

Notes Académiques de l'Académie d'agriculture de France

Academic Notes of the French Academy of agriculture

Authors

André GALLAIS

Title of the work

Retour sur la définition d'un OGM en amélioration des plantes. Points de vue génétique et réglementaire
Review of the definition of a GMO in plant breeding. Genetic and regulatory points of view

Year 2021, Volume 11, Number 5, pp. 1-15

Published online:

15 May 2021,

<https://www.academie-agriculture.fr/publications/notes-academiques/n3af-opinion-retour-sur-la-definition-dun-ogm-en-amelioration-des>

[Retour sur la définition d'un OGM en amélioration des plantes. Points de vue génétique et réglementaire](#)
[Review of the definition of a GMO in plant breeding. Genetic and regulatory points of view](#)

© 2021 by André GALLAIS is licensed under [Attribution 4.0 International](#)



Retour sur la définition d'un OGM en amélioration des plantes. Points de vue génétique et réglementaire

Review of the definition of a GMO in plant breeding. Genetic and regulatory points of view

André Gallais¹

¹ UMR Génétique quantitative et évolution, INRAE-UPS-CNRS

Correspondance :
Ferme du Moulon, 91190 Gif-sur-Yvette
andre.gallais@inrae.fr

Résumé

Au début de la terminologie OGM, OGM ou « organisme génétiquement modifié » signifie organisme obtenu par transgénèse¹. Mais avec le développement de la réglementation pour la commercialisation des variétés OGM, le sens d'OGM a été élargi. Dans la directive européenne 2001/18, un OGM est un organisme dont le matériel génétique a été modifié d'une manière qui ne s'effectue pas naturellement. Le problème avec cette directive est de savoir parmi les outils utilisés par le sélectionneur quels sont ceux qui

conduisent à modifier de façon non naturelle le matériel génétique. De plus, des modifications génétiques importantes du génome comme la juxtaposition de génomes élémentaires correspondant à la création de nouvelles espèces et le doublement du nombre chromosomique ne sont pas considérées comme conduisant à des OGM. Une nouvelle définition d'une plante OGM est alors proposée pour recouvrir ces situations : c'est une plante dont les gènes ou les génomes nucléaires ou cytoplasmiques ont été modifiés intentionnellement par l'intervention de l'Homme. Cette définition permet de recouvrir toutes les modifications de la séquence d'ADN des gènes et de la structure des génomes réalisées par le sélectionneur. Au niveau de la réglementation, en restant dans l'esprit de la directive 2001/18, il suffirait alors de préciser les techniques d'obtention conduisant à des OGM qui seraient

¹ Deux graphies sont acceptées : « transgénèse » et « transgenèse », mais, ici, on suit les recommandations du Ministère de la culture (<http://www.culture.fr/franceterme>) et de la Commission de terminologie et de néologie (Journal officiel du 14/9/1990 et du 22/9/2000 : <https://www.legifrance.gouv.fr/loda/id/LEGIARTI000006538739/1990-09-26/#LEGIARTI000006538739>).

exemptées et celles conduisant à des OGM relevant de la réglementation. Autrement dit, parmi tous les OGM, il y aurait des OGM non réglementés et des OGM réglementés.

Abstract

At the beginning of the terminology GMO, GMO or Genetically Modified Organism means organism derived by transgenesis. However, with the development of regulations for the marketing of GMO varieties, the meaning of GMOs has been broadened. According to the 2001/18 European Directive, a GMO is an organism whose genetic material has been modified in a manner that is not natural. The problem with this directive is to know among the tools used by the breeder which ones lead to non natural changes in genetic material. In addition, important genetic changes in the genome such as the juxtaposition of elementary genomes corresponding to the creation of new species and the doubling of the chromosome number are not considered as leading to GMOs. A new definition of a GMO plant is then proposed to cover these situations: it is a plant whose nuclear or cytoplasmic genes or genomes have been intentionally modified by human intervention. This definition covers all changes in gene DNA sequence and genome structure made by the breeder. At the regulatory level, remaining in the spirit of the 2001/18 directive, it would be sufficient to specify the techniques leading to GMOs that are exempted and those leading to GMOs under regulation. In other words, among all GMOs, there would be unregulated GMOs and regulated GMOs.

Mots clés

OGM, définition, réglementation

Keywords

GMO, definition, regulation

L'origine de la terminologie OGM

L'origine de la terminologie OGM ou « organisme génétiquement modifié » remonte à la conférence d'Asilomar en 1975, la première conférence internationale sur la sécurité des modifications génétiques, suite aux travaux de Paul Berg (1972) sur le transfert de séquences codantes d'ADN d'une bactérie dans l'ADN d'un virus (Jackson *et al.*, 1972). Il s'agissait de mettre en place un moratoire sur les manipulations génétiques chez les micro-organismes, afin d'éviter une dispersion dans l'environnement des bactéries génétiquement modifiées.

À cette conférence, la communauté scientifique parle de *genetically engineered organisms*. La terminologie OGM, en anglais GMO, pour *genetically modified organisms*, est apparue plus tard, dans les années 1985, avec le développement de la transgénèse chez différents organismes supérieurs, plantes et animaux. OGM signifie alors organisme obtenu par transgénèse, c'est-à-dire par le transfert dans son génome, par des moyens hors de la reproduction sexuée, d'un ou plusieurs gènes d'une autre espèce qui peut être très éloignée, voire d'un genre et même d'un règne différent ; il peut aussi s'agir d'un gène de la même espèce, auquel cas on parle plutôt de cisgénèse (Gallais et Ricroch, 2005).

Prise à la lettre, la terminologie OGM est malheureuse, car, en amélioration des plantes, toute variété présentant un nouveau caractère peut être considérée comme le résultat de modifications génétiques du matériel de départ. Cependant cette terminologie est entrée dans l'usage, avec un sens plus large que la seule modification des génomes par transgénèse. Il faut donc bien en préciser et en limiter le sens, afin d'éviter des confusions, notamment entre ce qu'est un OGM soumis à la réglementation et ce qu'est un OGM du point de vue

génétique. En conservant à la notion d'OGM son sens génétique, nous verrons qu'il y a des OGM non réglementés ou qui doivent être exclus ou exemptés (selon le choix du législateur) de la réglementation.

Les OGM selon la directive européenne 2001/18/EU et le Protocole de Carthagène

Dès les années 1990, avec une réglementation européenne sur les OGM, est apparue une définition plus large des OGM, valable des micro-organismes aux organismes supérieurs, plantes et animaux. Ainsi la directive européenne 90/220, puis la directive 2001/18/EU, ont défini un OGM comme « 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 ». Puis, à partir de cette définition génétique d'un OGM, la directive précise les techniques qui conduisent à des OGM relevant de la réglementation.

D'abord, chez les plantes, par son article 17, la directive 2001/18 écarte du champ de la réglementation, « les techniques de modifications génétiques qui ont été traditionnellement utilisées pour diverses applications et dont la sécurité est avérée depuis longtemps », mais sans en donner la liste. Selon le service scientifique de la Commission européenne (*Scientific Advice Mechanism*, SAM) et l'Agence européenne de sécurité sanitaire des aliments (*European Food Safety Authority*, Efsa), en ce qui concerne les plantes, les croisements interspécifiques et le doublement chromosomique sont clairement écartés.

Puis, après avoir donné sa définition d'un OGM, la directive précise dans l'annexe IA 1^{ère} partie les techniques qui conduisent à des OGM (dont la transgénèse et la fusion de cellules entre espèces éloignées), et, dans l'annexe IA 2^{ème} partie, elle donne les

techniques qui ne sont pas considérées comme entraînant une modification génétique réglementée (la fécondation *in vitro*, l'induction polyploïde). Dans l'annexe IB, elle cite les techniques de modification génétique à exclure du champ de la directive (la mutagénèse et la fusion cellulaire entre espèces proches), qui sont donc reconnues comme générant des OGM, mais non réglementés.

Dans la définition donnée par la directive, la référence au naturel avec l'expression « d'une manière qui ne s'effectue pas naturellement » pose le problème de définir ce qui est naturel et ce qui ne l'est pas. En effet, on peut remarquer que toutes ou la plupart des techniques biologiques utilisées reposent sur des phénomènes qui se produisent ou se sont produits dans la nature. C'est le cas notamment de la transgénèse (Gallais et Ricoch, 2005), de la fusion de cellules d'espèces différentes (Fuentes *et al.*, 2014) et des techniques de modification du génome en des points précis (on parle d'édition génomique) (Doudna et Charpentier, 2014). La différence essentielle entre la mise en œuvre de ces techniques dans les méthodes de sélection et ce qui se produit dans la nature est l'intervention de l'Homme pour maîtriser les phénomènes en cause et si cela conduit à un nouveau patrimoine génétique pour un organisme, celui-ci est un OGM. Au niveau des résultats obtenus, on peut aussi parler de modifications génétiques intentionnelles.

Une autre définition d'un OGM, en fait d'un OVM, ou organisme vivant modifié, a été donnée par le Protocole de Carthagène, en 2000. Selon cette définition « un organisme vivant modifié est un organisme contenant des combinaisons de matériel génétique inédites et obtenues par recours aux techniques de la biotechnologie moderne ». La définition précise les techniques dites « modernes » conduisant à des OVM : (1) « les techniques appliquées *in vitro* aux

acides nucléiques, y compris l'acide désoxyribonucléique (ADN) et l'introduction directe d'acides nucléiques dans des cellules ou organites », (2) « la fusion de cellules d'organismes n'appartenant pas à une même famille taxonomique, qui surmonte les barrières naturelles de la reproduction ». Cette définition recouvre essentiellement : la modification des génomes avec le transfert de gènes (nucléaires ou cytoplasmiques) dans un génome, la modification des gènes et certaines fusions cellulaires. Elle est donc plus restreinte que celle de la directive 2001/18.

Chez les plantes il existe des OGM écartés par la directive européenne et le Protocole de Carthagène

Des modifications profondes de l'organisation et du fonctionnement des génomes sont écartées d'entrée par la définition de la directive européenne, car considérées comme des modifications obtenues par des outils « traditionnellement utilisés » ; ces mêmes modifications sont aussi écartées par la définition du Protocole de Carthagène, car ne faisant pas appel aux « biotechnologies modernes ». Il s'agit principalement de la création de nouveaux génomes par hybridation interspécifique, de la modification du niveau de ploïdie et des translocations de fragments chromosomiques d'une espèce assez éloignée.

Ainsi, dans les deux définitions, les nouvelles espèces de plantes, créées par l'Homme, ne sont pas considérées comme des OGM. Pourtant, quoi de plus artificiel que les espèces synthétiques, obtenues par croisement interspécifique comme le *Triticale* (croisement blé x seigle) (Charrier et Bernard, 1981) et le *Tritordeum* (croisement blé dur x orge du Chili) (Martin *et al.*, 1999) ? Elles ne se sont pas produites dans la nature (le blé peut se croiser naturellement avec le seigle,

et plus difficilement avec l'orge, mais, dans les deux cas, sans doublement chromosomique, les plantes obtenues sont stériles), et le génome de ces nouvelles espèces résulte alors de la juxtaposition de deux génomes assez différenciés, ce qui entraîne de nombreuses nouvelles interactions entre gènes, d'où bien plus de modifications des caractères génétiques que la simple introduction d'un gène dans un génotype par transgénése. De plus, on ne comprend pas pourquoi, selon la directive 2001/18, une nouvelle espèce obtenue par des croisements interspécifiques n'est pas un OGM, alors qu'elle l'est par fusion de protoplastes (cellules débarrassées de leur paroi celluloseuses). Il n'y a en effet pas lieu de distinguer deux modes d'obtention de génomes qui conduisent au même résultat.

Un autre exemple de modification profonde des génomes, écartée par les deux définitions, est la modification du niveau de ploïdie, qui a des conséquences importantes sur la méiose et l'effet des gènes. Certes, le doublement du nombre chromosomique peut se produire dans la nature, mais il n'est pas très fréquent, et il se produit selon un autre mécanisme, par production de gamètes non réduits (donc à nombre double de chromosomes) (Ramsey et Schemske, 1998). Ainsi la pastèque presque sans pépins, très appréciée du consommateur, qui est triploïde (c'est-à-dire avec trois fois le génome de base, car obtenue par croisement d'un parent diploïde avec un parent autotétraploïde dérivé par doublement chromosomique d'un autre parent diploïde), ce qui conduit à une méiose anormale et une quasi-stérilité, n'est-elle pas un OGM ?

La modification du niveau de ploïdie, qui est une modification génétique importante du génome, n'affecte pas les gènes eux-mêmes, mais leur régulation ou leur expression. Ainsi, chez une plante autotétraploïde (avec quatre fois le génome de base) avec deux allèles A et a à un locus,

un allèle *A* a un effet différent selon le nombre de *A* présents : un (*Aaaa*), deux (*AAaa*), trois (*AAAa*) ou quatre (*AAAA*). Avec des modifications de taille des cellules, il en résulte des modifications de nombreux caractères (par exemple, les feuilles sont plus longues, les tiges sont moins ramifiées, etc.) qui justifient l'utilisation du doublement chromosomique en amélioration des plantes, notamment chez les graminées fourragères, comme source de nouvelle variabilité génétique permettant d'augmenter la digestibilité des fourrages (Gallais, 2003 ; 2013). Ces modifications du génome doivent donc être couvertes par la définition génétique d'un OGM. À noter d'ailleurs qu'au début du XX^e siècle, avec les travaux du généticien de Vries (1909), le doublement du nombre chromosomique, comme tous les remaniements chromosomiques (translocations, inversions de segments chromosomiques), était considéré comme une mutation.

On peut aussi noter des modifications profondes du génome du blé tendre, non considérées comme des OGM par la directive 2001/18, obtenues par ingénierie cytogénétique conduisant à des remplacements de longs segments (bras de chromosomes) du blé tendre, par des segments de chromosomes plus ou moins différenciés (dits homéologues) d'espèces plus ou moins apparentées ; on parle alors de translocations de fragments chromosomiques (Jahier, 1982 ; 2010). Ainsi, chez certaines variétés européennes de blé tendre, un long segment d'un chromosome de leur génome est en fait un segment homéologue d'un chromosome du seigle. Or, comme signalé précédemment, le blé et le seigle ne donnent pas des descendants fertiles ; un tel phénomène a donc très peu de chance de se produire naturellement. À noter que la structure allopolyploïde du génome du blé tendre (juxtaposition de trois génomes élémentaires homéologues) est favorable pour de tels remaniements.

De même, le cas du géniteur de départ de la variété de blé tendre « Renan » est intéressant à signaler. Ce géniteur a été obtenu par le transfert de gènes d'*Aegilops ventricosa*, espèce assez éloignée du blé tendre, par l'intermédiaire d'une espèce « pont », le blé dur qui peut se croiser avec les deux espèces (Maïa, 1967). Le séquençage du génome de ce géniteur montre, en position télomérique (à l'extrémité du chromosome), une translocation homéologue d'un bloc chromosomique (10 % du bras chromosomique) d'*Aegilops ventricosa* qui porte la résistance à trois différentes races de rouilles et une résistance aux nématodes (Gao *et al.*, 2021). Pour la résistance au piétin verse, localisée sur un autre chromosome, et aussi héritée d'*Aegilops ventricosa*, les résultats du séquençage du génome sont encore en cours d'interprétation dans l'UMR GDEC INRAE de Clermont-Ferrand pour voir s'il s'agit d'une translocation homéologue ou d'une simple recombinaison à la méiose entre chromosomes plus ou moins homologues. Les premières interprétations sont en faveur là aussi d'une translocation en position télomérique (Choulet, 2021). Ces cas de translocations de fragments chromosomiques d'espèces assez éloignées doivent être considérés comme des OGM sur le plan génétique. D'ailleurs, l'éloignement génétique de l'espèce donneuse du segment chromosomique entraîne l'absence de crossing-overs dans ce segment chez les plantes hétérozygotes pour ce segment du fait de sa différenciation. Dans le cas de la variété de blé « Renan », pour le segment chromosomique portant la résistance au piétin verse issue d'*Aegilops ventricosa*, s'il s'agissait simplement de l'introduction d'un nouvel allèle à un locus du blé tendre, compte tenu du mode de transfert qui ne peut pas se produire naturellement, le résultat devrait être encore considéré comme un OGM (Gallais, 2021).

Une nouvelle définition d'un OGM pour les plantes, plus précise

En gardant le point de vue génétique de la directive européenne et de la définition du Protocole de Carthagène, afin d'avoir plus de cohérence dans ce qui est reconnu OGM et ce qui ne l'est pas et couvrir les cas précédents de modifications du génome nucléaire, il serait préférable de définir simplement un OGM en amélioration des plantes comme « une plante dont les gènes ou les génomes nucléaires ou cytoplasmiques ont été modifiés intentionnellement par l'intervention de l'Homme ».

Dans cette définition, ce qui est important, c'est l'intervention de l'Homme pour une modification intentionnelle de la séquence d'ADN des gènes ou de la structure des génomes, en y incluant la création de nouveaux génomes. Cette définition couvre sans ambiguïté tous les cas de modifications possibles de la séquence

d'ADN des gènes ou de la structure des génomes (Tableau 1).

La modification de la séquence d'ADN des gènes concerne la mutagenèse (aléatoire ou ciblée) au niveau des gènes nucléaires et cytoplasmiques (des chloroplastes et des mitochondries). La modification des associations d'allèles présents aux différents locus par recombinaison génétique à la méiose et sélection est exclue de cette définition, car il n'y a ni modification de la séquence d'ADN des gènes eux-mêmes, ni modification du génome. Par génome nucléaire, il faut comprendre l'ensemble structuré des locus d'un individu (l'ensemble des chromosomes) d'une espèce ; c'est l'ensemble possible des sites pour les gènes ; il recouvre donc l'ensemble des locus, et aussi le niveau de ploïdie. À partir de cette définition, plusieurs types de modifications des génomes nucléaires peuvent être envisagés. L'insertion d'un gène supplémentaire dans un génome quelle que

Tableau 1. Techniques ou types de modifications des gènes et des génomes conduisant à des OGM, selon la définition proposée. Voir la signification de SDN1, SDN2 et SDN3 dans le texte.

Unités génétiques modifiées	Technique ou type de modification
Gènes	<ul style="list-style-type: none"> - mutagenèse aléatoire* - mutagenèse dirigée* (SDN1*, <i>base editing</i>*), - substitution de séquences homologues* (SDN2*) - modification des gènes cytoplasmiques*
Génomes	<ul style="list-style-type: none"> - transgénèse, SDN3 (gène étranger) - cisgénèse*, SDN3 (gène de l'espèce)* - translocations de fragments chromosomiques* - synthèse partielle du génome nucléaire - modification du niveau de ploïdie* - création de nouveaux génomes nucléaires par croisements interspécifiques ou fusion de protoplastes (1) entre espèces proches*, (2) entre espèces éloignées - modifications des génomes cytoplasmiques* - nouvelles associations génome nucléaire x génomes cytoplasmiques*

* en conservant l'esprit de la directive 2001/18, il est proposé que ces techniques ou types de modifications soient exclues de la réglementation (voir texte).

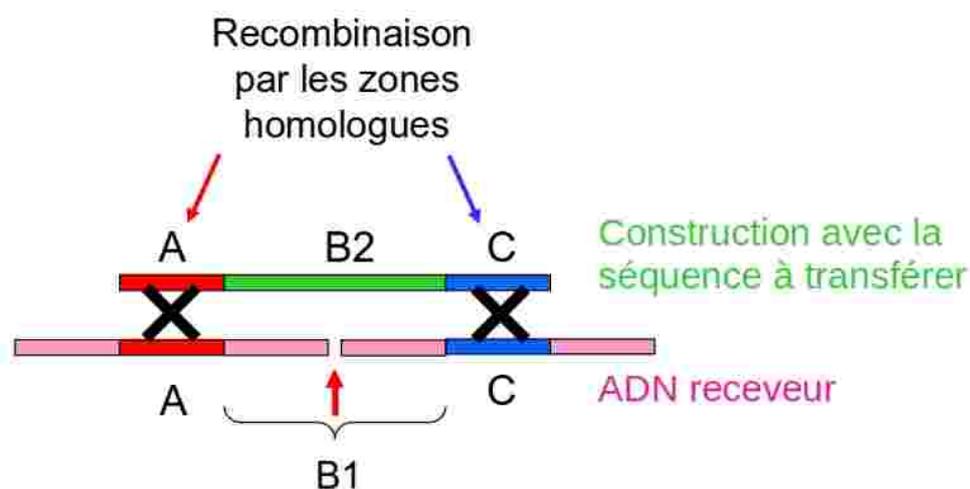


Figure 1. La technique d'édition du génome (SDN2) permet de remplacer une séquence d'un allèle par une autre séquence homologue et peut aller jusqu'à remplacer de façon précise un allèle par un autre. Dans ce cas, seul l'allèle est transmis ; par rapport à la méthode par voie sexuée par rétro-croisement, il en résulte un gain de temps et une grande précision (seul l'allèle d'intérêt est transmis). Ici, B1 est la séquence à remplacer, B2 la séquence à transférer. A et C sont des séquences situées de part et d'autre de la séquence à transférer. La flèche verticale indique le point de coupure par l'enzyme (nucléase).

soit la méthode de transfert, par la transgénèse (aléatoire ou ciblée) ou par ingénierie cytogénétique avec croisements entre espèces non interfertiles, de même que la translocation d'un fragment chromosomique, correspondent à des modifications du génome nucléaire.

La création de nouveaux génomes est un autre type de modification des génomes nucléaires ; elle correspond, d'une part, à la modification du niveau de ploïdie et, d'autre part, à la création des nouvelles espèces ou espèces synthétiques, dont le génome réunit les génomes élémentaires d'espèces sexuellement incompatibles, quelle que soit la méthode d'obtention (croisements interspécifiques ou fusion de protoplastes). La modification des génomes nucléaires et cytoplasmiques couvre aussi la création de nouvelles combinaisons génome nucléaire x génome cytoplasmique, comme les cas de stérilité mâle obtenus par croisement

interspécifique ou par fusion de protoplastes.

La création de nouveaux génomes pourrait aller jusqu'à des génomes complètement artificiels, ce que l'on sait faire chez les bactéries (Gibson *et al.*, 2010). Chez la levure, Dymond *et al.* (2011) ont synthétisé de longs segments chromosomiques, qui, introduits à la place de leur homologue naturel, étaient bien fonctionnels. Une telle modification n'est pas encore possible pour les organismes supérieurs, plantes et animaux, mais Yu *et al.* (2016) ont déjà proposé de construire, pour les plantes, un chromosome artificiel qui serait porteur des transgènes introduits, cela pour éviter les effets de position de l'insertion des transgènes.

Les techniques utilisées pour modifier les gènes ou les génomes peuvent être plus ou moins dirigées. Ainsi la découverte des nucléases, enzymes qui peuvent



Figure 2. Photo de symptômes d'oidium de la vigne sur feuilles et grappes (Photo BASF). L'édition du génome permet de diriger les mutations de certains gènes (méthode SDN1). Chez la vigne la résistance à l'oidium a ainsi pu être obtenue (Wan et al., 2020). L'allèle de résistance pourrait donc être généré chez n'importe quel cépage sans changer ses caractéristiques œnologiques, alors que par voie sexuée, par la technique de rétrocroisement, il faudrait une quinzaine d'années pour introduire l'allèle de résistance et il y aurait changement de certaines caractéristiques du cépage.

couper la chaîne d'ADN en des points précis du génome, a conduit à trois types de techniques de modification des gènes d'un génome, dénommées SDN, pour *site directed nucleases* (Casacuberta et Nogué, 2016) : (1) SDN1, où la séquence d'ADN d'un gène est coupée en un point précis et on laisse la réparation se faire ; il en résulte en général une réparation conforme et, dans quelques cas, une modification avec perte aléatoire ou ajout de quelques bases, d'où une mutation, (2) SDN2, où une séquence d'un gène est remplacée par une séquence homologue de la même espèce ou d'espèces apparentées, ou d'un gène orthologue, c'est-à-dire d'un gène d'une espèce plus éloignée, dérivant d'un même gène ancêtre, ce qui conduit à un nouvel allèle et peut aller jusqu'au remplacement

d'un allèle par un autre (Figure 1), et (3) SDN3, qui permet d'insérer un nouveau gène en un point précis du génome, ce qui correspond à une transgénèse dirigée et est donc en fait une technique de modification du génome ; le gène inséré peut être de la même espèce (cas de cisgénèse) ou d'espèces différentes.

Ainsi, les techniques de mutagenèse sont de plus en plus précises : la mutagenèse aléatoire ne fait qu'augmenter la fréquence des mutations qui se produisent spontanément ; avec l'édition du génome (méthode SDN1) on cible un locus (Figure 2), mais il y a encore des aléas, et avec les techniques de *base editing*, la mutation devient totalement dirigée, puisque l'on peut remplacer de façon dirigée une base de la chaîne d'ADN par une autre (Kim, 2018) ; avec les techniques de *prime editing* on peut éditer une séquence de plus d'une dizaine de bases (Anzalone et al., 2019).

Des techniques « non naturelles », qui, du point de vue génétique, ne conduisent pas à des OGM

La définition proposée, comme celle qui est donnée par la directive 2001/18 ou celle du Protocole de Carthagène, se place du point de vue génétique. Du point de vue biologique, il y a d'autres organismes obtenus de façons « non naturelles », l'intervention du sélectionneur, mais qui ne conduisent pas à des modifications intentionnelles du patrimoine génétique.

C'est notamment le cas de l'haplodiploïdisation, une technique aujourd'hui très utilisée en amélioration des plantes pour obtenir rapidement des lignées à partir d'un croisement de deux plantes : elle consiste à régénérer des plantes haploïdes à partir des cellules mères des gamètes, par androgenèse (à partir des microspores) ou gynogenèse (à partir des ovules), puis à doubler leur nombre de

chromosomes pour obtenir des plantes diploïdes, parfaitement homozygotes.

De tels phénomènes peuvent se produire naturellement chez certaines espèces, mais ils sont rares. L'haploïdisation peut aussi être obtenue par des croisements interspécifiques (cas chez l'orge *Hordeum vulgare* avec le croisement par *Hordeum bulbosum*, ou même par le maïs) ou par croisement avec des génotypes inducteurs (cas chez le maïs) (Gallais, 2013). Si l'on suppose que ces techniques n'agissent pas sur les gènes nucléaires, alors les plantes obtenues ne sont pas des OGM du point de vue génétique. C'est aussi le cas de la régénération maîtrisée de plantes à partir de fragments de tissus ou de cellules.

De même, l'autofécondation chez les plantes allogames avec un sachet qui isole l'inflorescence, n'est pas naturelle : elle se fait par l'intervention de l'Homme. Toutefois elle conduit à un organisme issu de plantes dont les gènes n'ont pas été intentionnellement modifiés par l'Homme. Ce n'est donc pas un OGM au sens de la définition de la directive 2001/18 comme au sens de la définition proposée. Cependant, chez les plantes allogames, on peut remarquer que la régulation des gènes peut être très modifiée par l'homozygotie du génome : ainsi une lignée de maïs est un peu un « monstre » créé par l'Homme, car la forte dépression de consanguinité s'explique bien par la modification de l'environnement génétique des gènes, qui modifie notamment leur régulation et leur expression (Gallais, 2009).

On peut aussi s'interroger sur le statut d'un hybride contrôlé entre deux lignées : c'est un organisme non naturel, mais ce n'est pas un OGM au sens de la définition proposée, puisque les gènes, aux mutations spontanées près, sont les mêmes que chez les parents. De façon plus générale, avec la définition proposée, un individu issu du croisement de deux plantes ne peut pas être considéré comme un OGM si ses gènes n'ont pas été

modifiés par rapport à ses parents par l'intervention de l'Homme. Cependant, comme souligné précédemment, la régulation génique peut être modifiée par rapport aux parents lignées pures.

Les variétés hybrides obtenues par l'utilisation d'un système de stérilité mâle intraspécifique (déterminée à la fois par des gènes nucléaires et des gènes mitochondriaux) ne sont pas non plus des OGM car ce système est naturel chez des espèces à fécondation croisée avec des populations constituées d'un mélange de plantes mâles et femelles fertiles (dites hermaphrodites) et de plantes mâles stériles (uniquement femelles) ; en outre, il n'y a pas modification de gènes.

Si la stérilité mâle est obtenue par croisements interspécifiques ou en faisant appel à la fusion de protoplastes d'espèces différentes (cas de la stérilité mâle « Ogu-INRA » chez le colza et autres Brassicacées), cela conduit à de nouvelles associations entre gènes mitochondriaux, chloroplastiques et nucléaires, et donc, d'après la nouvelle définition d'un OGM, ce seraient des OGM, quel que soit le mode d'obtention. D'après la directive 2001/18, seule la fusion de protoplastes conduit à des OGM, alors que le résultat est le même que par croisements interspécifiques, qui eux ne sont pas considérés comme conduisant à des OGM, ce qui traduit un manque de cohérence sur le plan génétique.

Le rétrocroisement, ou back-cross, qui conduit à remplacer par voie sexuée, à un locus, un allèle par un autre, ne conduit pas non plus à un OGM, car le gène transféré n'a pas été modifié (notons que, selon la directive 2001/18, la même opération par SDN2 conduit à un OGM réglementé, ce qui n'est pas cohérent). D'une façon plus générale, la sélection traditionnelle qui fait appel aux systèmes de reproduction, comme l'autofécondation et le croisement, modifie l'association des allèles, et la variété obtenue

correspond à une association particulière d'allèles, mais elle n'est pas un OGM, car, au niveau du matériel de départ, les allèles eux-mêmes n'ont pas été modifiés par l'intervention de l'Homme. Ainsi, selon la définition proposée, la sélection généalogique comme la sélection assistée par marqueurs ne peuvent pas être considérées comme conduisant à des OGM.

Parmi tous les OGM du point de vue génétique, il faut distinguer OGM réglementés et OGM non réglementés

La réglementation des OGM doit venir après leur définition génétique. Il peut alors y avoir, parmi tous les OGM possibles du point de vue génétique, des OGM réglementés et des OGM non réglementés. Pour cela, la directive européenne 2001/18 fait intervenir la sécurité sanitaire et environnementale, par application du principe de précaution. Cette directive est fondée sur les techniques d'obtention des modifications génétiques et non sur les produits (les caractères des plantes) : ce sont les techniques en elles-mêmes qui entraîneraient des risques au niveau des produits, ce qui n'a jamais été démontré.

Si l'on reste dans l'esprit de la directive 2001/18, il faudrait d'abord exclure clairement de la réglementation sur les OGM toutes les techniques classiquement utilisées en amélioration des plantes qui ne modifient pas les gènes ou les génomes et, donc, ne conduisent pas à des OGM du point de vue génétique : l'autofécondation, le croisement, la culture *in vitro*, la fécondation *in vitro*, l'haplodiploïdisation faisant appel à l'androgenèse, ou à la gynogenèse, ou au croisement avec des géniteurs inducteurs d'haploïdie, la sélection généalogique, la sélection assistée par marqueurs.

Ensuite on devrait exempter de la réglementation des techniques qui modifient les gènes ou les génomes et, donc, conduisent à des OGM, mais qui, selon les

termes de la directive, sont classiquement utilisées et avec une sécurité avérée : la mutagenèse aléatoire, les croisements interspécifiques, la translocation de fragments chromosomiques homéologues, le doublement de chromosomes et, plus généralement, la modification du niveau de polyploïdie.

Il faudrait aussi exempter de la réglementation (1) la fusion de protoplastes d'espèces pouvant échanger du matériel génétique par des méthodes traditionnelles, qui conduit à des organismes pouvant être obtenus par voie sexuée, mais plus rapidement, et (2) la mutagenèse dirigée (SDN1 et l'édition d'allèles base à base) qui conduisent à des modifications géniques de même nature que la mutagenèse aléatoire, ainsi que le remplacement par SDN2 d'une séquence d'un allèle par une autre séquence homologue de la même espèce ou des espèces apparentées ou d'un gène orthologue, en y incluant le remplacement d'un allèle par un autre qui peut être réalisé par rétrocroisement, mais avec beaucoup plus de temps et moins parfaitement.

Malheureusement cela n'a pas été la logique de la Cour européenne de justice, qui, dans son arrêt du 25 juillet 2018, a confirmé que les variétés obtenues par des outils de mutagenèse « traditionnelle » avant 2001 sont exclues de la réglementation OGM, tandis que celles qui ont obtenues après 2001 par les techniques d'édition du génome sont considérées comme des OGM relevant de cette réglementation, ce qui conduit à des incohérences : ainsi, chez le maïs ou la pomme de terre, une variété avec l'allèle *waxy*, qui augmente la teneur en amylopectine de l'amidon, sera considérée OGM ou non selon le mode d'obtention de cet allèle, édition du génome ou mutagenèse aléatoire (Huang *et al.*, 2020).

Avec cette approche, compte tenu de la définition donnée d'un OGM, on aurait des variétés OGM exemptées de la réglementation ou OGM non réglementés,

équivalent de l'annexe IB de la directive 2001/18 ; ce serait le cas des variétés (1) portant des mutations obtenues par mutagenèse aléatoire ou dirigée, en y incluant les mutations ponctuelles par SDN1 et édition base à base ainsi que la modification d'un allèle par SDN2 avec des séquences homologues de l'espèce ou des espèces apparentées ou d'un gène orthologue, (2) de nouvelles espèces obtenues par croisements interspécifiques ou par fusion de protoplastes entre espèces pouvant échanger du matériel génétique, et (3) de plantes dont on a modifié le niveau de ploïdie.

Cela engloberait donc les cas de la directive 2001/18 où la mutagenèse aléatoire est bien exclue de la directive (exclusion confirmée par l'arrêt de la Cour européenne de justice du 25 juillet 2018), de même que la fusion de protoplastes entre espèces proches (annexe IB) ; quant au doublement du nombre de chromosomes, il n'a pas été considéré comme une technique conduisant à des OGM, ce qui est incohérent du point de vue génétique (annexe IA, deuxième partie).

Les techniques conduisant à des OGM réglementés (équivalent de l'annexe IA, première partie de la directive 2001/18) seraient alors : (1) la transgénèse aléatoire ou dirigée par SDN3, insérant un gène étranger en un point précis du génome, et (2) la fusion de protoplastes entre espèces ne pouvant pas échanger de matériel génétique par des méthodes utilisées classiquement en sélection. Ces techniques devraient être revues régulièrement, en fonction des connaissances sur les risques et de l'évolution des outils avec leur maîtrise de plus en plus grande.

Ainsi, depuis la mise en œuvre de la transgénèse pour la création variétale, au début des années 1990, soit depuis 30 ans environ, il n'est apparu aucun danger sanitaire avec les variétés transgéniques, et les risques environnementaux soulignés ne peuvent pas être attribués à l'outil utilisé, mais à l'usage fait de variétés transgéniques portant certains

caractères, telle la tolérance aux herbicides. En outre, la maîtrise de la transgénèse, notamment avec la maîtrise du site d'insertion du transgène, est de plus en plus grande. Aujourd'hui, avec les connaissances acquises, la transgénèse aléatoire ou dirigée devrait donc être retirée de la liste des techniques conduisant à des OGM réglementés, et les variétés transgéniques devraient être évaluées pour les caractères qu'elles apportent avec leurs bénéfices et leurs risques éventuels.

Les propositions qui précèdent ne changent rien dans ce qui relève actuellement de la réglementation selon la directive 2001/18. Elles mettent d'abord plus de cohérence dans ce qui est appelé OGM, ce qui implique de modifier la définition donnée d'un OGM. Ainsi elles conduisent à préciser les techniques traditionnellement utilisées évoquées dans l'annexe 17 ; un certain nombre de techniques en seraient exclues, notamment les croisements interspécifiques entre espèces non interfertiles, la manipulation du degré de ploïdie et les translocations de fragments chromosomiques qui conduisent bien à des OGM, mais qui seraient exemptés de la réglementation.

Ensuite elles y ajoutent les techniques d'édition du génome qui conduisent à des OGM, en exemptant de la réglementation les variétés obtenues par l'utilisation des techniques d'édition d'allèles qui conduisent à des mutations géniques ou à des substitutions de séquences avec des séquences homologues de l'espèce ou des espèces apparentées, ou de séquences issues de gènes orthologues.

L'exemption de la directive des plantes avec des allèles modifiés par édition génomique a été proposée en France et en Allemagne par l'AFBV et son homologue allemand le WGG (respectivement Association française des biotechnologies végétales et *Wissenschaft-lerkreis Grüne Gentechnik* e.V.). Les exemptions

proposées recouvrent quatre catégories de modifications quelles que soient les techniques utilisées pour les obtenir : (1) l'allèle édité est déjà connu dans l'espèce ou ses apparentées, (2) l'allèle édité correspond à un gène orthologue, (3) l'allèle édité pourrait être obtenu par mutagenèse spontanée ou induite et (4) le gène connu dans l'espèce ou ses apparentés est inséré dans un site donné de son génome (cas de cisgenèse). L'Académie d'agriculture de France (2020) a pris position en faveur de l'utilisation des techniques d'édition du génome dans la mesure où tout allèle réécrit le serait de sorte que la fonction du gène qui en résulte procède de celle d'un autre allèle ou d'un gène orthologue. Au niveau européen, les académies européennes des sciences (AIEA, 2020) encouragent fortement la modification de la réglementation européenne sur les OGM pour permettre à l'agriculture de bénéficier de l'apport de l'édition du génome à l'amélioration des plantes.

Au niveau mondial, les États-Unis ont déjà exclu de leur propre réglementation sur les OGM les modifications obtenues par édition d'allèles (par mutation dirigée ou substitution de séquences par des séquences homologues de l'espèce ou de ses apparentés), et les variétés qui en dérivent peuvent être, et sont déjà, commercialisées sans réglementation spécifique. Au Canada, la réglementation des modifications génétiques, qui recouvre celle de la sélection conventionnelle, est fondée sur le produit, et non sur la méthode d'obtention : il n'y a donc aucune réglementation spécifique pour les variétés ayant fait appel à l'édition génomique. Actuellement plus d'une vingtaine de pays ont des réflexions pour exclure de leur réglementation OGM des variétés ayant fait appel à certaines techniques d'édition d'allèles en se fondant soit sur les techniques utilisées, soit sur la nature de la modification réalisée (de l'allèle édité) ou le type de plante produite (Menz *et al.*, 2020).

Les propositions faites mettent aussi plus de cohérence dans ce qui relève de la réglementation OGM. Ainsi des mutations géniques obtenues par mutagenèse aléatoire ou par mutagenèse dirigée, conduisant au même phénotype, ou des génomes nouveaux obtenus par croisements interspécifiques ou fusion de protoplastes, conduisant à la même structure génomique, ne peuvent pas avoir des statuts différents selon leurs modes d'obtention ; c'est le résultat au niveau de la modification génétique ou génomique qui compte. En conséquence, les propositions faites conduisent à seulement deux catégories d'OGM : ceux qui relèvent de la réglementation et ceux qui n'en relèvent pas, alors qu'avec la réglementation actuelle il y a des modifications majeures du génome, qui du point de vue génétique conduisent à des OGM, mais ne sont pas considérées comme telles par la directive 2001/18 car obtenues par des techniques « traditionnellement » utilisées par le sélectionneur.

Cependant, au-delà d'une simple révision de la directive 2001/18 tenant compte des connaissances génétiques actuelles et du développement des nouveaux outils d'édition du génome, il est clair qu'il en faudrait une révision en profondeur et que la réglementation ne devrait pas être fondée sur les techniques, mais sur le produit, c'est-à-dire sur les caractères des plantes obtenues par les modifications génétiques. Ce ne sont pas les méthodes de modification génétique en elles-mêmes qui présentent des risques, mais, éventuellement, les caractères des plantes obtenues ou l'utilisation de ces plantes. C'est au niveau des plantes obtenues, selon leurs caractères, que l'on doit décider s'il faut faire des études spécifiques pour commercialiser les plantes génétiquement modifiées. Cela conduit donc à des études des bénéfices et des risques au cas par cas. À noter qu'au niveau mondial, le Canada a une réglementation fondée sur

Notes académiques de l'Académie d'agriculture de France
Academic Notes from the French Academy of Agriculture
(N3AF)
Opinion

les caractéristiques des plantes obtenues et non sur les techniques utilisées pour réaliser les modifications génétiques, avec des études au cas par cas (Health Canada, 2021). C'est la solution la plus logique.

Remerciements

L'auteur tient particulièrement à remercier d'une part Georges Pelletier et Fabien Nogué, pour leurs remarques très constructives sur le manuscrit, ainsi que pour certaines références, et, d'autre part, Philippe Dumont et Georges Freyssinet pour leurs commentaires sur les aspects réglementaires.

Références

Académie d'agriculture de France, 2020. *Réécriture du génome, éthique et confiance*. Avis du 8/1/2020.

AFBV. 2021. *Explanatory Note supporting the AFBV-WGG Initiative. Suggestions to enable the development of genome editing in Europe*. <https://www.biotech-gm-food.com/wissenschaft/afbv-wgg-explanatory-note-supporting-the-initiative-regulation-genome-editing>.

AllEA. 2020. *Report reviews debate on genome editing for crop improvement*. [https://allea.org/Academies' report reviews debate on genome editing for crop improvement/](https://allea.org/Academies%20report%20reviews%20debate%20on%20genome%20editing%20for%20crop%20improvement/).

Anzalone AV, Randolph PB, Liu DR. 2019. Search-and-replace genome editing without double-strand breaks or donor DNA, *Nature*, 576, 149-157.

Berg P, Baltimore D, Brenner S, Roblin III RO, Singer MF. 1975. *Summary Statement of the Asilomar Conference on Recombinant DNA Molecules, Proceedings of the National Academy of Science*, 72, 6, 1981-1984.

Casacuberta JM, Nogué F. 2016. Impact des nouvelles techniques de modification des génomes sur la sélection végétale, *Potential de la science pour une agriculture durable* (publication Académie d'agriculture de France). <https://www.academie-agriculture.fr/academie/grouper-de-travail/potentiels-de-la-science-pour-une-agriculture-durable>

Charrier A, Bernard M. 1981. Hybridation interspécifique et amélioration des plantes. III. Amphiploïdes et formes introgressives, *Comptes rendus de l'Académie d'agriculture de France*, 12, 1025-1040.

Choulet F. 2021. Communication personnelle.

Commission européenne. 1990. *Directive du Conseil du 23 avril 1990 relative à la dissémination volontaire d'organismes génétiquement modifiés dans l'environnement (90/220/CEE)*.

Commission européenne. 2001. *Directive 2001/18/CE du Parlement européen et du conseil du 12 mars 2001 relative à la dissémination volontaire d'organismes génétiquement modifiés dans l'environnement et abrogeant la directive 90/220/CEE du Conseil*. <https://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=CONSLEG:2001L0018:20080321:FR:PDF>

Cour européenne de Justice. 2018. *Arrêt du 25/07/2018*. <https://curia.europa.eu/jcms/upload/docs/application/pdf/2018-07/cp180111fr.pdf>

Doudna J, Charpentier E. 2014. The new frontier of genome engineering with CRISPR-Cas9, *Science*, 346, 1077.

Dymond JS, Richardson SM, Coombes CE, Babatz T, Muller H, Annaluru N, Blake WJ, Schwerzmann JW, Dai J, Lindstrom DL, Boeke AC, Gottschling DE, Chandrasegaran S, Bader JS, Boeke JD. 2011. Synthetic

Notes académiques de l'Académie d'agriculture de France
Academic Notes from the French Academy of Agriculture
(N3AF)
Opinion

chromosome arms function in yeast and generate phenotypic diversity by design, *Nature*, 477, 471-476.

EFSA. 2012. *Panel on Genetically Modified Organisms (GMO); Scientific opinion addressing the safety assessment of plants developed through cisgenesis and intragenesis*, *EFSA Journal*, 10(2), 2561-2594.

Fuentes I, Stegemann S, Golczyk H, Karcher D, Bock R. 2014. Horizontal genome transfer as an asexual path to the formation of new species, *Nature*, 511, 232-235.

Gallais A. 2003. *Quantitative genetics and breeding methods in autopolyploid plants*. Editions Quae, Paris.

Gallais A. 2009. *Hétérosis et variétés hybrides en amélioration des plantes*. Éditions Quae, Paris.

Gallais A. 2013. De la domestication à la transgénèse, Évolution des outils pour l'amélioration des plantes. Éditions Quae, p. 91-92.

Gallais A., 2021. *Qu'est-ce qu'une variété OGM ? Exemple de la variété de blé tendre « Renan »*, *Phytoma*, 742, 46-48.

Gallais A, Ricroch A. 2006. *Plantes transgéniques : faits et enjeux*. Éditions Quae, Paris.

Gao L, Koo DH, Juliana J, Rife T, Singh D, Lemes da Silva C, Lux T, Dorn KM, Clinesmith M, Silva P, Wang X, Spannagl M, Monat C, Friebe B, Steuernagel B, Muehlbauer GJ, Walkowiak S, Pozniak C, Singh R, Stein N, Mascher M, Fritz A, Poland J2021. The *Aegilops ventricosa* 2Nv-S segment in bread wheat: cytology, genomics and breeding, *Theoretical and Applied Genetics*, 134, 529–542.

Gibson GD, Glass JI, Lartigue C, Noskov VN, Chuang R-Y, Algire MA, Benders GA, Montague MG, Ma L, Moodie MM, Merryman C, Vashee S,

Krishnakumar R, Assad-Garcia N, Andrews-Pfannkoch C, Denisova EA, Young L, Qi ZQ, Segall-Shapiro TH, Calvey CH, Parmar PP, Hutchison III CA, Smith HO, Venter JG. 2010. Creation of a bacterial cell controlled by a chemically synthesized genome, *Science*, 329 (5987), 52-56.

Health Canada, 2021. *Proposed Changes to Health Canada Guidance on the interpretation of Division 28 of Part B of the Food and Drug Regulations (the Novel Food Regulations): When is a food that was derived from a plant developed through breeding a “novel food”?*, https://cban.ca/wp-content/uploads/Proposed-HC-Guidance-Novelty-Interpretation-2021_03_12-EN.pdf

Huang L, Sreenivasulu N, Liu Q. 2020. Waxy editing: old meets new, *Trends in Plant Science* 25, 963-966.

Jackson DA, Symons RH, Berg P. 1972. Biochemical method for inserting new genetic information into DNA of simian virus 40: circular SV40 molecules containing lambda-phage genes and the galactose operon of *E. coli*, *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 69, 2904-2909.

Jahier J. 1982. *Utilisation d'hybrides interspécifiques dans l'amélioration du blé*, *Le Sélectionneur Français*. 30, 5-12.

Jahier J. 2019. *Évaluation et exploitation de translocations blé-seigle dans le blé tendre*. Colloque FSOV, 8 janvier 2019.

Kim JS. 2018. Precision genome engineering through adenine and cytosine base editing, *Nature Plants*, 4, 148–151.

Maïa N. 1967. Obtention de blés tendres résistants au piétin verse par croisements interspécifiques blés x *Aegilops*, *Comptes rendus de l'Académie d'agriculture de France*, 53, 149-154.

Notes académiques de l'Académie d'agriculture de France
Academic Notes from the French Academy of Agriculture
(N3AF)
Opinion

Martin A, Alvarez JB, Martin LM, Barro F, Ballesteros J. 1999. Development of *Tritordeum*: A Novel Cereal for Food Processing, *Journal of Cereal Science*, 30, 85–95.

Menz J, Modrzejewski D, Hartung F, Wilhelm R, Sprink T. 2020. Genome Edited Crops Touch the Market: A View on the Global Development and Regulatory Environment, *Frontiers in Plant Science*, doi 11:586027.

Ramsey J, Schemske DW. 1998. Pathways, mechanisms and rates of polyploid formation in flowering plants, *Annual Review in Ecology, Evolution and Systematics*, 29, 467–501.

Protocole de Carthagène, 2001.
<http://bch.cbd.int/protocol/text/>

SAM. 2017. *New Techniques in Agricultural Biotechnology*, DOI 10.2777/17902.

SAM. 2018. *Statement by the Group of Chief Scientific Advisors. A Scientific Perspective on the Regulatory Status of Products Derived from Gene Editing and the Implications for the GMO Directive*,
https://ec.europa.eu/info/sites/info/files/2018_11_gcsa_statement_gene_editing_1.pdf.

de Vries H. 1909. *Espèces et variétés : Leur naissance par mutation* (traduction Blaringhem L). Librairies Félix Alcan et Guillaume réunies, Paris.

Wan DY, Guo Y, Cheng Y, Hu Y, Xiao S, Wang Y, Wen YQ. 2020. CRISPR/Cas9-mediated mutagenesis of VvMLO3 results in enhanced resistance to powdery mildew in grapevine (*Vitis vinifera*), *Horticulture Research*, 7, 116, 1-14.
<https://doi.org/10.1038/s41438-020-0339-8>.

Yu W, Yau YY, Birchler JA. 2016. Plant artificial chromosome and its potential application in genetic engineering, *Plant Biotechnology Journal*, 14, 1175-1182.

Édité par

Michel Dron, professeur émérite de biologie végétale à l'Université Paris-Saclay, membre de l'Académie d'agriculture de France

Rapporteurs

Les réviseurs souhaitent rester anonymes.

Rubrique

Cet article a été publié dans la rubrique «Opinions» des *Notes académiques de l'Académie d'agriculture de France*.

Reçu

29 mars 2021

Accepté

20 avril 2021

Publié

15 mai 2021

Citation

Gallais A. 2021. *Retour sur la définition d'un OGM en amélioration des plantes. Points de vue génétique et réglementaire*, *Notes Académiques de l'Académie d'agriculture de France / Academic Notes from the French Academy of Agriculture (N3AF)*, 11(,5) 1-15.
<https://doi.org/10.58630/pubac.not.a621966>.



André Gallais est professeur honoraire de génétique et amélioration des plantes à AgroParisTech, membre de l'Académie d'agriculture de France.