

Commentaires détaillés sur la proposition de la Commission pour les plantes NTG

L'AFBV et le WGG reconnaissent que les propositions réglementaires pour les plantes NTG (Nouvelles Techniques Génomiques ou New Genomic Techniques – NGT, en anglais) publiées récemment par la Commission permettront, si elles sont acceptées, le développement en Europe de plantes NTG répondant aux besoins des agriculteurs et aux demandes des consommateurs et des industriels. Il est proposé de faire deux catégories de plantes NTG : la catégorie 1 qui regroupera les plantes NTG qui pourraient également apparaître naturellement ou être produites par des techniques de sélection conventionnelle et leur descendance obtenue par des techniques de sélection conventionnelle. Après un processus de déclaration/vérification, les plantes NTG de catégorie 1 vérifiées ne seraient pas soumises aux règles et exigences de la législation de l'Union sur les OGM ni aux dispositions d'autres législations de l'Union qui s'appliquent aux OGM. Elles seraient soumises aux réglementations applicables aux variétés obtenues par sélection conventionnelle. Les autres plantes NTG seront classées en catégorie 2. Ces plantes resteraient soumises aux règles et exigences de la législation de l'Union sur les OGM, avec une évaluation des risques adaptée pour tenir compte de la diversité de leurs profils de risque et relever les défis de la détection.

Si le projet de règlement est globalement positif, nous pensons que l'essentiel des plantes NTG développées concernera la catégorie 1 et que le développement de plantes de la catégorie 2 sera plus limité, au moins les premières années. Les commentaires de l'AFBV et du WGG sont présentés dans ce document avec un objectif de clarification afin d'augmenter les chances de succès de ces plantes NTG et de contribuer à rendre l'agriculture européenne plus durable et mieux adaptée au changement climatique.

Nos commentaires sont regroupés en quatre points. Les numéros de commentaires renvoient aux textes du Règlement (**Commentaire Rx**) ou des Annexes (**Commentaire Ay**) joints à ce document. Ceux qui concernent le texte du Règlement doivent être adressés de manière prioritaire. Les commentaires demandant des explications sur les critères et textes des annexes peuvent être pris en considération dans les actes d'exécution prévus à l'Article 27 (a) et (b).

1. Les critères pour le classement des plantes NTG dans la catégorie 1 (NTG-1) - (Annexe I) :

Il est important que ces critères soient simples, précis et clairs. Les développeurs et les autorités impliqués dans la déclaration et la vérification devront pouvoir déterminer **sans ambiguïté** si la plante NTG en question correspond à un ou plusieurs de ces critères. L'autorité compétente doit pouvoir répondre par oui ou par non dans les délais prévus à l'article 6 ou à l'article 7, selon le cas.

▪ Premier paragraphe de l'Annexe I :

- **Plafonnement du nombre de modifications dans une plante NTG de catégorie 1 (Commentaire A1) :** Nous comprenons qu'une plante NTG-1 peut contenir un nombre de modifications limité à 20, ce qui peut correspondre, par exemple, à l'insertion de 20 cisgènes, ou à des modifications résultant d'un multiplexage réalisé avec 20 ARN guides du système CRISPR. **Nous proposons que des règles simples soient établies de manière à ne pas compter deux fois des modifications identiques.**

Proposition de règles pour le calcul du nombre de modifications :

▪ **Gènes homologues présents dans un génome diploïde**

Dans le cas où il existe plusieurs copies du même gène (gènes homologues) on considère la nature de la modification effectuée sur le gène.

- Si les modifications effectuées sont de même nature pour les différentes copies (même fonction obtenue) elles sont comptées pour 1 ;
 - Si les modifications effectuées sont de nature différente et conduisent à des fonctionnalités différentes, chaque modification compte pour 1.
- **Gènes homologues présents dans une espèce autopolyploïde (pomme de terre par exemple)**
Les règles ci-dessus s'appliquent aux plantes possédant un génome autopolyploïde.
 - **Gènes homéologues présents dans le génome – cas des espèces polyploïdes (blé par exemple)**
 - Si les modifications effectuées sur les gènes homéologues sont de même nature pour les différentes copies (même fonction obtenue), elles sont comptées pour 1 ;
 - Si les modifications effectuées sont de nature différente et conduisent à des fonctionnalités différentes, chaque modification compte pour 1.
 - **Nature des modifications - exemples**
 - Nature identique
 - ✓ Si SDN1 – même ARN guide ou ARN guides différents mais ciblant la même zone du gène. La modification obtenue conduit à la même fonction ;
 - ✓ Si SDN2 ou SDN3 – même matrice ;
 - ✓ Prime ou Base editing – même changement de base(s).
 - Nature différente
 - ✓ Si SDN1 – ARN guides différents ciblant une zone différente du gène ;
 - ✓ Si SDN2 ou SDN3 – matrices différentes ;
 - ✓ Prime ou Base editing – changement d'une ou plusieurs autres bases.
 - **Analyse des Hors-cibles (Commentaire A2) :** La dernière partie de ce paragraphe « *dans toute séquence d'ADN partageant une similarité de séquence avec le site ciblé qui peut être prédit par des outils bioinformatiques* » doit être clarifiée. On pourrait comprendre cela comme une référence aux hors cibles. Si tel est le cas, cela doit être précisé. La conséquence est qu'il faudra analyser ces hors cibles ou les éliminer par croisements en retour (back-cross) avant le dépôt d'une déclaration, ce qui peut être impossible sur certaines espèces. Dans ces conditions, est-ce que les hors-cibles analysés devront être inclus dans le décompte des modifications ? Une telle obligation pourrait limiter considérablement le nombre de modifications nécessaires pour exprimer le(s) caractère(s) souhaité(s) dans la plante NTG.

Une telle analyse ne pourra être réalisée que sur les espèces pour lesquelles une séquence génomique complète est disponible, alors qu'une mutagenèse ciblée peut être réalisée avec des séquences partielles. Quelle solution serait proposée pour ces espèces ? Faudra-t-il déterminer la séquence génomique complète des plantes NTG-1 ? Cette exigence limiterait les possibilités de mutagenèse ciblée chez ces espèces ainsi que chez les plantes polyploïdes en général, ou celles qui ont un grand génome

Si l'on souhaite limiter ou éviter la présence de hors-cibles, nous pensons que certaines procédures devraient être mises en place, telles que :

- Définir un niveau de similarité avec la séquence de l'ARN guide qui soit compatible avec les connaissances scientifiques sur les hybridations ADN/ARN. Une valeur de 80% pourrait être adaptée pour les analyses ;
- Demander que des informations soient données dans le dossier de déclaration de la plante NTG-1 en ce qui concerne les mesures prises lors de la mutagenèse ciblée pour limiter les hors-cibles ainsi que les analyses réalisées après mutagenèse pour vérifier la présence ou pas de ces hors-cibles ;

- Accorder une exemption de cette analyse des hors cibles pour les plantes NTG-1 qui auraient été back-crossées selon les normes en vigueur pour la sélection conventionnelle de l'espèce végétale concernée. En effet, les sélectionneurs sont confrontés en permanence avec cette situation de modifications « hors cibles » (indésirables ou non souhaitées), par exemple lorsqu'ils réalisent de la mutagenèse aléatoire induite ou lorsqu'ils croisent une plante élite avec une espèce sauvage. Dans de tels cas, le rétrocroisement pour revenir à la plante élite contenant le(s) caractère(s) souhaité(s) est une pratique courante ;
 - Ne pas prendre en compte les hors cibles dans le comptage des modifications réalisées pour obtenir le(s) caractère(s) recherché(s).
- **Critère (1) : substitution ou insertion de 20 nucléotides modifiés au maximum (Commentaire A3).**
 Afin de lever les ambiguïtés possibles il faudrait clarifier les points suivants :
 - Seuls les nucléotides modifiés dans la zone ciblée par l'ARN guide devraient être pris en compte ;
 - Ces 20 nucléotides modifiés correspondent aux nucléotides qui peuvent être modifiés par substitution ou insertion lors d'une expérience d'édition (à un site ciblé) donnant lieu à une modification ;
 - Ces 20 nucléotides modifiés peuvent être contigus ou dispersés dans la zone ciblée par l'ARN guide ;
 - Par ailleurs, ces nucléotides modifiés correspondent à ce que l'on trouve sur un brin d'ADN, la modification d'une base entraînant la modification de la base correspondante sur l'autre brin d'ADN ne doit pas être prise en compte.
 - **Critères (3) : insertion ou substitution.** Nous comprenons que ces critères concernent la cisgénèse (définition donnée à l'Article 3, section 5) qui inclut l'intragénèse.
 - On trouve à différents endroits dans le texte des définitions/remarques qui concernent la cisgénèse et l'intragénèse :
 - *Exposé des motifs : Page 1 (texte complet) – 2^{ème} paragraphe* il est indiqué que la cisgénèse inclut l'intragénèse ;
 - *Exposé des motifs : Page 1 (texte complet) - Note N° 4 et 5*, la cisgénèse est définie comme : l'insertion de **matériel génétique** (par exemple un gène) dans un organisme receveur à partir d'un donneur sexuellement compatible (possibilité de croisement sexué - croisable). Le **matériel génétique** exogène peut être introduit sans (cisgénèse) ou avec des modifications/arrangements (intragénèse). Le terme «croisable» signifie qu'il n'y a pas d'obstacles naturels au croisement de deux végétaux de la même espèce ou d'espèces différentes ;
 - *Attendus N° 2 : Page 1* - L'intragénèse est définie comme : « un sous-ensemble de la cisgénèse qui consiste à insérer dans le génome une **copie réarrangée du matériel génétique** composée de deux ou plusieurs séquences d'ADN déjà présentes dans le pool génétique du sélectionneur » ;
 - *Article 3 – section 5 : Page 12* - La cisgénèse est ici définie comme « les techniques de modification génétique aboutissant à l'insertion, dans le génome d'un organisme, de **matériel génétique** déjà présent dans le pool génétique du sélectionneur ».

Ces différentes définitions doivent nous aider pour comprendre les critères 3 (a) et 3 (b) de l'Annexe I dont la formulation fait penser qu'ils concernent la cisgénèse et probablement, en partie au moins, l'intragénèse.

- La formulation utilisée pour ces critères dans l'Annexe I est la suivante :
 - « A condition que la modification génétique n'interrompe pas un gène endogène :
 - (a) l'insertion ciblée d'une séquence d'ADN contiguë existant dans le pool génétique du sélectionneur ;

(b) **la substitution ciblée d'une séquence d'ADN endogène par une séquence d'ADN contiguë existant dans le pool génétique du sélectionneur** ».

- **Critère 3 (a)** : Deux points sont à considérer :
 - **Commentaire A4** : Le terme "**insertion ciblée**" suggère que l'insertion aléatoire d'un ADN contigu, même si elle est réalisée sans interruption d'un gène endogène, n'est pas autorisée dans cette catégorie.

Nous ne comprenons pas l'exclusion de cette possibilité. Lorsque le sélectionneur croise deux plantes dont la plante donneuse contient un gène non présent dans la plante receveuse, mais qui est présent dans une autre espèce compatible ou dans le pangénome de l'espèce, il peut sélectionner une plante contenant le nouveau gène dans le génome de sa plante receveuse sans prévision du site où se trouvera ce gène.

Nous demandons la modification de la catégorie 3 (a) pour permettre des insertions aléatoires sans interrompre un gène endogène et suggérons d'insérer les mots "ou aléatoire" dans le texte proposé : "**l'insertion ciblée ou aléatoire d'une séquence d'ADN contiguë existant dans le pool génétique du sélectionneur**".

On notera que ce type d'insertion aléatoire a déjà été utilisé et a permis de produire des plantes d'intérêt pour les agriculteurs et les consommateurs. Deux exemples sont cités par le JRC, dans son rapport publié récemment et intitulé : « Economic and environmental impacts of disease-resistant crops developed with cisgenesis » (doi:10.2760/715646). Les exemples cités, pomme de terre résistante au *Phytophthora* et pommier résistant à la tavelure ont été obtenus par cisgénèse aléatoire. Ce rapport confirme tout l'intérêt de pouvoir réaliser ce type de cisgénèse dans le cadre des plantes NTG-1.

- **Commentaire A5** : Prenant en compte la formulation utilisée à plusieurs endroits dans le texte (voir ci-dessus), on comprend que **le matériel génétique** introduit correspond à « **une séquence d'ADN contiguë** » : Pour éviter toute ambiguïté nous proposons qu'une définition du terme « séquence d'ADN contiguë » soit ajoutée. Est-ce que cette séquence couvre un gène (séquence codante et séquences régulatrices -promoteur et terminateur) ou bien correspond-elle à un autre type de séquence ? A la limite deux nucléotides constitue une séquence d'ADN contiguë. Comme autre solution, l'AFBV propose une autre formulation : "**targeted or random insertion of a gene existing in the breeder's gene pool**".
- **Critère 3 (b)** : **Commentaire A6** : Ce critère concerne : « **La substitution ciblée d'une séquence d'ADN endogène par une séquence d'ADN contiguë existant dans le pool génétique du sélectionneur** » : Est-ce qu'il doit y avoir une relation entre les deux séquences qui sont échangées (e.g., venant d'un gène homologue) ? Si ce n'est pas le cas, pourrait-on prendre, par exemple, une séquence codante d'un gène et la remplacer par une autre séquence codante venant d'un autre gène, ou remplacer un promoteur d'un gène par un promoteur provenant d'un autre gène issu du pool génétique du sélectionneur. Il convient de clarifier ce qui est autorisé et ce qui ne l'est pas au titre de ce critère.

2. La possibilité de croiser des plantes NTG-1 – Article 3, section 7

Cette section prévoit qu'« Une plante NTG de catégorie 1 » est une plante NTG qui :

- (a) remplit les critères d'équivalence avec les plantes conventionnelles énoncées à l'annexe I, ou
- (b) est la descendance de plante(s) NTG visée(s) au point (a), **y compris la descendance obtenue par croisement de ces plantes**, à condition qu'il n'y ait pas d'autres modifications qui les feraient relever de la directive 2001/18/CE ou du règlement (CE) n° 1829/2003 ;

(a) Nous proposons le texte suivant : **remplit un ou plusieurs critères d'équivalence avec les végétaux conventionnels énoncés à l'annexe I. Commentaire R1 – pages 12 et 14** : Tel que ce paragraphe est rédigé on pourrait comprendre que la plante NTG-1 doit présenter l'ensemble des critères listés dans l'Annexe I. Ce commentaire est aussi valable pour l'article 6, Section 3 d (ii) ;

(b) **Commentaire R2 – pages 12 et 14** : Nous comprenons que lorsque deux plantes NTG-1 sont croisées entre elles, la descendance est une plante NTG-1 (sous la condition indiquée dans le paragraphe) qui peut être utilisée dans les programmes de sélection conventionnelle. Certains points doivent toutefois être précisés :

- **Le cas des hybrides** : Un croisement, utilisant deux plantes parentales NTG-1 différentes, peut être réalisé pour produire des hybrides (chez le maïs par exemple). Les deux parents ayant été déclarés et vérifiés, l'hybride obtenu peut-il être mis sur le marché comme une plante NTG-1, après inscription au catalogue des semences ? Peut-on produire et commercialiser un hybride avec deux parents ayant chacun plus de 10 modifications ; l'hybride obtenu contiendra plus de 20 modifications ?

Lorsque cet hybride est mis à disposition d'un tiers, son étiquetage doit-il mentionner les deux numéros d'identification (un pour chaque parent) ?

- Le sélectionneur peut aussi réaliser le croisement de deux plantes NTG-1 et faire de la sélection sur la descendance. Doit-il conserver uniquement les plantes ayant l'ensemble des modifications des parents ou bien peut-il choisir des plantes ayant des modifications de chaque parent, conservant les modifications intéressantes pour la plante sélectionnée et utiles pour l'environnement choisit pour la culture des variétés produites ? Faudra-t-il déclarer et faire valider la combinaison des modifications avant l'inscription des variétés qui en sont issues au catalogue des semences ? En ce qui concerne l'étiquetage faudra-t-il indiquer les deux numéros d'identification des parents originaux, sachant que toutes les modifications présentes chez les parents ne seront pas nécessairement présentes dans la variété finale ?

En résumé :

- Est-ce qu'une plante NTG-1 peut entrer dans le pool génétique du sélectionneur et être utilisée comme une autre plante conventionnelle ?
- Est-ce qu'il faut conserver la traçabilité des modifications dans les descendance ?
- Est-ce que ces modifications peuvent être présentes en combinaisons différentes de la (ou des) plantes NTG-1 d'origine et ayant été déclarée(s) et vérifiée(s) ?
- Est-ce que la limite de 20 modifications par plante reste applicable à la descendance ou peut-on aller au-delà de ce plafond ?
- Qu'elle information doit être fournie lors de l'inscription d'une variété contenant des modifications provenant de ces programmes de sélection utilisant une ou plusieurs plantes NTG-1 déclarées et validées ?

Commentaire sur l'étiquetage – Articles 9 et 10 – page 17 :

La proposition actuelle est que l'étiquette de la plante mise à disposition d'un tiers porte la mention : "*«NTG cat 1», suivie du numéro d'identification du ou des plantes NTG dont elle est dérivée*". Par ailleurs, il sera mis en place une base de données publique contenant les plantes NTG-1 déclarées avec une description du ou des caractère(s) et des caractéristiques qui ont été introduits ou modifiés, une description succincte de la ou des techniques utilisées pour obtenir la modification génétique et un numéro d'identification.

Si les modifications introduites ont porté sur plusieurs caractères, il y aura plusieurs descriptions. Lors des croisements effectués tous les caractères ne seront pas nécessairement conservés dans la plante finale et d'autres, venant d'une autre plante NTG-1, pourront être présents.

Pour que les informations contenues dans la base de données et sur l'étiquette soient informatives, ne faudrait-il pas qu'un identifiant soit attribué à chaque caractère ?

Nous suggérons que cette identification se compose de trois parties : deux chiffres alphanumériques correspondant au demandeur, suivis de deux chiffres correspondant à l'espèce de la plante déclarée et se terminant par cinq chiffres correspondant au caractère introduit ou modifié (soit un total de neuf chiffres alphanumériques).

3. L'interdiction pour l'agriculture biologique - Article 5 (2) et Attendu 23 :

Commentaire R3 – pages 6 et 13 : Nous pensons que l'agriculture et les marchés biologiques devraient avoir la liberté de choisir d'utiliser, ou non, les plantes et les produits NTG-1 de la même manière que certaines plantes et produits qui sont actuellement exclus de la Directive 2001/18/CE.

En effet, ces plantes NTG-1, qui vont apporter des caractères permettant d'améliorer la culture de l'espèce concernée, pourraient aider les agriculteurs BIO à résoudre, en particulier, les difficultés de culture lors d'attaques de la culture par des agresseurs dans la mesure où ils ne peuvent pas utiliser des pesticides de synthèse. Pourquoi ne pas laisser aux agriculteurs qui font du BIO décider eux-mêmes des Plantes NTG-1 qu'ils souhaitent cultiver, en particulier celles qui répondent au critère 5 de l'Annexe I ? Actuellement en France cette situation existe pour les choux hybrides issus de parents obtenus après fusion de protoplastes (exclus du champ d'application de la législation OGM – Annexe IB de la Directive 2001/18/CE). Ces choux sont utilisés par certains agriculteurs BIO alors que d'autres ne veulent pas les utiliser. Alors que l'Europe veut augmenter la part du BIO dans l'agriculture, pourquoi la priver de technologies qui ne peuvent qu'aider les agriculteurs BIO à atteindre cet objectif ?

4. Législation européenne sur les OGM obtenus par transgénèse – Commentaire R4 – Attendu N°9, page 4.

Nous proposons de supprimer la phrase : « *En outre, rien n'indique que les exigences actuelles de la législation de l'Union sur les OGM doivent être adaptées à l'heure actuelle en ce qui concerne les OGM obtenus par transgénèse* ». La réglementation de la transgénèse n'est pas l'objet du présent mandat, mais ce sujet reste largement débattu. En effet, depuis quelques années aucune demande de culture d'OGM n'est déposée en Europe alors que des nouveaux OGM, comme le maïs GM ou le blé GM tolérant à la sécheresse, ou la pomme de terre GM résistante au *Phytophthora* sont cultivés dans le monde. Est-ce cette absence est lié à la réglementation européenne ou à d'autres raisons? De nombreuses parties prenantes et l'EFSA demandent, depuis de nombreuses années, un ajustement des études à réaliser en fonction de la nature de la plante GM. Une flexibilité doit être introduite et la nécessité systématique d'expériences de nutrition sur animal revisitée. Le traitement de la transgénèse pourrait faire l'objet d'une future révision spécifique.

Pièces jointes : Texte du Règlement et de ses Annexes (version anglaise)