

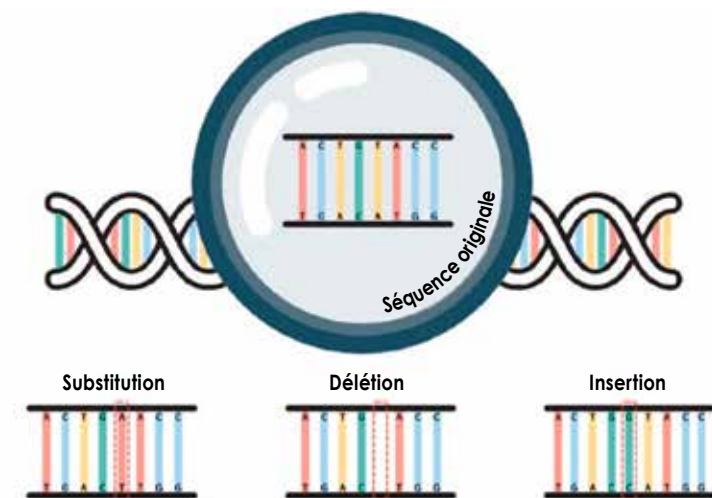
RECHERCHE

LES NGT EN 5 QUESTIONS

Depuis l'apparition de l'agriculture il y a plus de dix mille ans, les Hommes n'ont cessé de sélectionner les animaux et les plantes les plus performants. En amélioration des plantes, les nouvelles techniques génomiques (NGT) font pourtant beaucoup parler d'elles. Innovation la plus prometteuse de ces dernières années pour les uns, moyen de créer de "nouveaux OGM" pour les autres, elles suscitent de nombreux débats.

PAR ARNAUD BARBARY, BRETAGNE PLANTS INNOVATION

1 Les trois différents types de mutations



Trois mutations différentes peuvent se produire spontanément dans la nature. Elles sont reproductibles via le système Crispr-Cas.

European Union © 2023

1 Les NGT : qu'est-ce que c'est ?

Les NGT (New Genomic Techniques), pour nouvelles techniques génomiques, ou NBT (New Breeding Techniques), pour nouvelles techniques d'amélioration des plantes (NTAP) en biologie végétale, sont de nouveaux outils moléculaires permettant de cibler précisément une séquence du génome afin d'y apporter un changement. Contrairement aux anciennes techniques de modification

du génome, qui ont donné lieu aux organismes génétiquement modifiés (OGM), la technique Crispr-Cas, la plus employée actuellement et sur laquelle cet article se focalisera, permet d'obtenir des plantes sans introduction d'ADN exogène. Ainsi, la plante acquiert le gène ou la mutation désirée, comme cela pourrait se produire naturellement ou par croisement entre deux géniteurs. Statistiquement, toute modification induite par Crispr-Cas a émergé ou pourrait émerger chez la plante, du simple fait des mutations qui se produisent naturellement et en permanence dans le vivant (voir **Figure 1**).

2 Quels sont les caractères travaillés ?

L'ensemble des caractères que les obtenteurs cherchent à améliorer

par sélection "traditionnelle" sont en mesure d'être obtenus via les NGT. Cependant, cette sélection peut prendre plus ou moins de temps selon le nombre de gènes impliqués dans l'expression du caractère. Ainsi, une variété résistante à un pathogène peut être obtenue relativement rapidement dès lors que ce caractère est contrôlé par un seul gène, alors que beaucoup plus d'années peuvent être nécessaires avec des résultats contrastés pour des caractères complexes tels que le rendement ou la tolérance à la sécheresse. Un prérequis pour éditer une variété est de connaître l'ensemble des gènes et leurs interactions dans l'établissement du caractère recherché, ce qui est encore loin d'être le cas pour les derniers caractères cités. Chez la pomme de terre, un certain nombre de caractères ont d'ores et déjà été travaillés via les techniques d'édition de gènes (voir **Tableau 1**).

Tableau 1. Caractères déjà étudiés via la méthode Crispr-Cas chez la pomme de terre

Caractère étudié	Trait étudié
Qualité/nutrition	Amélioration de la qualité de l'amidon
	Augmentation de la quantité en amylose
	Réduction de la quantité en amylose
	Réduction de la teneur en protéines allergènes
Stress biotique	Résistance au mildiou
	Résistance au PVY
Stress abiotique	Tolérance à la sécheresse
Présentation	Obtention de pomme de terre albinos

3 Quel est le statut des NGT ?

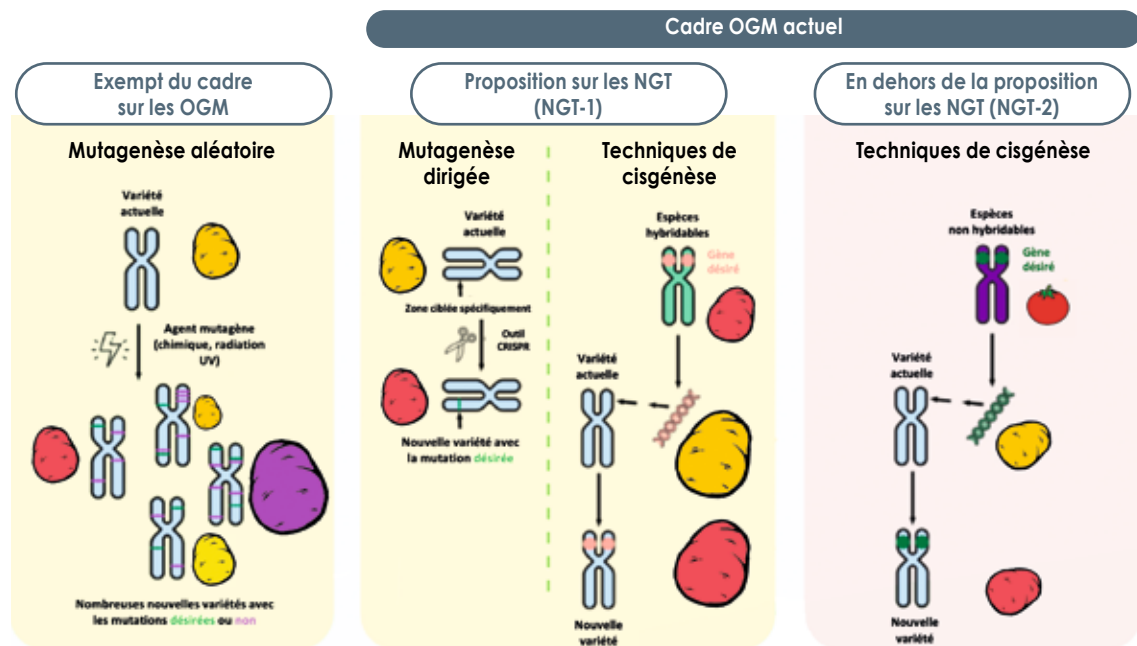
Actuellement, toutes les NGT sont régies par la directive OGM datant de 2001 et considérées comme telles. Seules les variétés issues de la sélection "traditionnelle" et de mutagenèse aléatoire (à partir de radiations UV ou d'agents chimiques mutagènes) sont exemptes de ce cadre réglementaire (voir **Figure 2**). Néanmoins, le statut de plantes obtenues à l'aide de certaines NGT est en train d'être revu par la Commission européenne. En effet, cette dernière a édité un rapport en avril 2021 qui concluait que "la législation n'est pas adaptée à certaines nouvelles techniques d'édition génomique". Et, le 5 juillet 2023, elle a publié une proposition de projet de règlement allant dans ce sens, projet amendé et voté par le Parlement européen début 2024, mais sur lequel le Conseil de l'UE ne s'est pas mis d'accord (voir **Figure 3**). Ainsi, les plantes issues des nouvelles techniques génomiques seraient classées en deux catégories (voir **Figure 2**) : celles qu'on pourrait obtenir théoriquement par sélection traditionnelle (les NGT-1 obtenues par mutagenèse dirigée ou cisgenèse sans matériel génétique exogène) et les autres (les NGT-2 avec du matériel génétique exogène). Cependant, les élections européennes de juin 2024 pourraient remettre en cause les précédents débats...

4 Quelles sont les positions ?

Des pour...

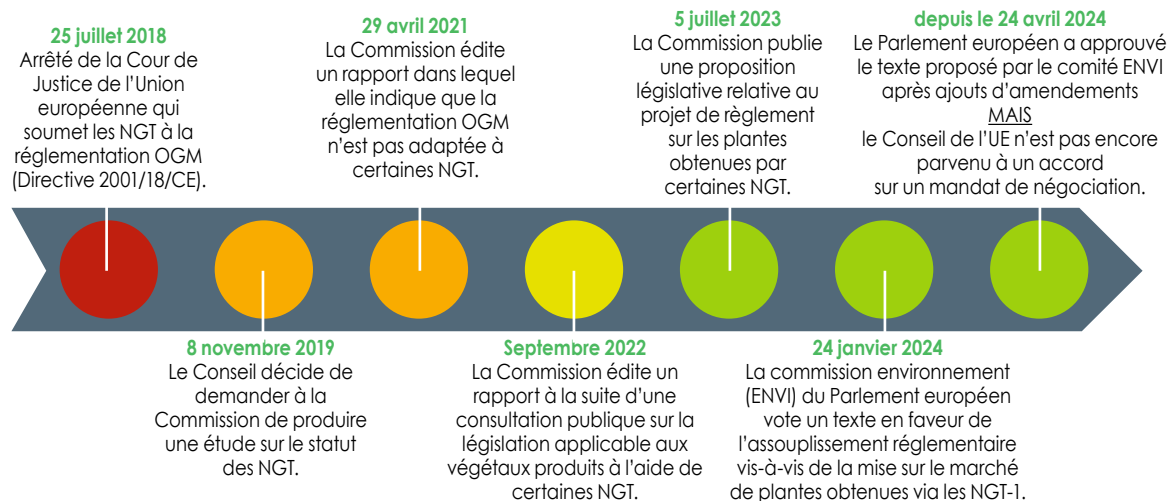
Les personnes favorables aux NGT avancent que de nombreuses variétés n'existeraient pas à l'heure actuelle sans l'apport de certaines techniques de génie génétique remises en cause aujourd'hui. C'est notamment le cas de l'utilisation d'espèces ponts pour transférer certains caractères d'une

2 Cadre réglementaire actuel de l'obtention de nouvelles variétés par sélection autre que "traditionnelle"



Exemple de l'obtention d'une (grosse) pomme de terre à peau rouge.

3 Évolution réglementaire et dates clés des décisions de la Commission européenne sur le statut des NGT



espèce sauvage à une espèce cultivée ou encore de l'emploi de substances chimiques pour lever les problèmes de stérilité rencontrés par certains hybrides. Ces deux techniques ont largement été utilisées pour l'obtention de nouveaux géniteurs de pommes de terre. Un exemple frappant chez une autre

espèce, à savoir le blé, est celui de la variété de Renan (1989), très prisée en agriculture biologique, notamment pour ses multirésistances issues d'une graminée sauvage différente du blé. Renan n'existerait pas sans l'emploi des deux techniques citées auparavant. Un autre argument en faveur de l'au-

Tableau 2. Comparaison des différentes techniques de sélection

	Sélection "traditionnelle"	Modifications génétiques déjà établies (OGM)	Nouvelles techniques de génomique
	> Reproduction et sélection à travers les générations > Exposition de l'ADN à des agents chimiques ou des radiations ↓ Si elles sont bénéfiques, les mutations aléatoires sont sélectionnées	Insertion souhaitée de gènes d'une source extérieure ↓ Les gènes sont modifiés et transférés	Dans le cadre de l'édition de gène, modification ciblée de gènes d'intérêt ↓ Les gènes sont transformés dans un but spécifique et précis
Précision souhaitée de la position dans l'ADN	Très faible	Faible	Très haute
Rapidité pour obtenir le produit final	Lente	Rapide	Très rapide
Effets fortuits	Nombreux	Quelques-uns	Rares

●●● torisation des NGT-1 est la rapidité et la précision d'action avec lesquelles une nouvelle variété pourrait être obtenue (voir **Tableau 2**). Alors que pour obtenir une nouvelle variété avec les caractères désirés, entre dix et quinze ans sont nécessaires avec un coût d'environ 2,5 M€, une variété éditée avec un gène d'intérêt prendrait environ quatre ans pour un coût cinq fois moindre. De plus, les variétés obtenues par sélection "traditionnelle" possèdent des gènes défavorables dont il n'a pas été possible de s'affranchir lors de l'introgession du caractère recherché, là où la technique Crispr-Cas n'introduit que le caractère désiré. Pour certains, les NGT sont donc LA solution au changement climatique et à la suppression des produits phytosanitaires, dans la mesure où elles permettraient d'obtenir rapidement et à moindre coût des variétés répondant à ces deux enjeux.

... des contre...

Certaines personnes craignent la mainmise de grands groupes semenciers sur ces nouvelles techniques, qu'ils seraient les seuls à pouvoir utiliser. Les techniques en elles-mêmes sont relativement simples à mettre en œuvre, y compris pour de petites structures, et sont devenues abordables : aux alentours de 50 000 € par modification pour les premières NGT contre quelques dizaines d'euros aujourd'hui avec Crispr-Cas. Même

s'il est exact que les moyens humains et matériels différeront suivant la taille des entreprises de sélection, c'est surtout le risque lié au statut juridique qu'auront les variétés éditées dans le futur, la brevetabilité du vivant et les coûts d'homologation/inscription de telles variétés qui posent question. Suivant le statut qu'auront les variétés éditées, les dépenses liées à leur développement et leur utilisation pourraient vite devenir prohibitives et non viables pour de petites structures. Une autre crainte partagée par les personnes défavorables aux NGT réside dans le hors cible ("Off Target" en anglais). Même si cela reste mineur étant donné leur spécificité, le risque que les NGT engendrent des modifications ailleurs que dans le gène ciblé ne peut pas être exclu. Ces modifications peuvent ne pas avoir de conséquences si elles interviennent dans des zones du génome qui ne codent pas pour un gène. Si elles touchent un gène codant un autre caractère que celui ciblé, elles sont toutefois susceptibles de modifier son expression et peuvent se traduire par des changements phénotypiques ou fonctionnels, au même titre que toute autre technique d'amélioration des plantes, dont la mutagenèse aléatoire (voir **Figure 1** et **Tableau 2**). Généralement, ces plantes sont éliminées au cours du processus de sélection car elles ne correspondent pas aux

objectifs visés (génération d'une plante chétive par exemple).

... et des zones d'ombre

La technique Crispr-Cas, si elle est autorisée, interroge vis-à-vis de l'inscription et de la propriété intellectuelle des variétés. En effet, elle pourrait remettre en cause le droit d'obtenteur. Jusqu'à présent, un sélectionneur peut protéger une variété par un certificat d'obtention variétale (COV) pour une durée de trente ans, pour peu qu'elle ait passé les étapes de l'inscription. Avec les NGT, il serait possible d'obtenir une variété essentiellement dérivée (VED), c'est-à-dire une variété identique à la variété éditée à un caractère près (un gène de résistance par exemple). Celle-ci devrait donc pouvoir être inscrite, apportant une plus-value par rapport à la variété d'origine (la résistance apportée), rendant obsolète cette dernière qui aura pourtant nécessité le plus gros du travail (tous les autres caractères favorables). De plus, il n'est pour l'instant pas clairement défini, du moins du côté du Conseil de l'UE, si les VED seront sous le couvert d'un COV ou d'un brevet. Dans le second cas, cela pose la question de l'utilisation des VED par les sélectionneurs. En effet, une "exemption de l'obtenteur" existe. Elle permet à tout sélectionneur d'utiliser une variété protégée par un COV dans le but de créer de nouvelles variétés. Dans le

POUR EN SAVOIR +

Le système Crispr-Cas, prix Nobel de chimie en 2020, est l'œuvre d'une Française, Emmanuelle Charpentier, et d'une Américaine, Jennifer Doudna. Leur découverte est considérée comme une avancée parmi les plus importantes de la biologie moléculaire depuis celle de la PCR (réaction en chaîne par polymérase) en 1983.

cadre d'un brevet, c'est son titulaire qui décide qui il autorise, ou non, à utiliser son "invention". Si un système de traçabilité robuste n'est pas mis en place, cela pourrait même mettre en cause des sélectionneurs utilisant des VED, qui, par méconnaissance, pourraient utiliser des variétés brevetées. Cette traçabilité est rendue d'autant plus compliquée que les gènes édités sont compliqués à suivre.

La pomme de terre doit passer avec succès un examen de DHS (distinction, homogénéité et stabilité) pour être protégée aux niveaux français et européen. Cette distinction repose, entre autres sur des marqueurs moléculaires couvrant l'ensemble du génome et permettant de discriminer l'ensemble des variétés disponibles sur le marché. Or, une variété éditée ne différant potentiellement que d'un seul gène par rapport à la variété dont elle

est issue, ne sera pas dissociable via les sets de marqueurs moléculaires développés. Seule une discrimination phénotypique le pourra, ce qui est beaucoup plus lourd à mettre en place, notamment en routine.

5 Quelles implications des équipes de recherche OP/Inov3PT?

En plus d'une veille active sur le sujet par BPI et Inov3PT, cette dernière a été/est impliquée dans différents projets de recherche partenariale. Ainsi, ses équipes de génétique et techniques de sélection, ainsi que de virologie ont participé au projet national PotatoCrisp (2016-2018), qui consistait à éditer un gène chez la pomme de terre grâce à la stratégie Crispr-Cas9 afin

d'obtenir une variété résistante au virus Y de la pomme de terre (PVY). Dans la continuité du projet PotatoCrisp, Inov3PT participe actuellement au projet européen Genebecon (www.genebecon.eu) "Capturing the potential of gene editing for a sustainable bioeconomy". En français : appréhender le potentiel de l'édition génétique pour une bio-économie durable. Le rôle d'Inov3PT au cours de ce projet est de caractériser génotypiquement et phénotypiquement des pommes de terre éditées pour résister au PVY. /

À retenir!

► Le sujet des NGT est complexe car il revêt des aspects scientifiques, éthiques, juridiques, sociétaux, etc. Même si ces techniques sont autorisées au sein de l'Union européenne, à la suite des débats entre ses membres, nous sommes encore loin d'obtenir la variété de pomme de terre idéale. Les avancées majeures dans le domaine de la biologie moléculaire ont néanmoins de bonnes chances de bouleverser le domaine de la sélection végétale dans les années à venir.