

Végéphyll – 12^e CONFÉRENCE INTERNATIONALE SUR LES MALADIES DES PLANTES
TOURS – 11 ET 12 DÉCEMBRE 2018

QUELS FONDEMENTS POUR PRESCRIRE OU PROSCRIRE L'ÉDITION DE GENES EN
AMÉLIORATION DES PLANTES POUR LA RESISTANCE GENETIQUE AUX MALADIES ?

M. DRON

Professeur émérite de Biologie et Pathologie Végétales, IPS2, UPsud, 91405-Orsay cedex.

Introduction

Dans un arrêté du 25 juillet 2018, la Cour de Justice de l'Union Européenne (CJUE) déclare que les plantes issues des nouvelles techniques de mutagenèse par édition de gènes relèvent des directives encadrant les plantes obtenues par génie génétique (plantes génétiquement modifiées) et non de celles obtenues par croisements ou encore par mutagenèse aléatoire de nature physique (rayonnements) ou chimique (molécules mutagènes).

Cet arrêté répondait à une poursuite issue de la Confédération paysanne française et d'autres associations préoccupées par le développement de l'amélioration des plantes issues de ces nouvelles technologies, aussi appelées NBT.

Quel est le problème ?

Depuis sa sédentarisation, par exemple dans la vallée du Tigre et de l'Euphrate, l'espèce humaine a accompagné sa densification de population en un endroit donné de méthodes de production de denrées agricoles plus performantes. Cela a notamment impliqué des choix des meilleurs individus d'une génération à l'autre, pour une espèce donnée, le blé ou l'orge par exemple, pour gagner en productivité et donc en rendement au cours du temps, et faire face aux besoins alimentaires.

Avec l'amélioration des soins, responsables simultanément de la très forte diminution des mortalités infantiles et séniles, la population humaine mondiale a explosé de manière exponentielle dans le dernier siècle et demi, posant très vite des questions objectives de risques d'incapacité à nourrir l'humanité. Une première réponse a été apportée après la seconde guerre mondiale avec la révolution verte, mais très vite il a été évident que cette révolution avait ses limites, en particulier sur l'environnement et les capacités de la terre à continuer à produire.

Ces réflexions ont abouti aux questionnements actuels sur l'agro-écologie, mais également sur les variables clés pour répondre à la fois aux besoins alimentaires d'une population qui continue à s'accroître à l'échelle mondiale, et aux enjeux d'une planète capable de continuer à nourrir / héberger encore longtemps ses populations humaines et son environnement vivant (biodiversité).

Parmi beaucoup de réponses, l'une qui est apparue importante a consisté à identifier les leviers d'une meilleure productivité agricole pour répondre aux besoins alimentaires et également à une meilleure préservation de périmètres naturels protégés. Et c'est là, notamment, que les stratégies / techniques d'amélioration des plantes représentent un fort enjeu. Il en existe de nombreuses, chacune avec ses vertus et ses limites. Mais la combinaison de toutes constitue un véritable progrès, à condition bien sûr d'en envisager avantages et risques. La technologie d'édition de gènes s'insère à ce niveau.

L'édition des gènes, de quoi s'agit-il ?

La bactérie *Streptococcus pyogenes* possède un système de ciseaux moléculaires extrêmement bien ciblé et précis pour se débarrasser de séquences génétiques envahissant (phages, plasmides) son génome. Il s'agit d'un système d'excision basé sur un ARN guide dirigeant une enzyme de coupure double brin sur un locus extrêmement précis. Ce système de ciseau moléculaire, appelé CRISPR/Cas9, a été démontré comme applicable aux génomes à ADN quel que soit le monde vivant auquel ils appartiennent, les plantes notamment.

L'édition de gènes, quelle valeur ajoutée pour l'amélioration des plantes ?

Lorsque toutes les techniques d'amélioration des plantes sont comparées, certaines apportent certains avantages et d'autres en apportent d'autres, certaines sont plus puissantes, plus rapides, plus ciblées...

L'amélioration des plantes est basée sur la possibilité de combiner des formes alléliques dans un même fond génétique, formes alléliques qui sont présentes dans la biodiversité de l'espèce ciblée. Ces combinaisons alléliques sont choisies pour améliorer certains traits comme la précocité, la résistance aux maladies, le rendement... Toutefois, certains allèles n'existent pas soit parce qu'ils ne sont pas viables, soit parce qu'ils ne participent pas à la compétitivité de l'espèce dans la nature et ont donc été éliminés. L'agriculture permet de préserver les plantes de ces questions de compétitivité et doit permettre de ré-introduire de tels allèles. C'est particulièrement décisif pour la résistance aux maladies. En effet, pour certaines maladies, mildiou de la pomme de terre, rouille du peuplier par exemple, tous les allèles de résistance gène à gène connus et exploités ont été contournés à ce jour ou presque. Peut-être pourrait-on générer de nouveaux allèles et les utiliser dans la gestion de résistances durables.

Par ailleurs, les outils de genèse de nouveaux allèles, croisements et recombinaison méiotique, mutagenèse aléatoire d'origine physique (rayonnements) ou chimique (molécules mutagènes) ne sont pas précis quant au locus génétique à modifier. Ces outils introduisent généralement de nombreuses mutations et c'est par sélection *a posteriori* que l'on va choisir la bonne mutation sans se préoccuper des autres qui semblent avoir peu d'incidence sur le phénotype. Par ailleurs, ces techniques, intéressantes, demandent des séries de rétrocroisements *a posteriori*, donc du temps pour purifier le génotype sélectionné.

La technologie d'édition de gènes génère les mêmes avantages sans en avoir les inconvénients. En effet, la technique permet d'introduire le ciseau moléculaire spécifique CRISPR / CAS9 à l'endroit ciblé, à générer le nouvel allèle, puis le ciseau est éliminé. Donc il ne reste aucune trace si ce n'est la seule et unique mutation au bon endroit. Du moins c'est la manière dont ce ciseau est supposé fonctionner et il y a des moyens moléculaires pour le vérifier. Par ailleurs, si « l'acte chirurgical » s'est bien produit au bon endroit, pas besoin de rétrocroisements à suivre, puisque la mutation est générée directement sur le génotype choisi. Donc, pour des mutations ciblées, notamment pour générer de nouveaux allèles à tester en résistance génétique vis-à-vis des maladies des plantes, l'édition de gènes combine tous les avantages des méthodes de sélection classique, mutagenèse aléatoire comprise, sans leurs *pis-aller*.

Alors, pourquoi proscrire ?

Comme indiqué en introduction, les méthodes d'édition de gènes ont été rangées dans la classe des plantes génétiquement modifiées par l'arrêt de la CJUE du 25 Juillet 2018. Comment cela se fait-il quand il est écrit dans le paragraphe ci-dessus qu'elle combine tous les avantages et minimise tous les inconvénients. Une raison, principe de précaution oblige, résulte du manque de recul quant à son usage. Mais comment avoir du recul si la réglementation empêche d'avoir accès au champ pour tester ? Ensuite, une raison non mentionnée dans le texte de l'arrêt est certainement due au fait que la technique d'édition nécessite l'introduction des ciseaux

moléculaires *in vitro*, par la main de l'Homme, ce qui peut être appelé micro-chirurgie. Et même si tous les éléments objectifs (diagnostic moléculaire...) prouvent que les ciseaux, sont éliminés suite à la manipulation, qu'aucune autre modification n'est introduite dans le génome et/ou son environnement (épigénome...), le principe de précaution édicte qu'il faut attendre...

Et puis comme cette technologie ne laisse aucune autre trace que l'allèle introduit, qui prouve que d'autres allèles n'ont pas été modifiés volontairement, qui ne pourraient être testés-diagnostiqués faute d'outils *ad hoc*... ? Donc, à nouveau : principe de précaution, pourquoi prendre des risques ? A-t-on vraiment besoin de nouvelles technologies d'amélioration des plantes ? L'amélioration des plantes est-elle une vraie priorité actuellement par rapport aux enjeux actuels de la Planète (réchauffement, GES, quelle agriculture...?).

Alors, que conclure ?

Un moment ou un autre, il faut s'engager. Quel est le véritable risque d'introduire l'édition de gènes en amélioration des plantes ? En quoi ce risque serait-il plus important que l'amélioration des plantes traditionnelle par croisements ou mutagenèse aléatoire ? Et pourtant ces méthodes ont démontré leur pertinence pour répondre parallèlement à la courbe exponentielle de la démographie planétaire depuis un siècle et demi, sans véritables dangers associés.

Par ailleurs, pour le futur, l'importance de l'amélioration des plantes ne doit pas être minimisée, bien au contraire, et tous les outils, sans risques évidents/objectifs (bien sûr il faut les envisager et les tester), doivent être introduits successivement et rapidement. Et c'est vrai pour l'édition de gènes qui a été introduite comme outil en tenant compte des enjeux de l'amélioration des plantes, de la vitesse de la démographie pour les 50 prochaines années et des critiques apportées aux plantes génétiquement modifiées.

Donc, clairement, la place des plantes génétiquement éditées n'est pas dans le registre des plantes génétiquement modifiées, mais bien dans celle des plantes améliorées de manière traditionnelle, comme cela a été décidé sur le continent américain, en Chine....