



alliance suisse
pour une agriculture
sans génie génétique



LES NOUVELLES TECHNIQUES DE GÉNIE GÉNÉTIQUE.

CE QUI PROCÈDE DE L'INGÉNIERIE GÉNÉTIQUE EST UN OGM!

L'édition génomique permet de modifier génétiquement en laboratoire le matériel génétique des plantes, des animaux et des humains. Néanmoins, les produits qui en résultent pourraient contourner la loi en vigueur sur le génie génétique. L'Alliance suisse pour une agriculture sans génie génétique s'engage en faveur d'une réglementation complète et transparente de tous les procédés de génie génétique. Tout organisme modifié par génie génétique doit être soumis à la Loi sur le génie génétique (LGG) existante, être étiqueté clairement et ne peut être approuvé pour la culture et la consommation qu'après une évaluation approfondie des risques.

Depuis quelques années, de nouvelles techniques de génie génétique (NTGG) sont en cours de développement et peuvent être utilisées pour modifier génétiquement des plantes ainsi que dans la médecine humaine.

Pendant trente ans, les plantes transgéniques étaient produites par bombardement avec un canon à gènes – une méthode imprécise où le site d'insertion d'un seul gène étranger (« transgène ») ne pouvait être contrôlé (insertion aléatoire) et engendrait de nombreuses autres modifications non désirées. Des modifications génétiques plus complexes que l'insertion d'un seul trait (résistance à un herbicide, pathogène) n'ont jamais été achevées. La rhétorique utilisée pour décrire ou discuter ces NTGG devraient nous faire croire qu'il est maintenant possible d'altérer le génome et la régulation des gènes, sans effets secondaires significatifs, de façon ciblée et réfléchie. Des termes tels qu'« édition génomique » ou « augmentation de précision » laissent supposer à une transformation radicale de la maîtrise de la transformation génétique qui impliquerait une maîtrise totale de la technique et une absence de hasard et de modifications non souhaitées dans les modifications génétiques apportés par ces technologies.

Les premières plantes développées à l'aide de ces NTGG sont déjà commercialisées sur le marché américain. Des travaux sont également en cours pour modifier génétiquement les animaux de rente. Des pathogènes et des virus sont aussi modifiés, tout comme des champignons ou des insectes.

En juillet 2018, La Cour de justice européenne a décidé que Les organismes obtenus par mutagenèse constituent des OGM et sont, en principe, soumis aux obligations prévues par la directive sur les OGM. La Suisse doit maintenant emboîter le pas et prendre les décisions qui s'imposent.

Si les nouvelles techniques ne sont pas assujetties à la LGG, ces plantes et ces animaux génétiquement modifiés (GM) arriveront sur les assiettes des consommateurs suisses sans régulation, sans évaluation des risques et sans étiquetage et, finalement, sans transparence ni à la production ni à l'achat.

ADN, GÈNE, GÉNOME

Le génome est l'ensemble de nos gènes. Il y a environ 25000 gènes différents dans notre génome, ce qui permet de synthétiser toutes les protéines nécessaires au fonctionnement des cellules et de l'organisme. Le génome est porté par l'ADN de nos chromosomes, eux-mêmes situés dans le noyau. L'ADN est constitué d'un enchaînement de briques élémentaires ou nucléotides dont il existe 4 sortes, A, T, G et C. C'est l'ordre de cet enchaînement qui détermine l'information génétique.

A la façon d'une fermeture éclair, chaque chaîne de nucléotides fait face à une autre. Les deux chaînes sont complémentaires : un A est toujours en face d'un T, un C en face d'un G. S. Cette structure dite en double hélice est une « assurance qualité » pour la cellule.

Un gène contient deux régions :

- La région « codante » : la séquence des nucléotides, qui détermine l'enchaînement des acides aminés dans la protéine et donc la structure et la fonction de celle-ci ;
- Les régions régulatrices : elles déterminent dans quelle cellule, à quel moment, en réponse à quel stimulus, et en quelle quantité la protéine doit être synthétisée.

Pour synthétiser une protéine, la partie codante de l'ADN du gène est d'abord recopié en ARN messager (ARNm). Celui-ci, qui ne comporte qu'un seul brin, il quitte le noyau de la cellule. Des ribosomes et des ARN de transfert s'assemblent sur l'ARN messager, lisent la séquence de ses nucléotides et utilisent cette information pour assembler dans le bon ordre des acides aminés et fabriquer la protéine correspondante.

LES TECHNIQUES DE GÉNIE GÉNÉTIQUE CLASSIQUE

Transgénèse

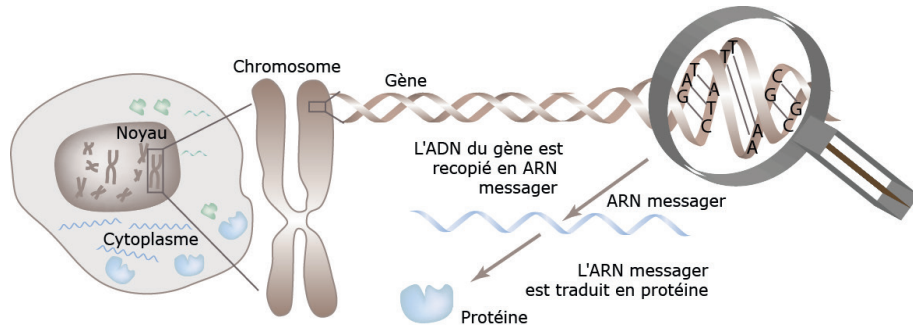
Les premières plantes transgéniques ont été cultivées commercialement aux Etats-Unis il y a 20 ans. Le Canada et plusieurs pays d'Amérique du Sud ont suivi. Les plantes auxquelles sont transférés un ou plusieurs gènes provenant d'un ou plusieurs organismes d'une espèce différente sont décrites comme transgéniques (trans = au-delà).

Aujourd'hui, ces plantes sont cultivées dans 28 pays à travers le monde. Elles possèdent pour la plupart deux propriétés : soit elles sont résistantes à un herbicide, soit elles produisent une toxine qui tue les insectes nuisibles ou les deux à la fois. Le maïs, le colza, le soja et le coton représentent les 99% des cultures commerciales GM.

Cisgenèse

Dans les plantes cisgéniques (cis = du même côté), le gène inséré provient de la même espèce ou du même genre de plante. C'est la seule différence entre la cisgenèse et la transgenèse conventionnelle.

Une plante cisgénique est produite en éprouvette (« in vitro ») avec les mêmes technologies de transformation (vecteurs, canon à gènes) qu'une plante transgénique. Ces techniques sont invasives pour le génome et provoquent des réarrangements génomiques. La construction génétique ajoutée dans la plante est intégrée à un endroit aléatoire dans le génome. Ceci nécessite une évaluation rigoureuse des effets secondaires.



ADN, gènes et génome.

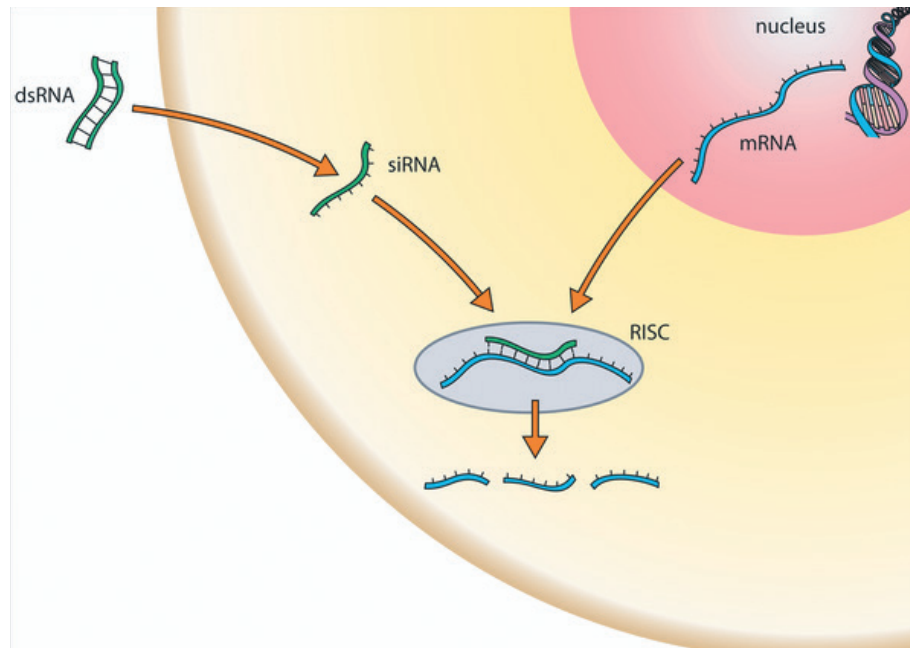


Illustration du mécanisme d'interférence ARN dans une cellule. Les ARN interférent entrant dans la cellule sont pris en charge par le complexe RISC qui scan les ARN de la cellule. Si une correspondance est trouvée alors les ARN sont détruits et la protéine correspondante ne sera pas synthétisée. Le gène est donc en quelque sorte réduit au silence (silencing).

LES NOUVELLES TECHNIQUES DE GÉNIE GÉNÉTIQUE

Les NTGG permettent d'augmenter le nombre de modifications génétiques et de modifier plus rapidement et à moindre coût le génome de tous les êtres vivants : les plantes, les animaux, les insectes, les champignons, ...

Ces techniques sont utilisées pour incorporer dans les plantes des résistances aux maladies, aux attaques d'insectes ou à de nouveaux herbicides. Les caractéristiques liées au rendement et la valeur nutritionnelle des végétaux sont également être modifiées. Chez les animaux, des résistances aux maladies ou l'amélioration des performances (augmentation de la production de lait ou de la masse musculaire) sont introduites.

Diverses techniques sont incluent dans le terme générique de NTGG. Certaines bien que différentes procède de la même manière. On distinguera dans cette brochure trois catégories principales :

1. la technique d'interférence ARN qui permet de bloquer l'expression des gènes sans apporter de modification en tant que tel au génome.
2. les techniques qui permettent l'édition génomique

L'interférence à ARN (ARNi)

Ce processus est une composante naturelle essentielle du système de défense des plantes. Il sert à la plante pour reconnaître et détruire l'ARN étranger. L'interférence à ARN est activée lorsqu'une cellule détecte un ARN double brin (ARNdb), par exemple un virus, qui ne se trouve pas normalement dans les cellules végétales et animales. L'effet net de l'interférence à ARN est de réduire au silence (éteindre) l'expression

des gènes viraux et, donc, de bloquer la multiplication du virus.

Ce mécanisme naturel peut être détourné. Si un ARNdb synthétique est introduit artificiellement dans la cellule, l'expression du gène correspondant est bloquée. Il n'y a théoriquement pas de limite au nombre de gènes dont l'expression peut être bloquée simultanément par cette technologie.

Les ARN interférents (ARNi) sont des ARN qui interagissent avec les ARNm pour empêcher la synthèse de la protéine correspondante. Il y a deux classes d'ARN interférents :

- les micro-ARN, ou miRNA, codés naturellement par notre ADN pour contrôler l'expression d'autres gènes de notre génome
- les Small Interfering RNA ou siRNA qui sont introduits artificiellement dans les cellules

Les deux classes d'ARN interférents partagent plusieurs caractéristiques :

- ils sont de petite taille (une vingtaine de nucléotides),
- leur séquence est complémentaire à celle d'une partie d'un ARN messager cellulaire avec lequel ils s'hybrident,
- dans la cellule, ils sont pris en charge par un complexe de plusieurs protéines nommé RISC, acronyme de RNAi Induced Silencing Complex. L'ensemble RISC/ARN interférent scanne les différentes molécules d'ARN messagers présentes dans la cellule. Plusieurs situations peuvent alors se produire :
 - S'il n'y a pas d'homologie entre l'ARNi et l'ARN messager scanné, celui-ci est normalement traduit en protéine.
 - Si l'ARNi est un miRNA et qu'il y a une homologie partielle entre lui et l'ARNm la traduction est bloquée mais l'ARN messager n'est pas dégradé.

- Si l'ARNi est un siRNA dont la vingtaine de nucléotides est parfaitement homologue avec une région de l'ARNm, celui-ci est coupé par RISC. L'ARN messenger coupé est très rapidement dégradé et la protéine correspondante ne peut plus être synthétisée.
- le complexe RISC+ARN interfèrent n'est pas détruit par la coupure et il peut à nouveau scanner des ARNm et recommencer une coupure.

Si on connaît la séquence des nucléotides de l'ARN messenger qui code pour une protéine qui nous intéresse, on peut synthétiser un siRNA capable de s'hybrider avec cette séquence et l'introduire dans la cellule. On peut ainsi empêcher la synthèse de la protéine normalement traduite à partir de l'ARN messenger.

Le procédé est utilisé en agriculture pour diverses applications, par exemple, lutter contre les virus ou les insectes ravageurs et modifier les qualités nutritionnelles et l'aspect des fruits. Certaines applications sont déjà commercialisées.

Les plantes peuvent être manipulées par interférence à ARN pour éliminer des caractères indésirables. Par exemple, les pommes « Arctic Apples » et les pommes de terre « Innate » ne brunissent plus lorsqu'on les coupe en tranches. Des recherches sont en cours pour modifier la composition nutritionnelle de nombreuses autres plantes, comme le café sans caféine ou les arachides sans allergènes.

Aux États-Unis, la première utilisation de l'interférence à ARN dans le maïs a été autorisée par l'Agence de protection de l'environnement



La pomme Arctic Apple modifiée par interférence ARN est déjà commercialisée aux États-Unis. Elle ne brunit pas lorsqu'elle est coupée en tranche. Elle est surtout utile à l'industrie qui vend ses pommes pré-tranchées en barquette.

(EPA) en juin 2017. La semence de maïs contient de l'ARNdb, qui est censé désactiver un gène de la chrysome occidentale des racines du maïs (WCR). Lorsque les larves de chrysmes se nourrissent de la plante, elles absorbent l'ARNdb qui déclenche le processus d'ARNi et tue les ravageurs. Ce maïs est déjà approuvé pour la culture dans d'autres pays.

Les pesticides génétiques à base d'ARNi sont actuellement développés et représentent une nouvelle classe de pesticides aux effets inconnus. Le plus grand obstacle est permettre aux molécules d'ARNi de pénétrer suffisamment en profondeur dans la plante pour faire effet. Les produits servant à emballer les molécules d'ARNi et à les faire pénétrer dans la plante devront donc également faire l'objet d'une évaluation des risques attentive.

Bayer travaille au développement de plusieurs pesticides à base d'ARNi. Les produits dont le développement est le plus avancé sont un pesticide contre le doryphore de la pomme de terre (Colorado potato beetle — CPB) et une solution sucrée pour la lutte contre les acariens du varroa infestant les abeilles mellifères. Bayer travaille également sur un spray qui réduit au silence l'expression des gènes de résistance au glyphosate dans des mauvaises herbes, ce qui les rendrait à nouveau sensibles à l'herbicide.

Syngenta travaille à la commercialisation de plusieurs pesticides à base d'ARNi, dont un insecticide contre le dendroctone de la pomme de terre.

Ces pesticides faciliteraient donc l'élimination supposément sélective d'espèces d'insectes et de plantes sauvages, à large échelle.

Les différentes techniques d'édition génomique

L'édition génomique est la modification ciblée d'une séquence d'ADN au travers de plusieurs opérations techniques. Les mutations déclenchées artificiellement peuvent inactiver les gènes ou altérer leur fonction. Par comparaison, la transgénèse ou la cisgénèse introduisent des séquences dans un organisme sans contrôler le site d'insertion dans le génome.

L'idée est de couper l'ADN à un site déterminé (séquence cible) grâce à des ciseaux moléculaires divers. Cette coupure sera ensuite réparée par des mécanismes propres à la cellule qui génèrent soit des erreurs ou alors recopie un fragment d'ADN qui contient des modifications et qui est fourni à la cellule. L'édition génomique commence à proprement parler à ce stade et on parle de mutagenèse dirigée.

La coupure de l'ADN est rendu possible par des « nucléases programmables » qui sont des enzymes qui s'amarrent à certaines parties de l'ADN dans le génome. Elles peuvent prendre différents noms comme les nucléases à doigts de zinc, TALEN et CRISPR/Cas. Cette liaison est « programmable » car dépendante d'une molécule guide choisie par l'homme et qui varie selon les techniques. Ce guide est un fragment d'ADN qui est synthétisé en laboratoire et qui correspond à la séquence à couper. Après liaison, la nucléase agit comme un ciseau moléculaire qui « coupe » l'ADN et produit des cassures à double brin. Ceux-ci déclenchent à leur tour les mécanismes de réparation de la cellule. Cependant, il n'est pas encore compris comment ces mécanismes fonctionnent en détail. Au site de coupure de l'ADN, le gène affecté peut être inactivé par l'insertion ou l'élimination de nucléotides ou remplacé par un autre gène. Le mécanisme de réparation est difficile à contrôler, mais il est déterminant

pour le résultat final. Jusqu'à présent, seule la coupure plus ou moins ciblée de l'ADN peut être contrôlée avec les ciseaux moléculaires ainsi que l'insertion d'un « modèle à recopier ». Toutes les étapes suivantes sont laissées au hasard.

Le débat sur l'utilisation de l'édition génomique se focalise sur les méthodes transitoires. Le but de ces méthodes est, le plus souvent, d'éliminer des gènes en essayant de ne pas insérer d'ADN supplémentaire dans le génome. Les ciseaux moléculaires sont introduits dans le noyau des cellules animales ou végétales sous forme d'ADN en même temps que les fragments à recopier. La cellule créera le ciseau sur la base de l'ADN introduit. Une fois l'opération exécutée (la coupure), la séquence d'ADN est détruite, la réparation est laissée aux soins de la cellule. L'enzyme ou les autres outils moléculaires introduits sont ensuite décomposés par la cellule. Au final, il ne reste dans l'organisme que les modifications apportées à l'ADN par le procédé. C'est ce qu'on appelle une méthode transitoire.

Selon les promoteurs du génie génétique, ces techniques sont destinées à « réécrire » des séquences du génome avec précision et rendent donc impossible, contrairement aux méthodes classiques de génie génétique, de distinguer une mutation naturelle d'une mutation créée par ces techniques.

La méthode transitoire est mise en avant par le lobby des biotechnologies pour des raisons économiques et juridiques : on espère que les réglementations légales en matière de génie génétique pour l'autorisation de mise sur le marché et l'étiquetage pourront être évitées si aucun ADN supplémentaire n'est inséré dans les plantes ou les animaux.

Cette argumentation ne tient pas la route scientifiquement (voir chapitre risques et incertitudes).

Le fait que ces méthodes puissent échapper à la régulation sur le génie génétique alors que des procédés d'ingénierie génétique de pointe sont utilisés ne relève que d'une intense campagne de lobbying qui vise à flouter les pistes. Deux avis juridiques concluent que la modification des génomes par ces NTGG conduit à des OGM (Kraemer, 2015 ; Spranger, 2015 ; Stauffer, 2017).

L'édition génomique peut aussi intervenir sans coupure de l'ADN. On introduit alors des fragments d'ADN (des oligonucléotides) qui diffèrent de quelques paires de bases au gène à modifier. La cellule copiera alors ces erreurs. On parlera alors de mutagenèse contrôlée par oligonucléotides (OGM).

La technique CRISPR/Cas

La technique CRISPR/Cas est basée sur un mécanisme de défense naturel découvert dans les bactéries.

Bien que le mécanisme n'ait pas encore été scientifiquement compris en détail, il a déjà abouti à une application biotechnologique. Cette technique est basée sur la capacité des ciseaux moléculaires (la nucléase Cas) à déclencher une coupure à double brin dans l'ADN à un endroit dont la précision est définie par un ARN guide (ARNg), appelé CRISPR. Dans la cellule, le guide CRISPR s'amarre à la séquence d'ADN recherchée qui lui est identique et la nucléase Cas coupe à travers les deux brins d'ADN. La possibilité de cibler et de couper des séquences d'ADN avec CRISPR/Cas est cruciale dans cette technique. Cet outil est utilisé pour couper l'ADN qui sera suivie par une réparation de l'ADN au travers de laquelle il sera possible d'insérer ou de supprimer des séquences génétiques plus ou moins longues et ainsi modifier les propriétés d'un gène.



L'édition génomique est la modification ciblée d'une séquence d'ADN au travers de plusieurs opérations techniques. Les mutations déclenchées artificiellement peuvent inactiver les gènes ou altérer leur fonction.

Dans certains cas, une plante transgénique est créée et une séquence d'ADN codant pour la nucléase Cas et le guide CRISPR est insérée au hasard dans le génome. La coupure par Cas intervient après insertion. Alternativement, la méthode transitoire est utilisée. La nucléase Cas9 est introduite avec un guide CRISPR, synthétisé en laboratoire, dans le noyau de la cellule. Dans un cas comme dans l'autre, la cellule est rendue perméable en éprouvette et un canon à gènes ou un vecteur est utilisé

comme véhicule pour transporter les outils moléculaires jusque dans le noyau de la cellule (« gene ferry »).

La particularité de CRISPR/Cas est qu'un outil moléculaire spécifique ne doit pas être créé pour chaque modification à apporter au génome, au contraire des techniques d'édition génomique plus anciennes comme TALEN ou les nucléases à doigts de zinc. Dans le cas de CRISPR/Cas, il suffit de fabriquer un fragment

d'ADN qui code pour le ciseau moléculaire et le guide. Le décodage et la fabrication est effectué par la cellule. Pour les autres ciseaux moléculaire, il faut synthétiser la protéine en laboratoire ce qui peut prendre des mois voire des années. C'est pourquoi CRISPR/Cas est un outil rapide et bon marché qui révolutionne le monde de la biotechnologie depuis quelques années...

Les nucléases à doigts de zinc

Les nucléases à doigts de zinc (ZFN) sont les plus petits ciseaux moléculaires connus mais aussi les moins précis. Comme avec les autres techniques d'édition génomique, les ZFN permette de modifier l'ADN de manière ciblée par une coupure double brin de l'ADN puis une insertion, une suppression ou un remplacement de certains segments d'ADN au point de coupure

Un ZFN est un assemblage unique de protéines qui permettent de couper une séquence particulière d'ADN. Le « doigt de zinc » (Zinc Finger) en tant que composant du ZFN peut reconnaître une section courte d'ADN (9-12 bases) et l'autre composant, la nucléase (N) coupe à travers l'ADN à ce point. Cette coupure déclenche, comme décrit ci-dessus, un mécanisme de réparation de l'ADN par la cellule.

La technique TALEN

La technique TALEN (Transcription Activator-Like Effector Nucleases) est également basée sur l'utilisation de nucléases programmées pour trouver des séquences cibles d'ADN, effectuer une coupure double brin et déclencher un mécanisme de réparation cellulaire.

La technique TALEN est basée sur un assemblage unique d'une nucléase avec une protéine TAL, qui reconnaît une séquence particulière d'ADN et agit comme guide. Créer cet assemblage nécessite plus de moyens et de savoir-faire que

l'utilisation de CRISPR/Cas. Bien que plus complexe à utiliser, TALEN semble générer moins d'effets hors cibles que CRISPR/Cas et ZFN.

Mutagenèse dirigée par oligonucléotides (OgM)

Dans ce processus, il n'y a pas de coupure d'ADN; des segments synthétiques d'ADN ou des hybrides ADN/ARN, appelés oligonucléotides, sont introduits dans la cellule. Ces segments sont construits pour être presque identiques à la séquence d'ADN du gène cible, à l'exception d'un à quatre nucléotides. La présence de ces oligonucléotides modifiés active également les mécanismes de réparation cellulaire qui déclenchent des mutations aux sites du génome qui présentent une similarité avec cet oligonucléotide synthétique.

En théorie, le nombre des bases mutées dans l'ADN devraient être limité autour de 1-4 nucléotides et provoquer des changements moins importants que les autres techniques. Puisque les outils moléculaires utilisés pour effectuer les mutations ne sont plus détectables dans les plantes après quelques générations, cette méthode entre dans la classe des méthodes transitoires.

La firme Cibus a utilisé ce mécanisme pour développer des plantes résistantes aux herbicides. Elles sont cultivées aux Etats-Unis depuis 2015. La bataille juridique autour de ces nouveaux OGM est illustrée par le cas du colza Cibus, produit par OgM. Cet OGM de nouvelle génération a d'abord été autorisé à la culture en Allemagne par l'Office fédéral allemand de protection du consommateur et de sécurité alimentaire (BVL). Cette décision a été invalidée par la Commission européenne qui a rappelé qu'il est illégal de cultiver sans autorisation des plantes génétiquement modifiées. L'OgM est une méthode de génie génétique qui doit être réglementée en conséquence.

UNE ANALYSE DES RISQUES EST ABSOLUMENT NÉCESSAIRE

Les facteurs d'incertitude

Notre connaissance du génome et de son fonctionnement est encore lacunaire. Les différents projets de séquençage d'organismes nous ont appris que les gènes ne représentent qu'une très petite partie du génome (2 % pour le génome humain). La fonction de l'ADN restant est encore mal connue et semble avoir une grande importance pour la régulation des gènes et la structure du génome. Ainsi, la fonction d'une grande partie du génome reste un mystère pour la communauté scientifique.

Les facteurs d'incertitude englobent tout ce que nous savons ne pas savoir, mais aussi tout ce que nous ne savons pas ne pas savoir.

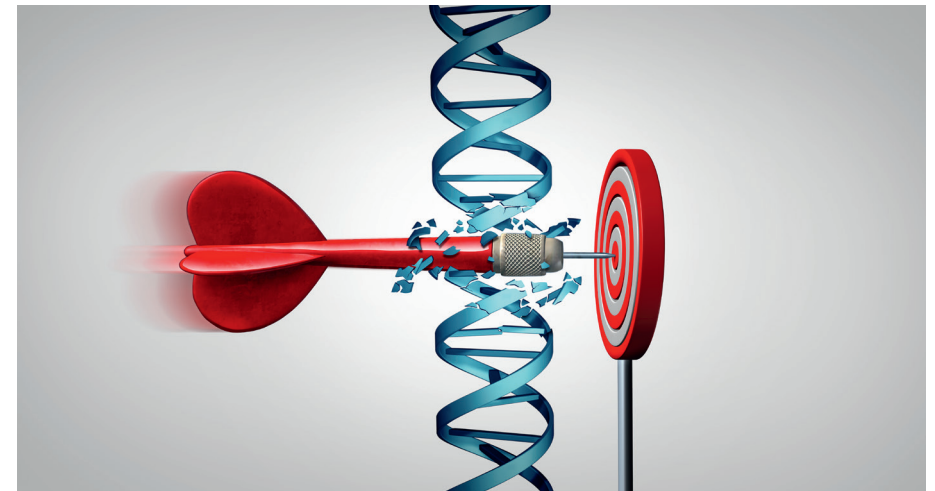
Ciblé ou précis ?

Que veut dire exactement ciblé ?

La précision des techniques d'édition génomique est toujours mise en avant. Cependant, il est difficile de définir le terme précision lorsque

l'on considère à quel point notre connaissance du génome est incomplète. Parler de précision semble presque irresponsable, tant que l'on ne comprend pas comment les génomes fonctionnent, s'organisent et se développent. Il existe également d'importantes lacunes dans les connaissances sur les mécanismes fonctionnels exacts des ciseaux moléculaires et des systèmes de réparation de l'ADN dans la cellule. Les techniques peuvent être utilisées, mais ce qui se passe dans la cellule n'est pas encore compris en détail par la communauté scientifique.

Il faut également garder à l'esprit que le génome n'est pas une unité statique composée uniquement de code qui peut être modifié à volonté sans autres répercussions que celles désirées. Comme l'organisme est en relation constante avec l'environnement, le génome est capable d'auto-organisation, d'auto-régulation et d'auto-adaptation. Toutes interférences dans un système autant complexe que les génomes peuvent entraîner des modifications et des réactions non souhaitées. Le génie génétique utilise une approche très réductrice qui néglige la complexité du génome et de l'hérédité.



Lorsque l'objet à modifier (le génome) et les outils qui le modifient ne sont pas encore compris, il est donc impossible de parler de précision. Il faudrait parler de ciblage.

Effet hors cible

Les techniques d'édition génomique engendrent également à des effets hors cible. Ces effets apparaissent lorsque le guide CRISPR reconnaît une région inconnue du génome, en dehors de la région cible prévue par l'homme, et permet à la nucléase Cas de couper l'ADN à cet endroit. CRISPR/Cas coupe également lorsque la correspondance entre la séquence cible et l'ARN guide est approximative. Même les plus petites mutations — déclenchées par de tels effets hors cible — peuvent avoir des effets graves. L'hémophilie A, par exemple, est due à une mutation unique dans un gène qui code pour un facteur de coagulation.

Il faut également tenir compte du fait que l'édition génomique est toujours associée à une manipulation des cellules in vitro, converties ensuite en organismes complets. Ce processus

est très mutagène et peut entraîner des mutations involontaires dans le génome.

Modification en série.

Une chose est certaine : le champ d'action des nouvelles méthodes de génie génétique s'est sensiblement agrandi. Avec CRISPR, par exemple, l'ADN peut être modifié en plusieurs endroits en même temps en série (multiplexing), ce qui n'est pas possible avec les anciennes méthodes de génie génétique. De cette façon, des familles de gènes entières peuvent être désactivées dans un organisme. Celles-ci ont été créées de façon évolutive en doublant certains gènes et peuvent servir de copies de sauvegarde pour des informations importantes. La modification simultanée de plusieurs gènes peut affaiblir les organismes de manière indétectable sur le court terme mais dommageable à long terme. Les organismes produits à l'aide de ces nouvelles techniques peuvent subir une multitude de petits changements qui font que l'organisme final est radicalement différent de ces parents, même plus qu'un organisme transgénique par rapport à ces parents.

RÉGULATION DES NOUVELLES TECHNIQUES DE GÉNIE GÉNÉTIQUE

La réglementation sur le génie génétique a été adaptée au fil des ans. La réglementation actuelle est basée sur l'état des connaissances à la fin des années 90. L'art. 120 de la Constitution fédérale charge la Confédération de réglementer l'utilisation du matériel génétique des animaux, plantes et autres organismes par la loi afin de protéger l'homme et son environnement contre les abus du génie génétique. La loi sur le génie génétique (LGG) de 2003 est basée sur cet article constitutionnel et repose sur le principe de précaution.

Dans un nouveau rapport de 2018, la Commission fédérale d'éthique pour la biotechnologie dans le domaine non humain (CENH) demande que le principe de précaution soit renforcé et mis en œuvre de manière conséquente en considération des développements dans les nouvelles biotechnologies. (CENH, 2018). En effet, ces dernières années, la technologie s'est développé plus vite que les réglementations et des lacunes peuvent émerger.

Une réglementation juridique adéquate des NTGG doit tenir compte de la complexité et de la diversité des processus physiologiques des organismes vivants. Or ces données ne sont pas disponibles du tout ou sont incomplète. Pour qu'aucun effet indésirable ne passe inaperçu et ne puisse se disséminer dans l'environnement, les NTGG et leurs produits doivent être évalués et être conformes aux exigences légales. Pour ce faire ils doivent être assujettis à la LGG.

Édition génomique versus sélection classique des mutations

Des mutations (= changements) spontanées de l'ADN se produisent naturellement chez tous

les êtres vivants. Elles peuvent être causées par des rayons UV ou des substances chimiques, par ex-emple certains pesticides. Les mutations du matériel génétique sont souvent souhaitées dans la sélection végétale pour produire de nouvelles variétés. Certains éleveurs accélèrent le taux de mutation en utilisant des radiations ionisantes ou des substances chimiques.

La législation actuelle sur les OGM en Suisse et dans l'UE exclut ou exempte certains procédés du champ d'application. La mutagenèse aléatoire qui utilise les rayons ionisant ou certaines substances chimiques en fait partie. La raison est qu'elle est utilisée depuis les années 1920. Il arrive que les plantes issues de la sélection par mutagenèse soient également examinées au cas par cas. C'est une pratique courante au Canada : les plantes ayant acquis certaines propriétés nouvelles sont soumises à une évaluation des risques, même si elles n'ont pas été génétiquement modifiées.



Dans la discussion sur la classification juridique des NTGG, la séparation entre génie génétique et sélection par mutagenèse conventionnelle est volontairement brouillée. L'objectif est de banaliser les organismes obtenus par ces NTGG en argumentant qu'ils sont pratiquement identiques à celles obtenues par mutagenèse aléatoire lors des processus de sélection conventionnelle. Ceci est faux puisque comme montré auparavant ces techniques peuvent être utilisées pour effectuer des modifications en série qui peuvent transformer radicalement les organismes.

Les modifications réalisées avec les NTGG se différencient pourtant à plusieurs niveaux et

de manière importante comme le montre l'ONG Testbiotech (Testbiotech 2018) dans une récente comparaison. Par exemple, les méthodes de culture conventionnelles sont toujours appliquées à l'ensemble de la cellule ou de l'organisme et n'interfèrent pas directement avec l'ADN dans le noyau cellulaire.

La mutagenèse aléatoire crée de la diversité qui est ensuite utilisée ou non par la cellule (et ensuite par le sélectionneur si exprimée). Cette diversité est soumise aux mécanismes de régulation des génomes. L'édition génomique contourne ce processus par un hacking direct. Il ne crée aucune diversité, mais effectue un changement spécifique.



LES DOMAINES D'APPLICATION DES NOUVELLES TECHNIQUES DE GÉNIE GÉNÉTIQUE

Les méthodes d'édition génomique sont déjà utilisées de manière intensive dans la sélection végétale et animale. CRISPR/Cas9 est également testée en thérapie génique médicale humaine. La modification des cellules sexuelles chez l'homme et la manipulation génétique des populations animales et végétales sauvages entrent techniquement dans le domaine du possible.

Applications des nouvelles techniques de génie génétique en médecine humaine

En Chine, CRISPR/Cas a déjà été testée sur des embryons humains non viables. Au Royaume-Uni et en Suède, les scientifiques ont obtenu l'autorisation de modifier des embryons sains par édition génomique à des fins de recherche.

Les entreprises pharmaceutiques ont déjà investi plusieurs centaines de millions de francs suisses dans le monde entier dans des start-ups travaillant au développement de thérapies par édition génomique. En Chine et aux États-Unis, les premières thérapies géniques à base de CRISPR/Cas ont été testées sur des personnes gravement malades en 2016.

Selon les chercheurs, l'édition génomique permettra à l'avenir d'utiliser en médecine humaine des organes provenant d'animaux hybrides homme-porc.

Applications des nouvelles techniques de génie génétique en sélection végétale

L'édition génomique a déjà été testée sur plus de 20 espèces végétales. Des entreprises telles que Bayer Monsanto et Dow Dupont Pioneer devraient commercialiser leurs premières plantes modifiées par édition génomique au cours des prochaines années.

Aux États-Unis, les champignons comestibles ont été manipulés avec CRISPR/Cas de telle sorte que leur brunissement soit retardé et qu'ils puissent donc être stockés plus longtemps. Aucun gène supplémentaire n'a été inséré, mais « seulement » plusieurs courtes sections du génome naturel ont été retirées. Les autorités américaines ont autorisé la mise sur le marché de ces champignons sans étude de risque — ils peuvent donc être vendus comme des aliments conventionnels sans étiquetage. Il n'y a encore aucun plan concret pour commercialiser ces champignons.

Pour les industriels, le colza Cibus et d'autres plantes modifiées par édition génomique devraient pouvoir être cultivées en Europe sans devoir être testées et étiquetées conformément à la loi sur le génie génétique. Si cela se produit, ce colza GM pourrait se disséminer dans l'environnement sans aucun moyen de détection. Aucun suivi ne serait possible. En Amérique du Nord, ce colza est déjà cultivé commercialement et utilisé pour la production d'huile.

Applications des nouvelles techniques de génie génétique en sélection animale

Les nouvelles méthodes de génie génétique sont applicables à la sélection d'animaux de rente. En particulier la technique CRISPR/Cas facilite grandement la production d'animaux génétiquement modifiés.

Par exemple, des animaux d'élevage à croissance musculaire accrue, appelés « animaux à double muscle », sont développés par une désactivation du gène de la myostatine, qui contrôle la croissance musculaire. Cette désactivation a déjà été expérimentée dans les porcs, les vaches, les moutons et les chèvres avec pour effet une multiplication anormale des cellules musculaires. Des brevets ont été déposés pour des porcs et des bovins « à double muscle ».

Les abeilles sont très recherchées en tant qu'insectes pollinisateurs. L'agriculture industrielle exerce une pression considérable sur les abeilles. Pour s'attaquer à ce problème, il existe deux stratégies : soit créer un environnement durable plus favorable aux abeilles, soit modifier l'abeille pour qu'elle résiste au stress générés par les cultures industrielles. Fort à parier que l'industrie préfère modifier l'abeille puis breveter son invention. Dès 2014, les scientifiques allemands ont montré que la manipulation

génétique de colonies entières d'abeilles est faisable. CRISPR/Cas et l'interférence à ARN sont utilisés soit pour étudier la fonction des gènes dans les abeilles ou rendre les abeilles plus résistantes aux toxines environnementales.

Dans les pays moins hostiles au génie génétique, le lancement sur le marché des animaux édités génétiquement est à prévoir dans les années à venir.



NOS ARGUMENTS

Un OGM reste un OGM

Les nouvelles techniques de modification génétique sont souvent qualifiées de nouvelles techniques de « sélection végétale ». Cette expression est trompeuse. Ces organismes sont modifiés en laboratoire par des ciseaux moléculaires ou par interférences à ARN. Le génome des organismes vivants est directement modifié in vitro en éprouvette. Un produit résultant d'une modification génétique doit être étiqueté et réglementé en tant que tel. C'est la seule manière d'assurer une véritable liberté de choix aux agriculteurs et aux consommateurs. En cas de dissémination et de culture de variétés GM, une inscription du lieu de culture dans un registre officiel est nécessaire.

Surveillance des effets à long terme sur l'homme, les animaux et l'environnement

Il n'existe actuellement aucune donnée sur les effets possibles des produits issus des NTGG sur l'environnement et la santé. Il n'existe pas non plus de concepts pour l'identification des risques spécifiques des nouvelles méthodes de génie génétique. D'une part, les procédés sont encore trop récents et, d'autre part, il n'y a pas d'accès libre aux techniques de production ou aux produits afin de pouvoir collecter de telles données dans le cadre d'une recherche indépendante sur les risques. Pour cette raison, il faut mettre en place un système de suivi systématique adapté et permettre aux scientifiques indépendants d'accéder au matériel des industriels couvert par le brevet

Établir des procédures de vérification, d'étiquetage et de traçabilité

Dans le cas d'autorisations de culture ou de commercialisation d'OGM, les demandeurs sont tenus de fournir des méthodes de détection et du matériel de référence spécifique. Cela doit

également être le cas aussi avec les NTGG et ne le sera possible que si les NTGG sont régulées selon la LGG. Des projets de recherche doivent être encouragés au niveau national et européen pour développer davantage les méthodes de détection efficaces et pratiques pour les autorités de surveillance, les agriculteurs et les fabricants ou négociants de denrées alimentaires.

Les techniques changent, les risques demeurent

Les nouvelles techniques de modification génétique devraient être plus efficaces pour modifier l'ADN en une séquence déterminée. Ceci ne garantit pas que les organismes produits soient plus sûrs ou plus maîtrisables. Il est impossible d'exclure des effets imprévus sur le génome ou la physiologie de l'OGM, d'où la nécessité d'évaluer les risques potentiels pour la santé et l'environnement, conformément au principe de précaution. Or seule la loi sur le génie génétique garantit une telle évaluation.

Mettre en avant la qualité plutôt que créer des problèmes coûteux

La Suisse est trop petite pour accueillir des plantes génétiquement modifiées (PGM). La séparation des différentes filières alimentaires serait trop coûteuse et irréalisable sur le plan logistique. Les agriculteurs désireux de se passer d'OGM en feraient les frais. L'agriculture suisse joue la carte de la qualité pour se démarquer. Renoncer aux OGM en est la conséquence logique.

Garantir le bien-être des animaux

Les nouvelles techniques de génie génétique sont également utilisées pour modifier des animaux de rente pour intensifier davantage le secteur de l'élevage ; ceci avec un effet négatif sur la santé et le bien-être des animaux.

Garantir la liberté de choix

La protection d'un système de sélection végétale et animale sans OGM et d'une agriculture et d'une production alimentaire biologique et conventionnelle sans OGM doit être assurée sans compromis. Les droits des éleveurs et des agriculteurs sur les semences et les animaux doivent être respectés et la liberté de choix des consommateurs doit être garantie.

Appliquer le principe de précaution

Le principe de précaution inscrit dans le droit suisse de l'environnement et dans les traités de l'UE doit être pleinement respecté et appliqué. Les politiciens doivent résister à toute tentative de relativisation du principe de précaution.

Diversité dans les champs plutôt que monoculture sortie du laboratoire

L'utilisation d'OGM renforce l'industrialisation de l'agriculture, qui mise sur la concentration des terres, une mécanisation intensive et la vente de pesticides et d'engrais qui nuisent à l'environnement et mettent en péril les fondements de notre production alimentaire. Ce dont nous avons besoin, ce sont de petites fermes qui pratiquent une agriculture agroécologique qui mise sur les êtres humains et la biodiversité dans les champs sans OGM. La sélection végétale et animale doit être adaptée à ce qui comptera dans la pratique à l'avenir. Nous avons besoin d'une sélection végétale et d'un élevage local et écologique. Les cultivateurs ont besoin de plantes capables de s'adapter à la sécheresse et aux conditions climatiques extrêmes, de cultures mixtes, d'une utilisation efficace des nutriments à disposition dans la production agricole et de méthodes de culture qui protègent le climat, les ressources et le sol. Chez les animaux, l'élevage doit être axé sur la performance de vie, une utilisation optimale du fourrage de base, la vitalité, les races à double usage, etc. Les fonds publics de recherche doivent être augmentés et des montants au moins égaux à ceux débloqués pour les biotechnologies doivent être alloués à ces domaines. En outre, les variétés doivent être librement accessibles aux agriculteurs et aux sélectionneurs. Le brevetage du vivant doit cesser.

**LA CAMPAGNE:
« PAS DE GÉNIE GÉNÉTIQUE
PAR LA PETITE PORTE »**

informe sur ces développements de manière factuelle et critique — et indépendamment des intérêts des entreprises agricoles et des détenteurs de brevets.

Les objections à certaines applications du génie génétique sont fondées sur des études et des arguments scientifiques et non sur des « Fake News ». Il est à craindre que les intérêts et les profits à court terme puissent conduire à la dérégulation des nouveaux procédés de génie génétique et que leurs produits atterrisent dans nos champs et dans notre assiette sans évaluation complète des risques.

**PAS DE
GÉNIE GÉNÉTIQUE
PAR LA PETITE PORTE**



BIBLIOGRAPHIE

CENH (2018). L'idée de précaution dans l'environnement. Exigences éthiques applicables à la réglementation des nouvelles biotechnologies

Kraemer, Ludwig (2015): Legal analysis commissioned by Arbeitsgemeinschaft bäuerliche Landwirtschaft (AbL), Bund für Umwelt und Naturschutz (BUND), Bund Ökologische

Lebensmittelwirtschaft (BÖLW), Genethisches Netzwerk, Greenpeace, IG Saatgut, Testbiotech and Zukunftsstiftung Landwirtschaft

Spranger, Matthias (2015): Legal Analysis of the applicability of Directive 2001/18/EC on genome editing technologies commissioned by the German Federal Agency for Nature Conservation

Stauber, Maximilien (2017): Avis de droit. Définition juridique des OGM au regard des nouvelles techniques. Rapport sur mandat accordé par l'Alliance suisse pour une agriculture sans génie génétique. www.stopogm.ch

Testbiotech (2018). Differences: Genome editing and mutagenesis. <http://www.testbiotech.org/en/node/2198>.

Wolter & Puchta (2017), Knocking out consumer concerns and regulator's rules: efficient use of CRISPR/Cas ribonucleoprotein complexes for genome editing in cereals, Genome Biology