurs consommateurs animaux ou humains, ni les adjuvants, ni les effets cocktail avec d'autres pesticides employés dans les divers parcours agronomiques existants ou possibles, ni des impacts à court, moyen et long termes de la modification des systèmes agraires ou de modifications à longues distances et/ou au long terme de l'environnement...

### **Une traçabilité inexistante**

Plusieurs milliers de variétés sont issues de mutagenèse induite *in vivo* ou de croisements destinés à introduire dans d'autres variétés leurs caractères issus de cette mutagenèse. Seules certaines de ces variétés sont identifiées comme telles, notamment par l'AIEA. Même si cette identification devenait aujourd'hui obligatoire, l'absence initiale de marqueurs génétiques spécifiques et de traçabilité rend désormais impossible de la réaliser de manière exhaustive et fiable. Le choix politique de ne pas chercher à tracer ces variétés aboutit *ipso facto* à imposer à la société ces OGM cachés.

### **Conséquences pour l'Agriculture Biologique**

Cette absence d'identification des produits issus de mutagenèse induite est particulièrement pénalisante pour l'Agriculture Biologique qui refuse l'usage des produits chimiques de synthèse et des rayonnements mutagènes en conditions artificielles. En l'absence d'une offre suffisante de semences obtenues, sélectionnées et multipliées en conditions biologiques, la réglementation européenne de l'Agriculture Biologique autorise l'utilisation de semences non biologiques

---

<sup>18</sup> Remplacée depuis par la directive 2001/18

<sup>19</sup> Comme indiqué à l'article 7.4.a) de la directive 2002/55 par exemple. Les OGM rentrant dans le champ d'application de la directive 2001/18 sont quant à eux soumis à une obligation d'évaluation complète (sanitaire, environnementale, socio-économique), d'étiquetage et de suivi post-commercialisation (rappelée à l'article 7.4.b) de la directive 2002/55).

multipliées une ou deux générations en conditions biologiques ou tout simplement non traitées chimiquement après leur récolte. Elle ne refuse que les semences étiquetées OGM.

En l'absence d'information appropriée, le mode de production biologique de semences ne fournit donc pas une garantie absolue à l'agriculteur bio de cultiver des variétés non issues de mutagenèse induite. L'Agriculture Biologique peut en effet refuser la mutagenèse induite au niveau de la sélection bio si elle décide de la labelliser et de la contrôler, mais elle ne peut pas contrôler les procédés d'obtention des variétés non biologiques qu'elle utilise tant qu'elle ne dispose pas de suffisamment de semences issues de procédés d'obtention conformes à ses propres standards. L'utilisation en culture biologique de semences pouvant être issues de mutagenèse induite reste de ce fait accepté par la réglementation européenne de l'agriculture biologique. Seules certaines mentions biologiques privées se donnent les moyens de rechercher les informations accessibles afin de refuser celles qui sont identifiées comme telles, mais restent, elles aussi, impuissantes lorsque aucune information n'est accessible.

Ce problème n'est cependant aujourd'hui aigu que dans les pays riches d'Europe ou d'Amérique où la quasi-totalité des semences utilisées sont des variétés commerciales dont une part importante est susceptibles d'être issues de mutagenèse induite. Il n'en est pas de même au niveau mondial où les trois quarts des semences utilisées sont des semences locales et paysannes qui n'ont jamais été génétiquement modifiées « *d'une manière qui ne s'effectue pas naturellement* » et constituent ainsi un immense réservoir génétique disponible pour de nouvelles sélections sécurisées. Cette conservation *in situ* et multi-locale de la diversité génétique est connue pour favoriser l'adaptabilité aux changements au moindre coût. La majeure partie des « ressources phytogénétiques » enfermées dans les banques de gènes sont issues de ce réservoir. Mais qu'en sera-t-il demain si la dissémination des OGM et les contaminations génétiques des semences locales qui s'en suivent venaient à se généraliser ? Et si les nouveaux OGM venaient à échapper à toute réglementation (voir les sections suivantes), à toute traçabilité et donc à supprimer toute possibilité pour les États de les refuser ou au moins de prendre des mesures contre les contaminations ?

### **Un procédé non brevetable**

Enfin, le stress mutagène chimique ou physique imposé par l'homme reste essentiellement un artefact et ne saurait être considéré comme un « *phénomène naturel* ». La mutagenèse aléatoire induite *in vivo* n'est donc pas un procédé « *essentiellement biologique* » qui serait de ce fait exclu de la brevetabilité. S'il répond à certaines conditions de brevetabilité (nouveau, inventif et exploitation industrielle), c'est un procédé trop aléatoire pour être « *reproductible par l'homme de l'art* »<sup>20</sup>. La mutagenèse aléatoire reste de ce fait un procédé non brevetable, au vu des conditions essentielles constitutives d'une demande de brevetabilité définies par la directive 98/44.

**III – 2. La mutagenèse induite *in vitro*** sur cellules ou tissus foliaires isolés et multipliés hors de la plante nécessite la maîtrise de plusieurs techniques connexes de préparation des protoplastes (suppression partielle ou totale de la paroi cellulaire), de culture *in vitro*, de régénération de cellules ou de tissus en plantes entières, parfois de transformation de cellules différenciées en cellules totipotentes<sup>21</sup>, de fusions cellulaires, d'euploïdisation<sup>22</sup>, sauvetage d'embryons, cultures d'anthères<sup>23</sup>... Ces techniques connexes ont fait l'objet d'importants travaux de recherche dès la fin des années 1960. Mais elles n'ont été développées dans le but de produire de nouvelles variétés transgéniques cultivées à grande échelle que dans les années 1990. Pour certaines espèces, la

---

20 Un brevet n'est accordé que si la description de l'invention permet à une personne du métier de la reproduire

21 Une cellule est dite totipotente quand elle a la capacité de se différencier en n'importe quelle cellule spécialisée

22 Procédé qui consiste à restituer à un organisme qui a été modifié son nombre de chromosome normal

23 Partie terminale de l'étamine, qui produit le pollen

régénération demeure toujours un verrou infranchissable et, pour les autres espèces que l'on sait régénérer en plantes, les techniques ne sont toujours pas totalement maîtrisées aujourd'hui<sup>24</sup>.

Une cellule isolée de sa plante d'origine, ou de ses organes reproducteurs s'il s'agit d'une cellule embryonnaire, ne se multiplie pas et meurt rapidement. Il en est de même des tissus foliaires parfois utilisés pour la mutagenèse induite *in vitro*.

Le premier préalable à toute technique *in vitro* est donc de savoir maintenir en vie ces cellules ou tissus et de les multiplier. Cela se fait au laboratoire dans des bains chimiques eux-mêmes extrêmement mutagènes.

Les premiers bains chimiques visent à éliminer la paroi pecto-cellulosique, sorte d'exosquelette qui protège les cellules et constitue une des trames d'érection des plantes. Les « bains » suivants visent à conserver une pression osmotique adéquate tout en apportant des éléments nutritifs et des facteurs de multiplication. Les interactions naturelles et les signaux que constituent hormones, protéines et acides nucléiques (ADN et ARN), ne peuvent plus être échangés entre les tissus et entre les cellules au travers de leurs parois (plasmodesmes) ou via des vaisseaux comme le phloème. Les processus cellulaires qui les commandent et/ou s'en nourrissent en sont fortement perturbés.

Pour survivre, les cellules ou les tissus foliaires s'adaptent au stress en modifiant et en réorganisant leurs génomes et/ou leur épi-génome en interaction non pas avec les autres cellules, tissus et organes de la plante mère, mais avec cet environnement artificiel composé de substances chimiques visant, pour certaines d'entre elles, à modifier leur métabolisme et leur comportement. Selon le GNIS<sup>25</sup>, « la *variation somaclonale* est la modification observée chez certaines cellules, après un long cycle de cultures *in vitro* sans *régénération*. Elles ne sont plus alors identiques à la plante mère. Cette variation peut être due à une modification du *génome* nucléaire ou du génome des organites cytoplasmiques. Par cette méthode, on a pu obtenir une variabilité pour des caractères tels que la *résistance* aux herbicides, la *résistance* aux maladies, la *tolérance* au stress ou à la salinité. »<sup>26</sup>

Le second préalable est de pouvoir, sous l'action de diverses hormones et autres conditions stressantes de culture, réorganiser ces cellules ou tissus foliaires pour régénérer des plantes entières susceptibles d'être cultivées et multipliées. Cette deuxième opération est elle aussi extrêmement mutagène. Les modifications génétiques et épi-génétiques provoquées par cet ensemble complexe et stressant de techniques *in vitro* ne relèvent donc pas de processus naturels. De nombreuses plantes, dites récalcitrantes, ne se prêtent pas à ces conditions de régénération pour des raisons qui restent inconnues. Cela limite le champ d'application de toutes les techniques de mutagenèse induite faisant appel à une étape *in vitro* aux seules espèces non récalcitrantes, ce qui souligne, s'il en était encore besoin, le caractère artefactuel de ces techniques.

Pour obtenir encore plus de mutations et d'épi-mutations, on peut rajouter dans le bouillon de culture des agents chimiques mutagènes ou bombarder les cellules de rayonnements ionisants de plus en plus puissants. On s'arrête juste avant que la totalité des cellules ou des tissus ne meurent. Le sélectionneur doit ensuite régénérer des plantes entières à partir des survivants puis cultiver ces plantes pour observer si certaines portent un ou des caractère(s) intéressant(s), avant de les multiplier puis de procéder aux rétro-croisements destinés à intégrer dans des variétés cultivées le(s) caractère(s) identifié(s) en tentant d'éliminer les plus possible de modifications indésirables (cf. *supra* les limites des rétro-croisements).

---

24 <http://www.nature.com/news/plant-genome-hackers-look-for-better-ways-to-produce-customized-crops-1.20913>

25 Interprofession semencière française

26 <http://www.gnis-pedagogie.org/biotechnologie-amelioration-introduction-caractere.html>

Contrairement à un transgène, la recombinaison génétique revendiquée peut être décrite d'une manière qui ne permet pas de la différencier d'une recombinaison génétique naturelle. Pourtant, les nombreuses mutations et épi-mutations provoquées par les techniques connexes de la mutagenèse *in vitro* (multiplication cellulaire, régénération...) modifient la structure des génomes d'une manière qui peut permettre de les distinguer – par l'élaboration de « signatures » - de génomes modifiés exclusivement par recombinaisons naturelles.

Pour peu que la réglementation rende obligatoire la constitution de bases de données inventoriant toutes les modifications génétiques générées par ces techniques « connexes », on pourrait aujourd'hui adopter une approche de type « matricielle » permettant d'amener suffisamment de preuves de distinction des produits issus de techniques *in vitro*<sup>27</sup>. Ce système de faisceau convergent de preuves, constitutif de signatures, est actuellement utilisé pour la détection d'OGM inconnus<sup>28</sup>.

### III – 3. La mutagenèse induite assistée par marqueurs

Selon le GNIS, les techniques de multiplication somatique et de mutagenèse aléatoire induite « *sont peu utilisées par les sélectionneurs car on ne peut prévoir la variabilité créée. De plus, les modifications de caractères obtenues sont peu stables et ne se retrouvent pas toujours dans la plante régénérée, ou dans sa descendance.* »<sup>29</sup>. En effet, dès l'émergence, au milieu des années 1980, des premières expériences de transgenèse qui permet de choisir le nouveau caractère intégré dans une plante, la mutagenèse aléatoire induite a été peu à peu délaissée par les sélectionneurs comme l'indique la figure 1. Les semences issues de 25 années de mutagenèse induite *in vivo* étaient toujours présentes sur le marché, alors que les variétés issues de mutagenèse induite *in vitro* n'ont été développées que plus tard.

En l'absence d'obligation d'information des utilisateurs et des consommateurs, il est difficile de déterminer le procédé d'obtention des variétés, sauf lorsqu'il est décrit dans un brevet. L'Office Européen des Brevets n'a accordé de brevets sur des plantes issues de mutagenèse qu'à partir des années 2000. Or un brevet ne peut pas être accordé si le produit breveté est déjà commercialisé. Des variétés mutées ont cependant été commercialisées et cultivées avant cette date en étant protégées uniquement par un Certificat d'Obtention Végétale. Mais il est fort improbable qu'elles soient issues de mutagenèse *in vitro*. L'état des connaissances scientifiques publiées montre en effet que les techniques de multiplications cellulaires ou foliaires *in vitro* puis de régénération étaient avant les années 2000 insuffisamment maîtrisées et que leurs premiers perfectionnements dans les années 1990 a profité avant tout à la transgenèse « classique » qui s'est développée après les travaux sur les plasmides d'*Agrobacterium*. La transgenèse était en effet alors la technique la moins « aléatoire », présentée comme une innovation pour sa précision effectivement supérieure à celle de la mutagenèse aléatoire.

#### **Le séquençage à haut débit des génomes change la donne**

Cette situation ne s'est inversée qu'avec la généralisation de l'utilisation des marqueurs génétiques et des méthodes de séquençage haut débit des génomes dans la première décennie du 21<sup>ème</sup> siècle. En un peu plus de dix ans, le coût du séquençage génétique a été divisé par 100 000 tandis que le temps nécessaire à sa réalisation est passé de plusieurs années à quelques jours. Le corollaire de ces techniques rapides, privilégiant moindre coût et rapidité d'obtention de résultats, reste cependant

27 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22333321>

28 <http://publications.jrc.ec.europa.eu/repository/handle/JRC67297> et <http://eu.wiley.com/WileyCDA/WileyTitle/productCd-1444337785.html>

29 <http://www.gnis-pedagogie.org/biotechnologie-amelioration-introduction-caractere.html>

que de nombreuses erreurs sont générées tant par les techniques et plateformes utilisées que par les limites des logiciels d'assemblage et de comparaison de séquences<sup>30</sup>.

Avec ces marqueurs moléculaires, la mutagenèse induite *in vitro* est alors devenue une technique beaucoup moins aléatoire et permettant l'octroi de brevets. Plus généraliste, plus flexible, plus simple, plus rapide et moins onéreuse que la transgénèse et enfin supposée exonérée des obligations de la réglementation OGM, elle a été alors largement développée pour produire de nouvelles semences commerciales destinées au marché européen.

En effet, d'une part, le séquençage haut débit permet de constituer rapidement des bases de séquences génétiques à cibler pour un caractère phénotypique particulier recherché, puis de repérer rapidement les plantes possédant ces séquences avant de les soumettre à des protocoles de mutagenèse induite. D'autre part, au lieu de multiplier pendant des mois des dizaines de milliers de cellules mutées, puis des milliers de plantes régénérées, avant de distinguer celles d'entre elles qui expriment un nouveau caractère pertinent, les marqueurs moléculaires permettent de repérer et de cribler, en quelques heures, celles possédant une ou plusieurs séquences génétiques recherchées. Les gains de temps et d'argent sont énormes...

Avec la sélection assistée par marqueurs (SAM) des plantes destinées à être modifiées, la mutagenèse induite constitue un ensemble de techniques suffisamment « reproductible » pour obtenir 70 à 80 % de plantes exprimant le caractère recherché<sup>31</sup> et perd donc le caractère aléatoire propre à la mutagenèse utilisée seule. Avec le criblage rapide des cellules, des tissus foliaires ou des plantes mutées, elle perd aussi ses contreparties fastidieuses et coûteuses pour devenir une technique industrialisée.

### **La disparition de l'évaluation et de la sélection phénotypiques**

Mais l'obtention de la (des) mutation(s) souhaitée(s) ne supprime cependant pas la multiplication d'autres mutations et épi-mutations imprévues, non désirées, dites « non intentionnelles » et qui ne sont que partiellement apurées par les rétro-croisements (cf. *supra*) lorsqu'elles ne sont pas létales sur le moment.

Avec l'emploi de la sélection moléculaire, la suppression de la plupart des étapes de multiplications de plantes régénérées, auparavant indispensables pour identifier celles exprimant de nouveaux caractères intéressants, supprime autant d'opportunités d'observations par le sélectionneur des mutations et épi-mutations dommageables les plus visibles.

Le criblage moléculaire des plantes régénérées se contente généralement de cibler, par des techniques de détection comme la PCR, les séquences intéressantes sur le moment le sélectionneur et ne consiste que plus rarement en un séquençage rapide des génomes.

Comme le criblage direct des séquences ciblées, le séquençage du génome qui prétend remplacer les observations en culture, au long cours en serres ou au champ, ne permet en effet d'identifier en routine après la mutagenèse que la présence ou l'absence de nouvelles séquences génétiques, mais pas leur fonction (les caractères exprimés par la plante cultivée) si leurs liens avec ces séquences n'ont pas été établis auparavant. Il fait également l'impasse sur les épi-mutations plus difficilement détectables.

---

30 <https://www.infogm.org/5975-ogm-modifier-plante-pas-anodin> et <https://www.infogm.org/5982-ogm-modifier-plante-pas-anodin-suite> ou <https://www.infogm.org/genetically-modifying-a-plant-is-far-from-harmless> et <https://www.infogm.org/genetically-modifying-a-plant-is-far-from-being-harmless-follow-up>

31 Comme en témoignent différents brevets accordés sur les plantes obtenues par ces techniques

Par son raccourcissement drastique du temps d'observation *in situ* des plantes, l'utilisation des marqueurs moléculaires, avant et après la mutagenèse induite, renforce donc encore la nécessité de l'obligation réglementaire d'une évaluation préalable complète des impacts de ces OGM.

## **IV – Les conséquences pour l'application des Conventions internationales et des réglementations européennes aux produits issus de mutagenèse**

### **IV – 1. Le Protocole de Carthagène et le *Codex Alimentarius***

Les Conventions internationales relatives à la biosécurité (Protocole de Carthagène, *Codex Alimentarius* et OCDE) considèrent que les produits issus de mutagenèse induite *in vivo* ne sont pas des Organismes Vivant Modifiés (OVM). En effet, selon ces conventions sont considérés comme OVM les organismes issus de la « *biotechnologie moderne* » définie par « *l'application de techniques in vitro aux acides nucléiques* »<sup>32</sup>.

Pour la réglementation européenne, un produit issu de mutagenèse est OGM dès lors qu'il est modifié d'une façon qui ne s'effectue pas naturellement, notamment dès lors que l'agent mutagène n'est pas naturel, de même qu'un produit transgénique est OGM dès lors que le transfert horizontal d'information génétique mobilise des procédés qui ne s'effectuent pas naturellement (synthèse d'événements génétiques qui n'existent pas naturellement, accrochage de ces événements à des vecteurs viraux et bactériens, biolistique par « canons à gènes » avec billes recouvertes d'ADN, électroporation...).

Pour la réglementation internationale applicable dans l'UE, qui a ratifié le Protocole et accepté le caractère contraignant des normes du *Codex*<sup>33</sup>, un produit est considéré comme OVM dès lors que la recombinaison génétique n'est pas régulée par l'environnement naturel mais par l'environnement *in vitro* et que le procédé utilisé surmonte « *les barrières naturelles de la physiologie de la reproduction ou de la recombinaison* » et n'est pas une « *des techniques utilisées pour la reproduction et la sélection de type classique* » (cf note 32).

Pratiquement, la différence entre ces deux réglementations s'avère sans importance pour l'application de la réglementation OGM européenne aux produits issus de mutagenèse induite *in vivo* qui sont aussi exclus de l'application du Protocole de Carthagène, de même que les produits issus de fusion cellulaire d'espèces sexuellement compatibles.

Mais il n'en va pas de même pour les organismes vivants comme les semences, les plantes, les animaux et le matériel biologique destiné à leur reproduction issus de mutagenèse induite *in vitro* : une interprétation sommaire de la réglementation européenne pourrait les exclure de son champ d'application alors qu'ils ne sont pas exclus du champ d'application de la réglementation internationale. Comme vu précédemment (section III - 2, page 10), les « *barrières naturelles de la physiologie de la reproduction ou de la recombinaison* » propres aux espèces végétales veulent en

32 Art 3 du Protocole de Carthagène : (g) « *Organisme vivant modifié* » s'entend de tout organisme vivant possédant une combinaison de matériel génétique inédite obtenue par recours à la biotechnologie moderne; (...) (i) « *Biotechnologie moderne* » s'entend: a) de l'application de techniques *in vitro* aux acides nucléiques, y compris la recombinaison de l'acide désoxyribonucléique (ADN) et l'introduction directe d'acides nucléiques dans des cellules ou organismes, b) de la fusion cellulaire d'organismes n'appartenant pas à une même famille taxonomique, qui surmontent les barrières naturelles de la physiologie de la reproduction ou de la recombinaison et qui ne sont pas des techniques utilisées pour la reproduction et la sélection de type classique; »

33 Les textes du *Codex* relatifs à la sécurité sanitaire des aliments servent de référence quand un différend commercial est porté devant l'OMC

effet qu'une cellule ou un tissu foliaire isolés de la plante à laquelle ils appartiennent, ou de ses organes reproducteurs s'il s'agit d'une cellule embryonnaire, ne se multiplient pas. Sans intervention – non naturelle – de l'homme, ces cellules et ces tissus meurent sans laisser de descendance.

**La multiplication *in vitro* de ces cellules ou tissus nécessite par définition de surmonter les barrières naturelles de la physiologie de la reproduction ou de la recombinaison. La mutagenèse *in vitro* produit donc des OVM au sens de la réglementation internationale.**

Certes, le Protocole de Carthagène n'est pas contraignant pour la dissémination d'OVM à l'intérieur des frontières des parties signataires et son application ne s'impose donc pas aux échanges entre pays membres du marché unique européen. Mais, tout comme le *Codex Alimentarius*, il s'impose aux échanges internationaux extra-européens (entre les pays de l'Union européenne et les pays tiers parties au Protocole et/ou signataires de l'OMC ou d'autres Accords de Libre Échange (ALE) se référant au *Codex*) et aux flux de gènes transfrontaliers (par le vent, les insectes, les transports de marchandises...).

- Comment l'UE pourra-t-elle respecter ses obligations d'information préalable des pays tiers en cas d'exportation de semences issues de mutagenèse induite *in vitro* si elle ne dispose ni de l'information sur le procédé d'obtention, ni d'outils d'identification et de traçabilité de ces semences et des produits dérivés multipliables ?
- Comment prévenir les flux de gènes transfrontaliers en cas d'absence d'information du public sur l'identification des OVM issus de mutagenèse induite *in vitro* ?
- Comment l'UE pourra-t-elle se défendre devant l'OMC ou appliquer des ALE signés avec des pays membres du *Codex Alimentarius* si elle ne respecte pas ses normes ?
- Dès lors que les pays tiers signataires du protocole de Carthagène fourniraient des informations sur le caractère OVM de leurs produits importés dans l'UE, comment l'UE pourrait-elle se permettre d'effacer cette information à leur entrée dans l'UE en application d'une règle interne moins contraignante, au risque de voir ces produits multipliés sur son territoire puis réexportés sans aucune information vers d'autres pays parties au Protocole ?

#### **IV – 2. Interpréter la directive européenne 2001/18 à la lumière du Protocole de Carthagène.**

L'exclusion des produits issus de mutagenèse induite hors du champ d'application de la réglementation européenne date de 1990 et a été confirmé en 2001. Le copier / coller quasi-intégral du texte de l'Annexe 1B des deux directives, qui exclut la mutagenèse et la fusion cellulaire de leur champ d'application, révèle l'embarras du législateur vis à vis de termes techniques jamais précisément définis et de procédés en pleine évolution alors que n'existait pas d'acceptation consensuelle. Entre 1990 et 2001, la seule évolution de cette rédaction, concerne la suppression de cette exclusion en cas d'utilisation conjointe de molécule d'acide nucléique recombinant. Or jusqu'en 2001, la seule utilisation de molécules d'acide nucléique recombinant développée ne concernait que la transgenèse. Les techniques dites de « mutagenèse dirigée » utilisant *in vitro* de telles molécules sans y associer de la transgenèse n'ont été développées que dans la première décennie du 21<sup>me</sup> siècle et n'ont donc pas pu être alors prises en compte par le législateur en 1990 ni en 2001 comme des techniques « *traditionnellement utilisées pour diverses applications* ».

On peut en déduire que le législateur européen souhaitait établir les années 1990 comme « état zéro » des « *techniques de modification génétique qui ont été traditionnellement utilisées pour diverses applications et dont la sécurité est avérée depuis longtemps* », comme il l'a fait dans d'autres textes (par exemple le règlement 258/97 sur les nouveaux aliments / nouveaux ingrédients).

Comme vu précédemment (section III - 3, page 11), les variétés développées et cultivées issues de mutagenèse étaient en 1990 et en 2001 issues de mutagenèse induite *in vivo*. Il est impossible de savoir avec certitude si quelques variétés issues de mutagenèse *in vitro* ont ou n'ont pas été développées et disséminées dans l'environnement avant cette date. Si tel était le cas, elles ont été obtenues à l'aide de techniques dont la mise au point n'étaient pas achevée et cultivées dans l'ignorance totale du public et du législateur. Elles n'ont donc pu faire l'objet d'aucune évaluation transparente. Les procédés de mutagenèse induite *in vitro* n'étaient donc pas alors « *traditionnellement utilisés pour diverses applications* » et leur sécurité n'était en aucun cas « *avérée depuis longtemps* ».

On peut légitimement en conclure que l'intention du législateur ne visait à exclure du champ d'application de la réglementation OGM que la mutagenèse induite *in vivo* et non la mutagenèse induite *in vitro*.

Le Protocole de Carthagène a été signé par l'Union Européenne le 24 mai 2000, soit avant l'adoption de la directive 2001/18 le 12 mars 2001. Il est entré en vigueur le 11 septembre 2003.

L'application des obligations découlant du Protocole s'impose donc depuis cette date à l'Union Européenne, ainsi que les normes du *Codex Alimentarius*. Cette mise en application par une interprétation de la définition européenne des OGM réglementés conforme à la définition internationale devient urgente car les mises en marché de nouvelles variétés issues de techniques de mutagenèse induite *in vitro* se multiplient depuis quelques années en Europe, tandis que divers pays tiers exportant vers l'Union européenne produisent sans les identifier des variétés issues de nouvelles techniques appliquées *in vitro* aux acides nucléiques.

La plupart des récentes VrTH sont obtenues par des techniques de mutagenèse induite *in vitro* et une observation (non exhaustive<sup>34</sup>) des brevets délivrés par l'Office Européen des Brevets (OEB) démontre qu'il en est de même pour de nombreux autres nouveaux traits génétiques et épigénétiques. S'il est aujourd'hui encore possible d'identifier la plupart de ces variétés, l'absence d'obligation d'information sur le procédé d'obtention et d'outils permettant une stricte traçabilité rendra d'ici quelques années cette identification *a posteriori* extrêmement difficile et coûteuse.

L'ignorance du Protocole de Carthagène pour l'interprétation de la réglementation européenne est aussi fortement préjudiciable pour l'Agriculture Biologique. Les standards de l'Agriculture Biologique sont en effet définis au niveau international par IFOAM<sup>35</sup> et sont agréés par le *Codex Alimentarius* qui se réfère à la définition des OVM du Protocole. Comment dès lors garantir aux consommateurs européens et aux pays tiers vers lesquels sont exportés des produits bio européens que ceux-ci ont été produits sans utilisation d'OVM si des OVM sont librement mis sur le marché européen sans information, étiquetage ni traçabilité et de ce fait susceptibles d'être utilisés par les producteurs biologiques ?

#### **IV – 3. Réinventer la nature *in vitro* pour la breveter ?**

Selon la directive 98/44, la protection d'un brevet peut porter sur un procédé technique (parmi lesquels les procédés « *microbiologiques* ») ou sur une « *matière microbiologique* » et non sur un procédé « *essentiellement biologique* ». Selon un avis récent de la Commission européenne<sup>36</sup>, les

---

34 Une veille exhaustive des brevets n'est pas à la portée des organisations paysannes et de la société civile signataires de ce texte. De plus, un grand nombre de brevets décrivent plusieurs procédés d'obtention possibles sans indiquer lequel a été utilisé pour l'invention brevetée.

35 International Federation of Organic Agriculture Movements

matières biologiques exclusivement obtenues par des procédés « *essentiellement biologiques* » ne seraient pas non plus brevetables.

Une cellule isolée de son environnement naturel (la plante) pour être multipliée *in vitro* est, au sens du droit des brevets, une matière « *microbiologique* »<sup>37</sup>. Elle peut donc être l'objet d'une invention brevetable, même lorsqu'elle préexiste à l'état naturel sous une forme non isolée<sup>38</sup>. Les procédés de mutagenèse induite *in vitro* qui comportent une intervention sur cette « *matière microbiologique* » sont des procédés fondamentalement « *microbiologiques* »<sup>39</sup> et non des procédés « *essentiellement biologiques* » non brevetables<sup>40</sup>. Leur utilisation ne s'oppose donc pas à la délivrance d'un brevet sur les produits qui en sont issus, contrairement aux produits exclusivement issus de procédés « *essentiellement biologiques* ».

Cela ne suffit pas pour autant à faire de la mutagenèse induite *in vitro* un procédé brevetable puisqu'elle reste une technique tout aussi aléatoire que la mutagenèse induite *in vivo*. Par contre, dès lors qu'elle est précédée d'un criblage par marqueurs des matières biologiques susceptibles de muter pour exprimer le trait recherché, le procédé qui permet d'obtenir le nouveau produit peut être décrit d'une manière qui permet à l'homme du métier de le reproduire avec un taux de réussite suffisant pour que l'Office Européen des brevets ne s'oppose pas à sa brevetabilité<sup>41</sup>. Ce produit devient alors brevetable au sens du droit européen actuel<sup>42</sup>. Selon une jurisprudence constante de l'Office Européen des Brevets, un produit est en effet brevetable, même si son procédé d'obtention ne l'est pas, dès lors qu'il est nouveau, fait preuve d'inventivité et est susceptible d'une exploitation industrielle reproductible par un homme du métier. Seuls les produits issus de procédés « *essentiellement biologiques* » échapperaient à cette règle sur le territoire de l'Union européenne, selon l'avis de la Commission européenne<sup>43</sup>.

Certains industriels continuent cependant de qualifier cet ensemble de techniques d'aléatoire dans l'espoir de continuer à lui voir conférer ainsi un caractère « naturel » lui permettant d'échapper à l'application de la réglementation OGM.

La mutagenèse induite *in vitro* assistée d'un criblage moléculaire préalable serait donc, selon ces auteurs, la reproduction d'un phénomène naturel aléatoire lorsqu'il s'agit de l'exclure des biotechnologies modernes réglementées, qui deviendrait une invention biotechnologique reproductible lorsqu'il s'agit d'obtenir un brevet. On retrouve là tous les ingrédients de la rhétorique procédurière ambivalente sur les nouvelles techniques de modification des génomes et épi-génomes résultant de l'emploi des « *NBT*<sup>44</sup> » (abordés dans la section V de ce document).

---

36 Avis de la Commission concernant certains articles de la directive 98/44/CE du Parlement européen et du Conseil relative à la protection juridique des inventions biotechnologiques (8/11/2016, C 411/03)

37 Décision T356/93 de l'Office Européen des Brevets : 3. *Les cellules de plante en tant que telles ne sauraient être définies comme une plante ou une variété végétale. Elles sont plutôt considérées comme des « produits microbiologiques » au sens large*

38 Art 3.2 de la directive 98/44 : *Une matière biologique isolée de son environnement naturel ou produite à l'aide d'un procédé technique peut être l'objet d'une invention, même lorsqu'elle préexistait à l'état naturel.*

39 Art 2.1.b) de la directive 98/44 : « *procédé microbiologique* »: *tout procédé utilisant une matière microbiologique, comportant une intervention sur une matière microbiologique ou produisant une matière microbiologique* ».

40 Art 2.2. de la directive 98/44 : « *Un procédé d'obtention de végétaux ou d'animaux est essentiellement biologique s'il consiste intégralement en des phénomènes naturels tels que le croisement ou la sélection.* »

41 Une demande de brevet n'est pas recevable si elle contient pas un exposé suffisamment clair et complet de l'invention pour que l'homme du métier puisse l'exécuter

42 A noter que la notion de « reproductibilité » utilisé par l'OEB n'a rien à voir avec les définitions des normes européennes CEN et internationales ISO qui s'imposent pour la mise en marché des mêmes produits.

43 Ce qui ne rend pas pour autant le procédé lui aussi brevetable car il est constitué de deux étapes toutes deux non brevetables : une étape de sélection non brevetable car « *essentiellement biologique* » associée à une étape de mutagenèse elle aussi non brevetable car aléatoire à elle seule.

44 New Breeding Techniques

Par ailleurs, la plupart de ces brevets décrivent le nouveau trait obtenu par mutagenèse induite *in vitro* d'une manière imprécise visant à ne pas pouvoir le distinguer d'un trait semblable obtenu par des procédés consistant « *intégralement en des phénomènes naturels tels que le croisement et la sélection* ». Cette confusion délibérée des produits résultant de procédés techniques ou de phénomènes naturels fondamentalement différents vise à étendre la protection de ces brevets à des plantes portant des traits natifs semblables. Cette forme de « biopiraterie »<sup>45</sup> serait rendue impossible par l'obligation d'étiquetage et de traçabilité résultant d'une stricte application de la réglementation OGM à l'ensemble des organismes vivant « *obtenus par recours à la biotechnologie moderne* ».

## V – Les nouvelles techniques OGM

**Les nouvelles techniques OGM dites NBT (New Breeding Techniques) produisent toutes des OVM au sens du Protocole de Carthagène.** Ces nouvelles techniques de modifications des génomes et épi-génome passent en effet toutes par une étape « *de recombinaison de l'acide désoxyribonucléique in vitro* » et/ou « *d'introduction directe d'acides nucléiques dans des cellules ou organites* » et plus généralement par des phases d'« *application de techniques in vitro aux acides nucléiques* » qui « *surmontent les barrières naturelles de la physiologie de la reproduction ou de la recombinaison* » et qui comprennent, entre autres, les techniques connexes communes aux techniques de transgénèse à l'origine de la majorité des OGM actuellement commercialisés (cf *supra*).

Le législateur a pris soin en 2001, comme en 1990, de définir :

- dans la première partie de l'Annexe I A de la directive, une liste ouverte (« *entre autres* ») de techniques de modification génétique, à laquelle il est possible d'adjoindre des techniques nouvelles qui n'étaient alors pas connues
- dans la deuxième partie de la même annexe, une liste fermée de techniques qui ne sont pas considérées comme entraînant une modification génétique. Il n'est donc plus possible d'en rajouter de nouvelles.

Il est donc possible de considérer que de nouvelles techniques, auxquelles s'applique la définition des OGM de l'article 2, 2) de la directive, produisent des OGM et il n'est pas possible de considérer qu'elles n'en produisent pas. Le Protocole de Carthagène interdit quand à lui d'exclure les produits issus de ces nouvelles techniques *in vitro* du champ d'application des obligations de transparence et de consentement préalable qu'il définit.

L'industrie semencière a cependant entamé une intense campagne internationale de lobbying en vue d'exclure la plupart d'entre elles du champ d'application des réglementations concernant les OGM. En ce qui concerne l'Union européenne et au-delà du fait que cela rendrait impossible le respect de ses obligations découlant du Protocole de Carthagène et du *Codex Alimentarius*, cette revendication est contraire à la fois à la lettre de la directive 2001/18 et à l'intention du législateur.

### V – 1. Des techniques « naturelles » ?

---

<sup>45</sup> Définie par les pays qui s'y opposent et par de nombreuses ONG internationales comme une « appropriation illégitime des ressources de la [biodiversité](#) et des connaissances traditionnelles [autochtones](#) qui peuvent y être associées »

L'industrie prétend aussi que la majorité des nouvelles techniques de modification génétique font « la même chose » que les mutations « naturelles » spontanées. C'est oublier que ces techniques induisent toutes des épimutations dont certaines non intentionnelles (« off-targets »), et que les techniques utilisées pour l'obtention de ségrégants négatifs à partir d'OGM<sup>46</sup> nécessitent la pénétration, voire l'insertion stable, de diverses séquences nucléiques recombinantes.

Il est par exemple incontestable que la **cisgenèse et l'intragenèse** relèvent des techniques de transgenèse. Les exclure du champ d'application de la directive 2001/18 comme le demande l'industrie exigerait de la réécrire.

L'industrie prétend que les **greffes** entre parties OGM et non OGM pourraient produire des plants non OGM. Cette affirmation relève d'abord d'une étonnante ignorance de la réglementation OGM qui s'applique aussi aux produits issus d'OGM. Il est incontestable d'une part que le plant contenant par exemple un porte greffe OGM et un greffon non OGM contient un OGM et est donc un plant OGM, d'autre part que le fruit de ce plant est issu d'OGM. Il est tout aussi incontestable que le plant dont on a retiré un transgène utilisé pour raccourcir les délais de sélection est lui aussi issu d'OGM. D'un point de vue juridique, ce sont donc des OGM. Il est aussi biologiquement démontré que les ADN et ARN circulant, par exemple, entre les différents tissus d'un plant greffé, dont l'un des composants est OGM, induisent dans les parties initialement non OGM des synthèses de protéines et divers changements dus à la partie OGM. Ce sont donc des OGM aussi d'un point de vue scientifique.

Les techniques mettant en œuvre des **nucléases** (SDN<sup>47</sup>, méganucléases, ZFN, TALEN et techniques de type Crispr-Cas) consistent à introduire, temporairement ou de manière stable, dans la cellule du matériel génétique, codant ou non codant<sup>48</sup>, qui va y provoquer une recombinaison génétique mais qui ne constitue pas toujours lui-même le résultat escompté de cette pénétration dans la cellule de matériel exogène. La dernière technique mentionnée, à base de séquences Crispr et de nucléases (Cas9, Cpf1, C2C1, C2C2...), modifiées ou non et s'arrimant à des séquences génétiques appelées PAM<sup>49</sup> qui limitent leur champ d'action, est particulièrement en vogue car peu chère et relativement facile à utiliser. En relativement peu de temps un expérimentateur peut tester de nombreuses variantes jusqu'à trouver la combinaison d'ARN guide donnant la modification visée au site ciblé, ceci sans préjuger des effets à d'autres endroits des génomes et épi-génomes.

Selon la façon d'utiliser ces nucléases (en particulier en fonction de l'utilisation ou non dans les réactifs apportés d'ADN matrice et de l'action préférentielle d'un des systèmes de réparation cellulaires des coupures double brin de l'ADN : NHEJ<sup>50</sup> ou HDR<sup>51</sup>), il a été pris l'habitude de classer les résultats selon l'action recherchée en :

---

46 Procédé qui consiste à utiliser un OGM pour obtenir une autre modifications génétique ou épi-génétique, puis à le supprimer des plantes ainsi modifiées qui seront multipliées

47 Site Directed Nuclease. En fait il serait préférable de traduire SDN par « Sequence Directed Nuclease », en ne se focalisant donc pas sur l'aspect pratique : le site (ADN codant ou non) visé, mais sur les séquences plus ou moins homologues présentes de nombreuses fois dans le génome cible, ce qui permettrait de mieux faire comprendre pourquoi de nombreux effets hors-cibles (off-targets) sont observés

48 Oligonucléotides, doigt de zinc, Talen, Crispr-Cas9...

49 Protospacer adjacent motif, séquence d'accrochage des nucléases de type Cas à proximité desquelles la coupure d'ADN peut être guidée par deux ARN, réunis en un seul dans la variante technologique de 2012

50 NHEJ : Non Homologous End Joining, systèmes de réparation de coupures d'ADN double brin très complexes canoniques ou alternatifs (intervenant à haute fréquence et source de nombreuses erreurs) de ligature d'extrémités non homologues, de réparation de coupures d'ADN double brin par aboutage

51 HDR : Homology Dependent Repair, système de réparation de coupures d'ADN double brin avec recombinaison homologue (intervenant à très basse fréquence comparativement aux NHEJ, plus « fiable » moins sujet à erreurs que les NHEJ), c'est à dire de réparation de coupures d'ADN double brin en utilisant une matrice d'ADN partiellement homologue aux extrémités coupées, matrice qui est recopiée (pour introduire une plus ou moins longue séquence, modifiée ou non, d'origine variable) lors de la réparation.

- SDN1 : mutations dirigées vers des séquences du génome mais au résultat aléatoire – insertion / délétion / translocation... - par absence d'ADN matrice de réparation, faisant appel aux systèmes très complexes de réparation NHEJ, le plus efficace mais sujet à de nombreuses erreurs
- SDN2 : essais de conversion de séquences consistant à fournir un ADN matrice court pour le remplacement de quelques nucléotides en essayant de favoriser le système de réparation HDR
- SDN3 : insertion de fragments longs d'ADN en utilisant un ADN matrice long et en essayant de favoriser le système de réparation HDR, selon l'origine et la modification éventuelle de l'ADN matrice, on parlera selon les cas de cisgenèse, intragenèse ou transgenèse.

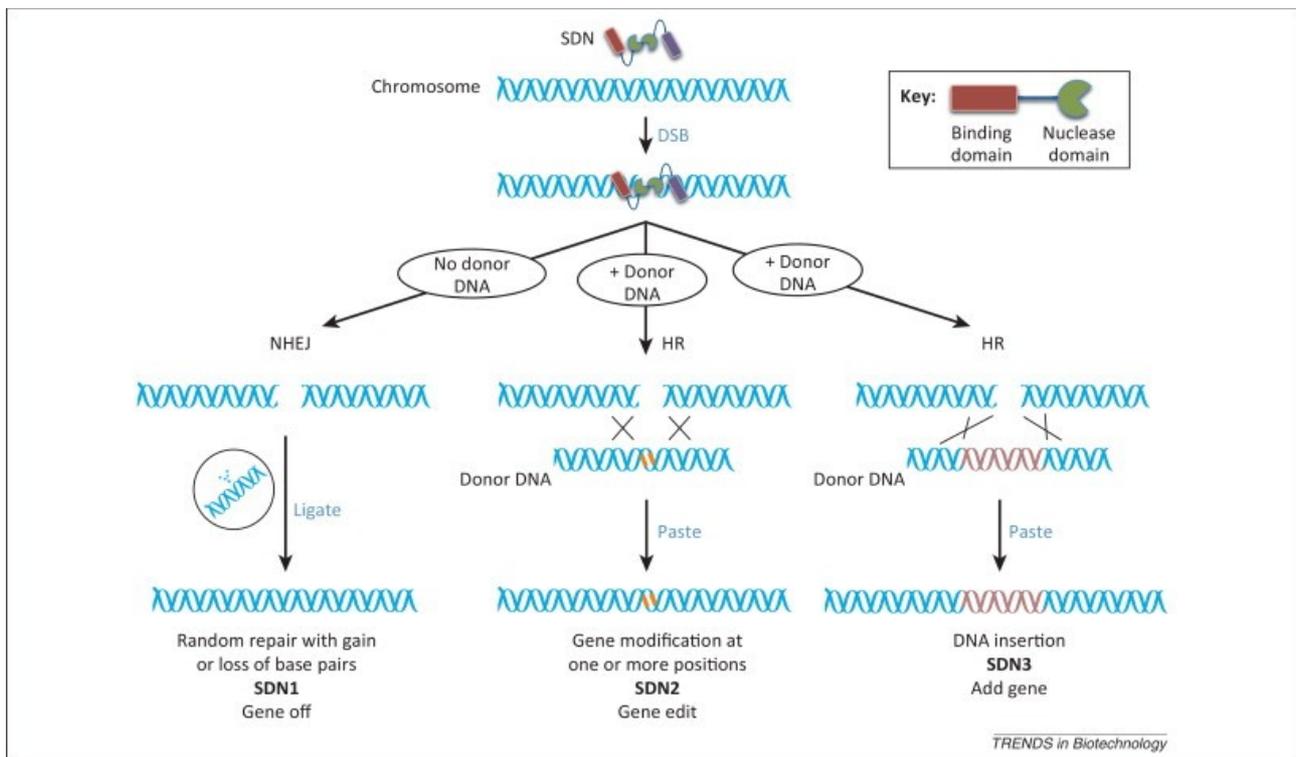


Illustration n° 2 : représentation des classifications SDN1-3 des modifications d'ADN obtenues selon les modalités de réparation de coupures d'ADN double brin mises en jeu au travers des réactifs apportés au niveau des génomes et des systèmes de réparation « favorisés ».

Mais diverses combinaisons sont possibles entre tous ces outils. C'est ainsi qu'on peut utiliser les systèmes Crispr-Cas pour induire des épi-mutations, alors que des variantes comme les systèmes Crispr-C2C2 ou Crispr-Cas9 peuvent servir à modifier l'ARN.

Toutes ces techniques nécessitent, comme pour toute modification *in vitro* des génomes, l'utilisation de techniques connexes comme la protoplastisation, la culture de cellules et la sélection de celles transformées, la vectorisation des réactifs (souvent à l'aide d'*Agrobacterium* - système le plus efficace - qui peut laisser des fragments de ses plasmides ou de son génome dans celui des plantes modifiées) avec rupture des membranes et enfin la régénération des plantes<sup>52</sup>.

52 <http://www.infogm.org/5975-ogm-modifier-plante-pas-anodin> et <http://www.infogm.org/5982-ogm-modifier-plante-pas-anodin-suite> ou <http://www.infogm.org/genetically-modifying-a-plant-is-far-from-harmless> et <http://www.infogm.org/genetically-modifying-a-plant-is-far-from-being-harmless-follow-up>

## V – 2. Tordre le sens des mots pour échapper à la réglementation et tromper les consommateurs

Un important volet de communication accompagne ces techniques, avec des détournements sémantiques, des métaphores, et une rhétorique qui fait la part belle à de nombreuses omissions quant aux problèmes moléculaires qu'elles induisent. Hormis le cas de SDN3 avec séquences de transgénèse, l'industrie prétend :

- que ce matériel génétique introduit dans la cellule ne serait pas recombinant au prétexte qu'il ne fait que provoquer la recombinaison de l'ADN ou de l'ARN et n'est – dans certaines variantes de ces techniques – lui-même plus présent dans le produit qui en résulte. Il échapperait ainsi à l'application de la réglementation OGM européenne qui ne concerne les produits issus de mutagenèse ou de fusion cellulaire que lorsque ces techniques impliquent « *l'utilisation de molécules d'acide nucléique recombinant* » ;

- que ces techniques, souvent qualifiées de « mutagenèse dirigée », ne seraient qu'un perfectionnement particulier de la mutagenèse aléatoire et doivent donc être comme elle exclues du champ d'application de la réglementation européenne ;

- que ces techniques provoqueraient beaucoup moins d'effets hors cibles et seraient plus sûres que la mutagenèse aléatoire qui n'est pas réglementée et qu'elles doivent donc être elles aussi déréglementées. Assertions que ne confirment guère l'attitude des entreprises qui s'attachent à promouvoir les brevets sur leurs propres techniques, comme par exemple les TALEN, en certifiant qu'elles produisent moins d'effets hors-cibles que d'autres, comme par exemple les techniques de type Crispr-Cas. On assiste donc à un foisonnement d'articles annonçant des « off-targets » non détectables, dont l'analyse approfondie amène à conclure que ces « revendications » de non détectabilité paraissent résulter des insuffisances des techniques de détection plutôt que d'une réelle absence de détectabilité, d'ailleurs jamais proclamée. Il est vrai que les logiciels de prédiction et de détections des « off-targets » ainsi que les techniques de séquençage et d'assemblage, sans oublier ceux d'analyses des séquences, souffrent de multiples carences obérant la fiabilité de nombreuses bases de séquences et des publications qui en rendent compte (cf supra).

Aucun des arguments avancés par les industriels ne permet à ces techniques d'échapper aux exigences du Protocole de Carthagène et du *Codex Alimentarius*. Concernant l'application de la réglementation européenne et au-delà du fait qu'elle doit être interprétée de manière à pouvoir appliquer les exigences du Protocole et du Codex :

- Sur le premier point :
  - Dans le mode SDN1 d'utilisation de ces techniques de modification des génomes et épigénomes, les mutations induites sont dues à des coupures ciblant une ou des séquences particulières, mais aussi des séquences présentant une certaine similarité. La réparation de l'ADN à haute fréquence par les systèmes NHEJ est une source importante et bien connue d'erreurs de réparation. Il s'agit donc d'une modification génétique induite *in vitro*, simplement plus précise en un point du génome que les techniques précédemment mises en œuvre tout en restant aussi aléatoire pour les autres mutations et épi-mutations (« off-targets »).
  - Dans les modes d'utilisation SDN2 et SDN3 qui tentent de favoriser le système de réparation HDR de l'ADN – au détriment des systèmes de réparation NHEJ – le risque d'effets « off targets » modifiant les séquences présentant une certaine similarité avec la séquence ciblée est le même. Mais de plus, ces techniques font pénétrer dans la cellule - en sus du matériel réactif - des séquences génétiques devant servir de « modèles » (matrice) à la réparation. Ce

n'est certes pas obligatoirement de la transgénèse puisque ces séquences ne sont pas forcément issues d'autres espèces, mais ça y ressemble - qu'il s'agisse de cis-, intra- ou transgénèse, selon l'origine et la modification ou non des séquences originales introduites - .

- Dans tous les cas, c'est bien parce que le matériel génétique et les réactifs introduits dans la cellule exercent une action recombinante avec son ADN, qu'il le modifie, qu'il y ait ou non insertion, stable ou temporaire, dans l'ADN lui-même du matériel génétique introduit dans la cellule -. La réglementation européenne ne définit pas le matériel génétique recombinant utilisé comme devant constituer lui-même, *per se*, le résultat de la recombinaison obtenue, ni comme devant s'insérer de manière stable et définitive. Elle s'applique dès lors qu'il est utilisé. En clair, le message peut avoir disparu, mais avoir laissé un message de recombinaison.
- Sur le deuxième point :
  - Dès lors qu'il y a changement profond de techniques et de paradigme scientifique, comme se plaisent si bien à le souligner les utilisateurs et promoteurs des techniques brevetées, on ne peut prétendre en simple logique qu'il s'agit à la fois d'une « révolution » et que celle-ci s'inscrit en droite ligne de techniques plus anciennes.
  - Toutes les techniques dites « NBT » sont en effet brevetées, contrairement à la mutagenèse aléatoire induite *in vivo*, retenue par les directives 90/220 et 2001/18 comme établissant un état zéro des techniques admissibles à l'exclusion de l'application de la réglementation OGM. Une révolution, comme clamé par les utilisateurs des NBT, est un changement disruptif surtout eu égard aux dernières avancées sur la connaissance des génomes et épigénome. Se référer à la « mutagenèse » en général et à la mutagenèse aléatoire induite *in vivo* pour qualifier ces « NBT » de techniques traditionnelles et en même temps revendiquer des brevets qui ne peuvent couvrir que des innovations est un abus de langage d'une rhétorique sophistiquée.
  - À partir du moment où le procédé implique l'insertion dans une cellule de matériel génétique préparé à l'extérieur de cette cellule (qu'il y demeure ou non de manière stable et quelle que soient sa taille et son origine), il est plus proche de la transgénèse que de la mutagenèse, notamment du fait de l'utilisation des mêmes techniques connexes et des effets non intentionnels modificateurs des génomes et épigénome résultant de cette insertion. Le qualifier de mutagenèse est un abus de langage.
- Sur le troisième point,
  - pour qu'il y ait effet hors cible, encore faut-il qu'il y ait une cible. Or il n'y a des cibles, et donc des hors cibles, qu'avec les techniques ciblées dites de « mutagenèse dirigée », mais pas avec les techniques comme la mutagenèse aléatoire qui ne peut rien cibler puisqu'elle est aléatoire par nature.
  - Par contre, dès lors que ces techniques sont appliquées *in vitro*, il y a dans tous les cas autant de mutations et épi-mutations non souhaitées résultant des techniques connexes<sup>53</sup>, auxquels s'ajoutent pour les techniques dites de « mutagenèse dirigée » les effets hors cibles résultant de la pénétration, voire de l'insertion (temporaire ou stable) dans la cellule de matériel génétique préparé à l'extérieur de cette cellule.
  - Sous les conditions généralement utilisées de culture et de criblage, la plupart de ces mutations et épi-mutations non souhaitées et hors cible passent inaperçues. Leurs effets en sont d'autant plus imprévisibles.
  - Le séquençage, haut débit en particulier, des génomes est en effet une technique encore très imparfaite avec de nombreuses erreurs, variables selon les plateformes de séquençages. Les logiciels d'assemblage et de comparaison sont en outre encore peu fiables et, dans la majorité des cas, on ne possède pas de génome de référence fiable pour les comparaisons. Cela

---

53 Voir supra articles Inf'OGM.

explique les découvertes toujours d'actualité même dans les génomes les mieux connus (bactéries, homme<sup>54</sup>), alors que se répand la notion de pan-génome pour signifier sa complexité et les importantes variations au sein d'une même espèce<sup>55</sup>.

- De plus, le séquençage ne rend pas ou peu compte des épi-mutations en raison de difficultés techniques inhérentes. Enfin, comme vu précédemment, les rétro-croisements destinés à « éliminer les effets hors cibles » restent incapables de tout éliminer et une seule séquence hors cible non éliminée peut suffire pour générer des effets délétères sur la santé, l'environnement ou les systèmes agraires. Dans le cas du maïs, avec près de 98% d'ADN non codant, 1% de son génome (localisé dans la chromatine ouverte = le génome nucléaire actif) serait responsable de 40% des variations phénotypiques des traits agronomiques<sup>56</sup>.

### V – 3. La traçabilité des produits issus des méthodes NBT.

Il a souvent été dit que les techniques NBT étaient intraçables, hormis SDN3 avec intra- ou trans-génèse, en raison de la similarité des modifications obtenues avec celles pouvant survenir naturellement.

Hormis la confusion savamment entretenue entre

- la traçabilité (documentaire au sens de la norme ISO et applicable dès lors que les entreprises de distribution le souhaitent),
- la détection des modifications (aisément faisable par une technique appropriée telle que la PCR, la LCR, la LAMP... associées ou non en diverses variantes comme la SNPLex - cf annexe -) et
- l'identification de la modification (aisée qu'il s'agisse d'insertion, délétion, translocation...)

avec l'identification de la technique utilisée ou du propriétaire de la variété modifiée, on peut constater que de nombreux auteurs n'ont pas cherché des éléments scientifiques pouvant satisfaire à cette dernière requête.

Le couper-coller a parfaitement fonctionné entre de nombreux auteurs abordant superficiellement ces différents sujets, mais il convient de rappeler que divers éléments devraient permettre de tracer les produits issus des « NBT », et même de quantifier leur teneur, par des techniques quantitatives, ou de déterminer cette teneur par rapport à un seuil préétabli par des techniques qualitatives avec sous-échantillonnages, comme utilisées en certification de semences<sup>57</sup>.

L'annexe jointe à ce document explore rapidement quelques pistes qui paraissent pouvoir fournir dès à présent des réponses clefs à la question de l'identification des produits issus des « NBT ». Une coordination de laboratoires ENGL<sup>58</sup> se met actuellement en place à ce propos.

Comme vu auparavant, les techniques connexes utilisées tant en transgénèse classique, en mutagenèse aléatoire induite *in vitro* que pour la majorité des techniques « NBT » induisent de nombreuses mutations et épi-mutations dont un certain nombre subsistent même après de nombreux

---

54 Hehir-Kwa, et al. 2016. Nature Com. 12989

55 Golicz et al. Nature com. 2016. 13390. Hirsch et al. Plant Cell . 2014 <http://dx.doi.org/10.1105/tpc.113.119982>

56 Rodgers-Melnick et al. 2016. PNAS E3177-E3184

57 Remund 2001, Seed Science Research. 101-119. Kobilinsky et Bertheau 2005. Chemometrics and Intelligent Laboratory Systems 189-200

58 European Network of GMO Laboratories : réseau de laboratoires de recherche et de contrôle des Autorités Compétentes, développant des lignes directrices en détection (ex : OGM inconnus) et validant en interlaboratoires des méthodes de détection et quantification d'OGM en appui au Laboratoire européen de référence : EURL-GMFF sis au CCR d'Ispra.

rétro-croisements avec habituellement une variété Élite. Cet ensemble pourrait constituer une signature, un profil moléculaire, caractéristique des plantes mutées *in vitro*.

Un autre ensemble de marqueurs, dont certains prenant avantage des propriétés propres de l'immunité adaptative que sont les systèmes Crispr, sont également étudiés pour la différenciation des différentes techniques NBT et le suivi des modifications effectuées.

#### **V – 4. Armes de destruction massives ?**

Enfin un autre risque a été identifié avec ces nouvelles techniques dites « NBT », qui a justifié au moins en partie la demande faite aux agences états-uniennes de modifier les réglementations d'évaluation des risques en matière d'OGM : c'est leur relative simplicité et leur faible coût associés à leur puissance de modification du vivant, même de manière « sale ». Leur capacité de provoquer à l'échelle microcosmique de nombreuses modifications ciblant certains endroits d'un même organisme, sans jamais revenir à la sélection naturelle, rend totalement impossible la maîtrise de l'impact de leur dissémination à l'échelle macrocosmique d'écosystèmes dont on ignore quasiment tout.

On ne connaît par exemple que quelques pour cent des microbes ou des insectes existant dans ces écosystèmes dont l'extrême diversité et variabilité n'obéisse pas aux modélisations informatiques tentant en vain de prévoir l'impact des disséminations. La technique de forçage génétique (« gene drive »), qui peut permettre à un étudiant bon bricoleur en biologie de disséminer dans la nature des organismes susceptibles d'éradiquer totalement une espèce, est une illustration particulièrement parlante du type de risque encouru.

On maîtrise encore moins les sociétés humaines, ce qui, aux États-Unis, fait dire aux experts du renseignement national comme à ceux du Conseil présidentiel sur la science et la technologie que ces nouvelles techniques OGM pourraient devenir des « *armes de destruction massives* »<sup>59</sup>. Leur déréglementation aurait des conséquences encore plus néfastes que celle de la seule mutagenèse aléatoire induite *in vitro*. On remarquera que le FBI et le « Homeland Department » états-uniens sont récemment devenus des « sponsors » de manifestations sur les NBT et la biologie synthétique avec un certain nombre d'« observateurs » présents.

## **VI – Quelles propositions réglementaires ?**

### **VI– 1 Les propositions de l'industrie**

*Les assertions et les demandes de l'industrie* (en italique ci-dessous) portées en France par l'Union Française des Semenciers (UFS) et au niveau international par l'International Seed Federation (ISF) sont claires :

- *Les produits issus de nouvelles techniques de modification des génomes et épi-génomes qui seraient assimilables à la mutagenèse devraient être exclus de la réglementation OGM et en conséquence acceptés par l'agriculture biologique.*
- *La décision d'application de la réglementation OGM ne devrait résulter que des caractéristiques du produit sans tenir compte du procédé d'obtention.*

---

59 [www.whitehouse.gov/sites/default/files/microsites/ostp/PCAST/pcast\\_biodefense\\_letter\\_report\\_final.pdf](http://www.whitehouse.gov/sites/default/files/microsites/ostp/PCAST/pcast_biodefense_letter_report_final.pdf) - [www.dni.gov/files/documents/SASC\\_Unclassified\\_2016\\_ATA\\_SFR\\_FINAL.pdf](http://www.dni.gov/files/documents/SASC_Unclassified_2016_ATA_SFR_FINAL.pdf)

Cette demande vise à éluder *à priori* toute évaluation des impact non revendiqués résultant du procédé, comme l'existence de possibles modifications génétiques et épi-génétiques peu visibles qui peuvent générer des risques non intentionnels, comme par exemple dans le cas d'un greffon non OGM greffé sur un porte greffe OGM dont on ne tiendrait pas compte. Cette démarche aurait aussi pour conséquence d'imposer une évaluation renforcée de toute les variétés, non justifiée et discriminante pour les variétés conventionnelles à faible diffusion, locales ou destinées à des modes de production spécifiques, qui ne pourront pas en supporter le coût ).

- *Le procédé d'obtention devrait rester confidentiel afin de ne pas risquer de provoquer le refus des consommateurs*<sup>60</sup>.

- *Cette évaluation devrait se faire exclusivement dans le cadre prévu par les directives catalogue et ne concerner que les nouveaux traits revendiqués, le reste du produit étant à priori considéré comme « équivalent en substance ». Selon l'industrie, une variété produisant en continu un insecticide (comme les OGM Bt) serait ainsi qualifiée de bonne valeur environnementale car elle permettrait une diminution des épandages d'insecticides (ce qui se vérifie parfois au niveau d'une seule parcelle, mais s'est avéré être faux dans les trop rares études de surveillance générale comme en Chine pour le coton Bt !), de même qu'une VrTH permettrait un meilleur stockage du carbone en facilitant la suppression du travail du sol (jusqu'à ce qu'il soit envahi d'adventices devenues tolérantes à l'herbicide<sup>61</sup> et en éludant l'augmentation constante des taux d'herbicides dans les eaux de surface, le retour d'herbicides plus toxiques ou l'eutrophisation de lacs nord-américains par développement du non labour entraînant un lessivage très rapide des apports d'azote !).*

- *L'identification des variétés protégées par un Certificat d'Obtention Végétale (COV) devrait pouvoir reposer, comme dans de nombreux brevets, sur des marqueurs moléculaires identifiables dans les produits issus de la récolte et dans les nouvelles variétés issues d'un croisement avec la variété protégée (SNP<sup>62</sup>, microsatellites<sup>63</sup>...), contrairement aux caractères phénotypiques actuellement utilisés qui limitent de fait la portée du COV à la seule possibilité d'observer la plante en culture.*

- *L'exception du sélectionneur devrait être supprimée au moins les cinq premières années suivant l'octroi d'un COV.*

Ces deux dernières requêtes reviennent *ipso facto* à transformer le COV en un brevet exonéré de l'obligation de description de l'invention et donc de l'information sur le procédé d'obtention, contrepartie à un monopole temporaire qui n'est pourtant accordé qu'à condition de diffusion des connaissances. Les nouveaux OGM pourraient ainsi rester cachés tout en étant « brevetés » par ces nouveaux « Certificats / brevets d'obtention végétale ». L'industrie pense pouvoir alors afficher de manière fallacieuse une image éthique en proposant dans ce cas que la protection des brevets classiques ne puisse plus être accordée aux produits issus de procédés « *essentiellement biologiques* ». Ce qui revient pour les industriels à admettre que des brevets sont effectivement déjà pris par eux sur des procédés « *essentiellement biologiques* ».

## **VI – 2. Les demandes qui sous-tendent la démarche juridique des organisations paysannes et de la société civile française** qui ont engagé le recours au Conseil d'État français qui débouche aujourd'hui auprès de la CJUE :

---

60 l'argument du secret industriel destiné à protéger le monopole d'exploitation de procédés innovants ne tient pas dans la bouche de ceux qui rendent public la description des mêmes procédés afin de pouvoir bénéficier de la protection de brevets

61 49 % des surfaces cultivées en coton en Arkansas, Mississippi et Tennessee sont tellement envahies par des amarantes devenues tolérantes au Roundup qu'ils doivent être désherbés à la main, Weed Technology 2013 27:778–787 Riar *et al.*

62 Marqueurs moléculaires les plus utilisés

63 Petites séquences

- 1) Appliquer la réglementation européenne OGM à tous les organismes génétiquement modifiés répondant à la définition du protocole de Carthagène, y compris ceux issus de mutagenèse *in vitro*. Pour ceux qui sont déjà sur le marché, obligation immédiate de déclaration, d'étiquetage et de traçabilité de leur caractère OGM à la charge de l'obteneur, obligation de suivi à la charge des filières OGM ; maintien provisoire de l'autorisation de mise sur le marché jusqu'à évaluation au fur et à mesure des possibilités techniques (comme pour le règlement européen « Reach »).
- 2) Appliquer strictement la réglementation catalogue qui exige une évaluation des incidences sur l'environnement équivalente à celle prévue par la réglementation OGM à toutes les variétés génétiquement modifiées, y compris celles résultant de techniques qui sont exclues du champ d'application de la directive OGM.
- 3) Pour les variétés non GM revendiquant un trait susceptible d'avoir un impact négatif environnemental ou sanitaire (par exemple tolérance à un herbicide), évaluation obligatoire, avant toute autorisation de commercialisation, des impacts à long terme sur la santé, l'environnement et les systèmes agraires existants. Avec obligation, en cas de commercialisation de surveillance générale de façon à prendre en compte des effets non prévus, comme en phyto- ou pharmacovigilance.
- 4) Pas de généralisation de ces évaluations supplémentaires aux variétés paysannes ou artisanales à faible diffusion pour lesquelles elles ne sont pas justifiées.
- 5) Moratoire sur toutes les VrTH (quel que soit leur mode d'obtention) jusqu'à évaluation de leurs impacts à long terme sur la santé, l'environnement, la culture des autres variétés et les systèmes agraires existants.
- 6) Obligation d'information sur l'origine des ressources génétiques utilisées et sur les procédés d'obtention et de multiplication de toute nouvelle variété mise en marché.
- 7) Interdiction dans les standards d'obtention et de sélection biologique de tout procédé d'obtention d'OVM, produit chimique de synthèse et rayonnements non naturels.
- 8) Interdiction d'utilisation en production biologique de tout OGM au sens de la définition du Protocole de Carthagène, dès lors que l'information est disponible.
- 9) Interdiction de tout brevet sur une plante ou un animal, ainsi que sur les éléments qui les constituent et les informations génétiques qu'ils contiennent, obtenus ou pouvant être obtenus par un procédé « *essentiellement biologique* ».
- 10) La seule protection industrielle acceptable pour les agriculteurs est alors un retour à la convention UPOV de 1978 sans aucune limitation de l'utilisation des semences de ferme par d'autres réglementations.

La CJUE n'est pas interrogée sur toutes ces questions. Ses décisions ne pourront répondre qu'à celles sur lesquelles elle est interpellée. Mais ses réponses nécessitent de prendre en compte l'ensemble du cadre juridique dans lequel elles s'insèrent, notamment le cadre international avec l'ensemble des obligations qui en découlent.

## ANNEXE

### Détection, identification, traçabilité... c'est possible

L'obligation juridique d'étiquetage et donc de détection et de traçabilité des OGM tout le long des filières fut adoptée par l'Union européenne à la fin des années 90. Pour permettre les contrôles inhérents à cette obligation, des programmes de recherche et un réseau de laboratoires (ENGL) en appui au laboratoire de référence européen EURL-GMFF furent mis en place par la Commission européenne pour définir les techniques, stratégies et procédures propres à remplir en routine les obligations de contrôle, et auto-contrôles.

Le questionnement autour du statut réglementaire à appliquer aux produits issus des nouvelles techniques de modification génétique amène aujourd'hui certains acteurs du dossier à affirmer l'impossibilité d'identifier et tracer ces produits en tant que tel. Et donc l'impossibilité de les soumettre aux requis de la législation européenne sur les OGM.

Pourtant, sur le seul plan scientifique et comme cela a été amplement développé dans ce document, la mise en œuvre d'une technique de modification génétique induit des effets génétiques et épigénétiques hors cible et, les étapes amont et aval d'une telle mise en œuvre *in vitro* induisent des effets génétiques et épigénétiques non intentionnels. Dans le domaine végétal, les promoteurs de ces nouvelles techniques expliquent que de tels effets disparaissent lors des étapes de rétrocroisements qui visent à introduire dans une variété élite la ou les modifications obtenues *in vitro* dans une variété « cobaye ». Mais, le nombre de rétrocroisements effectivement réalisés avec les variétés Elite pour les produits modifiés commercialisés (six) est inférieur au nombre minimum de quatorze rétrocroisements nécessaires pour obtenir une « pureté » d'environ 95%. Ce qui peut, selon la taille des génomes en jeu, laisser des millions de paires de bases non « apurées », sans parler des phénomènes de ségrégation génétique qui peuvent augmenter le nombre d'effets non intentionnels ou hors-cible toujours présents (Hollick, 2017). Et s'ajoute à cela un manque de connaissance sur le génome (Ingvarsson and Street, 2011). Derniers points : n'oublions pas que la circulation d'acides nucléiques (ARN, ADN...) entre les diverses parties d'une plante rend possible de détecter la présence d'une modification génétique dans une autre partie non modifiée initialement, ceci même pour des parties détachées, comme des fruits dans le cas de greffe.

Conclusion ? Une grande partie des modifications non intentionnelles (mutations et épimutations), occasionnées dans une variété modifiée par une technique de modification génétique *in vitro* et/ou une des techniques qui lui sont connexes<sup>64</sup> ont une forte probabilité de se retrouver dans les plantes finalement commercialisées. Et donc, en servant de signature attestant de l'origine non naturelle de la ou des modifications présentes dans une plante, de permettre de détecter, identifier et tracer ces modifications.

Cibles, techniques et stratégies sont déjà disponibles pour détecter et identifier la totalité des produits issus de nouvelles techniques, avec possibilité d'identifier la technique de modification génétique utilisée et surtout, et une très probable différenciation entre mutations issues de mutagenèse *in vivo* et *in vitro*. Il existe ainsi des méthodes de détection comme la PCR multiplex, SNPLex... et d'identification (pattern / profile et outils d'aide à la décision...). Pour peu qu'elles soient validées par le laboratoire européen de référence sur l'alimentation GM (EURL-GMFF) avec le soutien des laboratoires ENGL, ces méthodes pourraient être utilisées dans le cadre d'une approche dite « matricielle » qui viserait à rassembler les faisceaux de preuves ou présomptions comme le font les instances nationales de contrôle. Une approche qui nécessiterait des bases de données et des outils d'aide à la décision permettant un travail en routine comme c'est le cas

---

<sup>64</sup> voir [www.infogm.org/5975-ogm-modifier-plante-pas-anodin](http://www.infogm.org/5975-ogm-modifier-plante-pas-anodin) et [www.infogm.org/5982-ogm-modifier-plante-pas-anodin-suite](http://www.infogm.org/5982-ogm-modifier-plante-pas-anodin-suite)

actuellement pour les OGM transgéniques inconnus<sup>65</sup>. Pour les entreprises, il serait alors obligatoire de fournir méthodes de détection / identification et matériau de référence (comme c'est déjà le cas pour les OGM transgéniques), ce qui accélèreraient la mise en place de méthodes validées.

De son côté, la traçabilité documentaire faciliterait la détection pour des (auto)-contrôles au coup par coup des modifications génétiques, l'identification de la méthode NBT mise en œuvre, tout en en diminuant le coût. Et permettrait également d'assurer le minimum de temps requis pour que les procédures de contrôle techniques aient été finalisées par des programmes de recherche.

Ces procédures et les bases de données les composant seraient possiblement alimentées par une veille des brevets que les entreprises déposent. Des bases de données qui seraient modifiées au long cours pour prendre en compte un plus grand nombre d'éléments agissant comme « signature » directes ou indirectes.

Cela coûterait cher ? Le coût de cette traçabilité ne sera pas prohibitif car il suffirait que la majorité des techniques utilisées visent à s'assurer de la seule présence des modifications présentes, pas nécessairement de l'identification de la technique utilisée ou du propriétaire. Sans parler de la baisse des prix annoncée sur les appareils de séquençage haut débit.

---

65 <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0734975017300058>