

Objet : rapport sur l'« édition du génome »

Chers membres du Comité,

Il est dans votre mission de discuter des questions éthiques de " l'édition du génome " dans un très large éventail d'aspects. Vous avez organisé une table ronde à Bruxelles le 16 octobre, à laquelle nous avons eu l'occasion de participer et nous vous en remercions. Nous voulions vous soumettre une contribution écrite afin de vous dire plus de choses, mais aussi de les soutenir et de les argumenter.

Ci-dessous, nous discutons du statut et de l'origine de la mission (Section 1), puis des termes utilisés (Section 2). L'intention cachée derrière les mots trompeurs (" couper-coller ", " édition du génome ", " nouvelle technique de sélection " (ou New Breeding Technique), " cultures résistantes et tolérantes ") aide à comprendre les enjeux politiques et techniques. Nous discutons également des techniques connexes qui se cachent derrière les techniques principales et de ce que leur déni révèle (Section 3). Nous donnons trois exemples (section 4), discutons de la détectabilité, de la traçabilité et de l'étiquetage (section 5), rappelons les allégations et mensonges du passé (section 6), revenons à des allégations plus anciennes sur la génétique et surtout l'eugénisme (section 7), puis nous concluons (section 8).

A) Derrière les mots

1) La mission

1.1) Qui a donné la mission ?

La mission a été confiée par le Département Recherche et Innovation de la Commission européenne¹ :

Ce service de la Commission est responsable de la politique de l'UE en matière de recherche, de science et d'innovation, en vue de contribuer à la création de croissance et d'emplois et de relever nos plus grands défis sociétaux.

Nous croyons que l'innovation est consacrée à la poursuite de la course telle qu'elle est (croissance infinie et gestion en flux tendu). Nous allons toujours plus loin, plus vite, mais nous savons de moins en moins où nous allons. C'est un sentiment inconfortable d'être géré et de ne pas pouvoir décider de notre avenir (société liquide de Z. Bauman). Les autorités veulent que nous nous adaptions à leurs progrès. " Relever nos plus grands défis sociétaux " ne doit pas être gérer " nos plus grands défis sociétaux " en nous adaptant aux techniques, aux sciences et à l'économie développées. La politique ne se réduit pas à la gestion et la complexification des techniques et de notre monde risque d'éloigner de la Politique. Ce programme de l'innovation, de la fuite en avant et de la gestion n'est pas le nôtre et nous préférons l'engagement politique.

Les défenseurs de l'innovation n'envisagent jamais d'interdire quoi que ce soit définitivement. Leur mission est de faciliter la croissance scientifique (et économique). Nous ne faisons pas confiance à une croissance infinie. Notre opinion, bien qu'elle soit plutôt naturelle (comment un système fini

1 https://ec.europa.eu/info/departments/research-and-innovation_en

peut-il se croître à l'infini ?), n'est jamais évoquée... dans les médias classiques ni dans les discours progressistes.

1.2) Les éthiciens

Pour être honnête, nous ne faisons pas confiance aux autorités politiques ni aux autorités de régulation (nous en donnerons un exemple). La seule possibilité est de mettre au point un vrai débat où les mots seront analysés, les techniques seront décrites même dans certains de leurs détails. Ce n'est qu'alors qu'une position peut être revendiquée.

Donc, les éthiciens sont notre meilleur espoir. Pourtant, le titre ne garantit rien.

Par exemple, Peter Singer, un éthicien utilitariste affirme²

Si nous comparons un nourrisson humain sérieusement défectueux [sic] à un animal non humain, un chien ou un cochon, par exemple, nous constaterons souvent que le non humain a des capacités supérieures, réelles et potentielles, de rationalité, de conscience de soi, de communication et toute autre chose qui peut être considérée de manière plausible comme moralement significative.

En 1979, Singer a écrit³ :

Les bébés humains ne naissent pas conscients d'eux-mêmes, ni capables de saisir qu'ils existent avec le temps. Ils ne sont pas des personnes [donc] la vie d'un nouveau-né a moins de valeur que la vie d'un cochon, d'un chien ou d'un chimpanzé.

Le même, évaluant toujours d'une manière utilitaire la vie des animaux et des « nourrissons défectueux », écrit⁴ :

le fait qu'un être soit un être humain, au sens d'un membre de l'espèce Homo sapiens, n'est pas pertinent pour l'interdiction de le tuer ; ce sont plutôt des caractéristiques comme la rationalité, l'autonomie et la conscience de soi qui font la différence. Les nourrissons défectueux n'ont pas ces caractéristiques. Les tuer ne peut donc pas être assimilé à tuer des êtres humains normaux, ou tout autre être conscient de soi.

Comme il est convaincu qu'il peut évaluer les capacités, il est donc tenté de comparer et mesurer les vies. C'est typique de la philosophie utilitariste.

Mais il y a aussi de merveilleux philosophes que nous apprécions, comme H. Arendt. G. Anders, I. Illich, L. Mumford, G. Orwell, C. Lasch ...

2) Quelques mots

Définitivement, avant de faire des déclarations, il faut réfléchir et organiser ses pensées. Avant même, il faut observer, lire et entendre les différentes positions.

Mais dans ce processus, le mélange des idées est grandement facilité par le mélange ambiant des mots. Nous consacrerons donc une large part de notre rapport à discuter des mots.

2.1) Couper-coller

Un très bon article a été écrit dans *The Conversation*⁵ afin de critiquer l'expression " couper-coller " en biotechnologie. L'auteur, Elinor Hurtle, est chercheuse à l'Université de Sydney. Son article complète certains des arguments qui suivent.

2 Sanctity of Life or Quality of Life, *Pediatrics*, July 1983, 129

3 Peter Singer, *Practical Ethics*, 1st ed. (Cambridge: Cambridge University Press, 1979), 122–23

4 Peter Singer *Practical Ethics*. 2nd edition, Cambridge, 1993, pp. 175

5 <https://theconversation.com/why-the-molecular-scissors-metaphor-for-understanding-crispr-is-misleading-119812>

2.1.1) Derrière les ordinateurs

La métaphore du copier-coller de l'informatique est trompeuse. Certains textes ne peuvent pas être extraits d'un fichier pdf (s'il est graphique). Lorsque vous copiez un texte d'une "fenêtre" html, il est copié dans une mémoire locale (dans un format donné) et si vous le collez dans un fichier document, il doit être transformé dans un autre format. C'est la raison pour laquelle il ne fonctionne pas tout le temps. Les espaces, les types de polices, les notes de bas de page, ne restent pas toujours. Et puisque, dans nos sociétés, l'informatique est associée à la volonté d'aller vite, toujours plus vite mais sans savoir où nous allons, nous ne prenons pas le temps de comprendre pourquoi. Et nous propageons des erreurs qui peuvent interagir. Si nous les gérons, nous pouvons croire que nous sommes en sécurité. Pour l'instant. Et pour les autres personnes ?

Il en va de même pour les modifications génétiques. Bo Huang, biophysicien à l'Université de Californie à San Francisco, explique : « Les gens n'ont tout simplement pas le temps de caractériser certains des paramètres fondamentaux du système. (...) Il y a une mentalité selon laquelle tant que ça marche, on n'a pas besoin de comprendre comment ou pourquoi ça marche. »⁶. Cela signifie que les chercheurs se heurtent parfois à des problèmes. Mais chercher des erreurs prend du temps et le Progrès n'a plus de temps à perdre. Ici, nous critiquons non seulement les entreprises, le capitalisme, mais aussi la recherche publique, et même la société et sa fuite en avant.

Nous recommandons l'analyse du GIET pour une analyse plus approfondie en biotechnologie⁷. Très grossièrement, ils soutiennent que le changement génétique de certaines espèces à une vitesse qui interdit la coévolution génétique force l'ensemble du système et pourrait déclencher des amplifications non linéaires qui peuvent agir comme un système chaotique !

2.1.2) Biologie 1 (génotype/phénotype)

Même si c'est évident, nous tenons à rappeler au lecteur que le lien entre le génotype et le phénotype est encore assez méconnu et il constitue l'un des grands défis biologiques. De nombreuses étapes ne sont pas connues telles que les corrélations entre un phénotype et une mutation nucléotidique unique, le domaine topologiquement associé (TAD), l'épigénétique et l'épitranscriptomique. Nous prouverons que même s'ils étaient sous contrôle, la question éthique demeurerait et ce sera l'un de nos principaux points.

2.1.3) Constituer un gène (avant l'insertion)

On explique souvent de façon condescendante que les scientifiques découpent un gène dans la bactérie et le collent dans le maïs. Derrière une telle affirmation se cachent diverses réalités et aussi diverses techniques auxiliaires ou connexes que nous démontrerons pertinentes pour toute définition des OGM, toute évaluation, toute réglementation, tout étiquetage et toute dénomination (voir sections 3.1, 3.2).

Tout d'abord, il faut changer le promoteur (toute première partie du gène du point de vue de la biologie moléculaire dans les années 70) et insérer un promoteur qui serait fort pour être sûr qu'il sera efficace. Un article a prouvé que le promoteur classique associé à un gène, inséré dans un plasmide, était si efficace que le plasmide entier a été lu deux ou trois fois, ignorant le terminateur (fin du gène) ! Ce promoteur est donc tellement efficace qu'il ne fait pas que ce que les scientifiques disent qu'il fait.

Ensuite, il faut changer l'enhancer qui est le méta-promoteur qui contrôle divers gènes associés à la même fonction et parfois très éloignés dans la séquence linéaire⁸.

Ensuite, il faut optimiser le terminateur.

6 Ledford 2015a. Crispr, the Disruptor. *Nature* 2015 Jun 4;522(7554):20-4. doi: 10.1038/522020a.

7 <http://www.evaglo.net/>

D'autre part, il faut changer certains codons, même s'ils sont associés aux bons acides aminés, mais les espèces bactériennes et végétales ont des systèmes de traduction en protéine différents, dont nous savons très peu de choses.

Enfin, même après avoir fait tout cela, un maïs Syngenta n'a pas "fonctionné" car la protéine Bt n'a pas été produite. L'entreprise a donc dû insérer une séquence codante tronquée du gène afin d'avoir la protéine Bt déjà active (elle devient généralement active dans l'intestin du lépidoptère)⁹.

Et on nous dit que c'est un simple « copier-coller » ?

Nous nous arrêtons ici au niveau de la cellule GM et gardons la régénération de l'ensemble de la plante pour plus bas (Sec. 3.2).

2.1.4) Épigenétique et au-delà

Comme le savent assez bien les spécialistes, l'information génétique n'est pas que dans les génomes du noyau et des plasties. Elle se trouve également dans les épigénomes, considérés ici comme couvrant à la fois l'épigénome et l'épitranscriptome (aussi appelé épigénome ARN). Dans quelle mesure les OGM sont-ils contrôlés pour des modifications (épi)génétiques ? Les dossiers actuels d'évaluation des risques ne contiennent aucune information sur les épigénomes, qui sont actuellement reconnus pour être transmis à la progéniture pendant plusieurs générations.

L'épissage alternatif varie non seulement d'une espèce à l'autre, mais aussi d'un cultivar à l'autre. Un même gène ne fournira donc pas forcément la même protéine dans une autre espèce.

Serait-il possible qu'il y ait autre chose que cette épigenétique ? Quelque chose comme des pangénomes qui interagiraient ? La notion de pangénome nous dit que la variabilité des espèces ne nous permet pas de prédire avec précision l'effet des changements génétiques ou épigénétiques dans un génome. Comme le rapporte Jeffrey Sanders (Pioneer), la distance entre deux cultivars de maïs est la même qu'entre l'homme et le chimpanzé. Ce n'est pas de la science-fiction puisque nous savons qu'il existe des protéines chaperonnes qui sont différentes selon les espèces, les genres ou les royaumes. Même si les formules linéaires des protéines sont les mêmes, malgré la variabilité des introns/exons, les protéines chaperonnes décident du repliement et donc des sites actifs du repliement. Donc la métaphore du couper-coller est simplement stupide puisqu'un même gène peut donner des protéines aux fonctions très différentes¹⁰.

2.1.5) Le petit est grand

Prenons un exemple. Le 1er août 2016, un laboratoire public de biotechnologie (VIB) a demandé à l'autorité belge (Kelly Lardinois de SBB) si un maïs crispérisé devrait être réglementé.

La « modification génétique » (décrite ainsi !) sera discutée ci-dessous, mais il y a eu dans un cas une suppression d'une paire de bases (si cela fonctionne comme le laboratoire le voulait !).

Afin de faire comprendre (et sourire) le lecteur, nous supposons que nous avons un alphabet de 26 lettres dans lequel nous déclamons la phrase :

- Etre ou ne pas être.

Si on changeait l'encodage des lettres, le A deviendrait B, le B deviendrait C et ainsi de suite. La phrase de Shakespeare serait modifiée en ?

- Up cf ps ps opu up cf.

L'ensemble du sens est totalement (et entièrement) modifié. En ce qui concerne la génétique, supposons que la séquence de base est la suivante

- .GGT.ACT.TTG.TTG.ATA.ACG

8 LA. Pennacchio *et al.* *Enhancers: five essential questions*. *Nature Reviews. Genetics*. **14** (4): 288–95. (Avril 2013). doi:10.1038/nrg3458.

9 M. Vaeck *et al.* *Nature* volume **328**, pages 33–37 (1987) <https://www.nature.com/articles/328033a0>

10 Par épissage alternatif, 38.016 variantes de protéines d'une drosophile peuvent être faites par un simple gène. Schmucker D, *et al.* *Drosophila Dscam is an axon guidance receptor exhibiting extraordinary molecular diversity*. *Cell*. (2000) Jun 9;101(6):671-684.

Si, de la même façon, nous enlevons la première base, nous déplaçons la trame de la séquence codante. Elle deviendrait (le premier G est supprimé) :

- _.GTA.CTT.TGA.TAA.CG¹¹

Ainsi, une seule délétion décale l'ensemble de la lecture et la protéine sera totalement modifiée puisqu'elle modifie le domaine topologiquement associé (TAD) dans un noyau comme montré dans plusieurs articles.

De même le gène Agouti contribue à la coloration du pelage des léopards. Il a suffi qu'une base C (= cytosine) soit remplacée en position 333 par une base A (=Adénine) dans un codon UGC pour transformer ce codon en un UGA¹². Or un tel codon arrête la transcription (codon STOP). Ce remplacement d'une seule base supprime 25 acides aminés de la protéine Agouti et explique une propriété phénotypique importante (la panthère est noire pour une seule base remplacée). Qu'est-ce alors qu'un petit changement ?

On retiendra qu'une modification simple (Insertion, Délétion ou remplacement) peut avoir des changements importants, même si elle est apparemment petite.

La page officielle décrivant la modification du maïs belge¹³ parle de "mutation frameshift". Les scientifiques affirment que le gène est alors "neutralisé" (KnockOut ou KO) et que, de fait, la protéine ne sera plus produite¹⁴. Mais on en produira une très différente. Personne n'est en mesure de prédire sa fonction. De plus, de nombreuses "protéines plurifonctionnelles", c'est-à-dire ayant plusieurs fonctions selon le cycle cellulaire, peuvent être affectées par des changements intentionnels ou involontaires. Une petite suppression d'un, deux ou quatre acides nucléiques (bases) peut être plus drastique que la suppression de trois acides nucléiques (qui changerait "seulement" un acide aminé) puisque ses changements ne sont pas locaux. De nombreux laboratoires ont signalé des codons de départ alternatifs en aval, des variantes tronquées actives, des épissures alternatives ou des sauts d'exon dans le cadre qui interfèrent avec le phénotype d'élimination complet selon l'emplacement de l'indel¹⁵. Cela n'est même pas considéré par les scientifiques ni par l'autorité belge qui considère comme acquis que si une protéine n'est pas produite (mais qu'une autre est produite avec des fonctions similaires ou différentes !), on peut

-
- 11 L'exemple très spécifique donné fait apparaître un codon STOP (TAA) qui met fin à la synthèse de la protéine. Bien d'autres choses peuvent arriver. Cet effet a été trouvé lors de l'usage de CRISPR-Cas9. Cf. Ran FA, Hsu PD, Wright J, *et al.* Genome engineering using the CRISPR-Cas9 system. *Nat Protoc.* 2013;8:2281–2308. DOI: 10.1038/nprot.2013.143.
- 12 Schneider A, *et al.* (2012) How the Leopard Hides Its Spots: *ASIP* Mutations and Melanism in Wild Cats. *PLoS ONE* 7(12): e50386. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0050386>
- 13 https://www.health.belgium.be/sites/default/files/uploads/fields/fpshealth_theme_file/crispr_maïs_bijlage_11_snif_0.pdf
- 14 Une bonne description du phénomène et même certaines critiques peuvent être trouvées sur <https://www.genome.gov/about-genomics/fact-sheets/Knockout-Mice-Fact-Sheet>
- 15 Miao J, *et al.* Characterization of an N-terminal non-core domain of RAG1 gene disrupted Syrian Hamster model generated by CRISPR Cas9. *Viruses.* (2018) 10:243. DOI: 10.3390/v10050243
- Lalonde S, *et al.* Frameshift indels introduced by genome editing can lead to in-frame exon skipping. *PLoS One.* (2017) 12:e0178700. DOI: 10.1371/journal.pone.0178700
- Kapahnke M, Banning A, Tikkanen R. Random splicing of several exons caused by a single base change in the target exon of CRISPR/Cas9 mediated gene knockout. *Cells.* (2016) 5:45. DOI: 10.3390/cells5040045.
- Mou H, Smith JL, Peng L, *et al.* CRISPR/Cas9-mediated genome editing induces exon skipping by alternative splicing or exon deletion. *Genome Biol.* (2017) 18:108. DOI: 10.1186/s13059-017-1237-8.
- Makino S, Fukumura R, Gondo Y. Illegitimate translation causes unexpected gene expression from on-target out-of-frame alleles created by CRISPR-Cas9. *Sci Rep.* (2016) 6:39608. DOI: 10.1038/srep39608.
- Smits AH, *et al.* Biological plasticity rescues target activity in CRISPR knock outs. *Nat Methods.* (2019) 16:1087–1093. DOI:10.1038/s41592-019-0614-5.

considérer que seul le gène "initial" est neutralisé. La synthèse possible de protéines non standard n'est pas discutée et très probablement hors du champ d'investigation. Peut-on en déduire qu'il n'y a aucun risque ?

Ajoutons que les autres modifications génétiques du projet visaient à modifier 1.271 pb, 1 pb (deux fois) et 119 pb et que ces nombres ne sont plus des multiples de 3...

Il est clairement énoncé dans un article que « une compréhension systématique de l'efficacité de l'élimination des protéines a fait défaut. »¹⁶. Plus précisément, les scientifiques ont « observé l'expression de protéines résiduelles pour environ un tiers des cibles quantifiées ». Selon la façon dont le gène a été neutralisé, beaucoup de protéines sont restées partiellement fonctionnelles (parce que, par exemple, seule la partie interne de la protéine conforme a été modifiée, ou les exons modifiés ont été sautés). Ils jouent au Casino pour découvrir la loi secrète de la Vie... pour la modifier et même l'écrire, ce qui les fait se sentir comme des dieux. Ces études de docteur Folamour mêlent le laboratoire et le monde. Belinda Martineau, était la scientifique de Calgene qui a créé le tout premier OGM FLAVR SAVR. Elle dit¹⁷ :

Lorsque la science sort du laboratoire et s'installe dans l'assiette des consommateurs, nous devons être plus prudents à ce sujet.

Le Dr Larry Gilberston, biologiste moléculaire pour la société Bayer Life Science, a également déclaré¹⁸ :

il n'y a pas de différence intrinsèque dans le risque entre [GM et " NBT "] [...] qu'il s'agisse de sélection classique, de mutagenèse aléatoire ou de ces nouvelles technologies précises d'édition de gènes, [...] toute modification de l'ADN est scientifiquement détectable. [...] tout type de changement dans l'ADN, qu'il soit naturel ou fait en laboratoire, est détectable scientifiquement.

On peut garder à l'esprit que même de "petits" changements tels que l'insertion ou la suppression d'un seul nucléotide (indel) peut avoir des conséquences "importantes" et non locales, et qu'une telle influence n'est même pas envisagée.

2.2) L'édition du génome,

L'éditeur ne fait rien de plus que modifier la forme d'un texte (taille des marges, polices, type, etc.). Il ne modifie ni le texte, ni le sens, ni la signification, et ne l'écrit principalement à partir de rien. Un rédacteur en chef d'une revue scientifique a-t-il modifié le texte d'un article scientifique ? Non.

L'utilisation d'une telle formulation vise à promouvoir l'idée que " l'édition du génome " a une action cosmétique dans un contexte très bien maîtrisé. Seule la forme serait légèrement modifiée. Pourtant, pendant ce temps, les plantes et les animaux modifiés sont présentés comme ayant subi des changements radicaux par les scientifiques et les industriels ! On nous vend même la fin de la faim, des blés résistants à la sécheresse, et les paralytiques guéris ?

Une telle formulation est trompeuse et nous ne l'utiliserons plus.

2.3) Le NBT est-il une sorte de "sélection" ?

La sélection est l'action de

se propager (plantes ou animaux) sexuellement et habituellement dans des conditions contrôlées

(Merriam Webster).

16 Smits, A.H., Ziebell, F., Joberty, G. *et al.* Biological plasticity rescues target activity in CRISPR knock outs. *Nat Methods* **16**, 1087–1093 (2019) doi:10.1038/s41592-019-0614-5 <https://www.nature.com/articles/s41592-019-0614-5>

17 <https://non-gmoreport.com/articles/march2014/scientist-journey-from-gmo-believer-to-skeptic.php>

18 <https://www.euractiv.com/section/agriculture-food/video/bayer-scientist-regulation-and-risk-assessment-must-evolve-with-technology/>

L'élevage est donc la multiplication des plantes ou des animaux. Le choix de la plante ou de l'animal détenu par l'éleveur ne peut être nié (« *conditions contrôlées* »). Mais elle opère après (*a posteriori*). Au contraire, les "NBT" opèrent avant l'apparition de la plante/animal (*a priori*). Comme la transgénèse, elles fabriquent ou conçoivent une plante/un animal avant qu'il n'apparaisse (*a priori*) selon une volonté donnée, une intention.

Nous retenons deux choses :

- Les NBT sont intrinsèquement différentes de la sélection (*a priori* versus *a posteriori*) ;
- Les NBT sont des modifications génétiques (et/ou épigénétiques selon les outils moléculaires utilisés).

En conséquence, les NBT produisent des organismes génétiquement modifiés (OGM).

Dans un premier temps, on peut se demander pourquoi les entreprises et les chercheurs utilisent l'expression NBT pour quelque chose qui n'est pas une sélection ? On peut deviner d'après les conséquences. Si les semences transformées par NBT sont " sélectionnées ", elles ne devraient pas être réglementées. Il se trouve que c'est donc leur intérêt qu'ils défendent, une rhétorique *pro domo*, mais ils veulent donc que les citoyens ne distinguent pas ces génomes de plantes altérés et ils déforment ainsi le sens des mots. On comprend que les scientifiques veuillent garder leur jouet (et ce n'est pas seulement financier) :

Il y a beaucoup d'investissements potentiels dans la recherche au Royaume-Uni qui pourraient provenir des industries des technologies alimentaires, et toute préoccupation concernant la sécurité de ces aliments pourrait mettre en péril cet énorme investissement. Nous pouvons donc comprendre pourquoi les scientifiques seraient très inquiets à l'idée de mettre en péril cet investissement.

Richard Horton, rédacteur en chef de *The Lancet*, Channel 4 News, vendredi 15 octobre 1999

Tous ceux qui confondent les mots contribuent à brouiller les mots et donc la pensée (*Mal nommer un objet, c'est ajouter au malheur de ce monde* selon A. Camus). Nous prétendons que c'est un mensonge. Plus ou moins conscient.

Dans un deuxième temps, il nous manque quelque chose : l'intention des scientifiques qui conçoivent la nature comme s'il s'agissait d'un produit fabriqué. En cachant leur volonté ou leur intention, la véritable investigation philosophique sur leur rôle est rendue impossible. Des plantes/animaux génétiquement modifiés apparaissent de nulle part et nous sommes appelés soit à les accepter, soit à ... les refuser mais à les manger sans aucune étiquette qui aurait préservé notre choix éclairé. Une telle attitude n'est ni éthique, ni acceptable, ni politiquement stable. En français, nous avons un dicton qui dit que « l'intention compte ». Bien que l'on ne connaisse pas les intentions, les négliger est une erreur cruciale.

En plus des deux points ci-dessus, nous avons vu :

- Les partisans des " NBT " ont intérêt à déformer les mots : ne pas étiqueter ces OGM ;
- Leur intérêt est de cacher leur volonté de pouvoir, de « se rendre comme maîtres et possesseurs de la Nature " (Descartes).

Ci-dessous, nous n'utiliserons plus l'acronyme NBT mais NTGEM pour New Technique of Genetic or Epigenetic Modification ou Nouvelles Techniques de Modifications Génétiques ou Epigénétiques.

2.4) Cultures résistantes ou tolérantes

Depuis une vingtaine d'années, nous lisons des propositions de cultures « résistantes aux insectes » ou même « tolérantes aux insectes ».

Quelles sont ces cultures ? Elles ont été conçues pour produire une protéine (Bt) qui a une fonction insecticide. Ainsi, la plante, en poussant, produit une toxine qui tue certains insectes. Nous ne déplorons pas la mort des insectes. Nous affirmons que les cultures ne sont ni résistantes ni tolérantes aux insectes. Elles tuent les insectes. De toute évidence, il est plus facile de vendre à des profanes une culture tolérante ou résistante qu'une culture meurtrière ! Mais ce n'est pas par inadvertance que ces mots sont choisis. C'est à dessein que des industriels mais aussi des chercheurs ont modifié le langage pour en faciliter l'acceptation ou plus précisément pour en interdire la discussion.

Prenons une image. Imaginez que je suis un maïs GM (Bt). Imaginez qu'un insecte s'approche de moi. Je le tue et quand la police arrive, je dis aux policiers que j'étais résistant ou tolérant à cet insecte. N'importe quel policier sérieux considérera que je mens et même que je me moque. Pourquoi les scientifiques (conseillés par des sociétés de relations publiques) et les industriels sont-ils considérés comme plus sérieux que moi ?

3) Qu'est-ce qui se cache derrière les techniques ?

3.1) Les NTGEM produit-il des organismes naturels ?

On peut lire, par exemple dans un rapport danois, les déclarations plutôt contradictoires¹⁹

Les nouvelles techniques de sélection végétale s'inscrivent dans le prolongement d'une pratique ancienne (...) Les nouvelles techniques de sélection végétale et la sélection de précision de nos cultures sont des concepts relativement nouveaux en matière de sélection végétale.

Ci-dessous, nous répondons à l'affirmation selon laquelle les NTGEM agissent comme la Nature. Nous ne discuterons pas de la question de savoir si les NTGEM sont « dans le prolongement d'une pratique ancienne » ou non parce que tout peut être affirmé, mais rien n'est définitif.

3.1.1) Tiré de la nature ?

Le système CRISPR, modifié pour son utilisation dans les altérations des génomes et des épigénomes, nécessite une enzyme de type Cas, un ARN guide (ARNg), une séquence d'ADN PAM pour s'ancrer près des séquences à modifier, et souvent un ADN modèle. Certaines choses doivent être remarquées :

- Les systèmes Crispr-Cas sont issus du règne "bactérien" ;
- aucune séquence CRISPR n'a été observée dans les cellules eucaryotes (plantes, animaux) ;
- Bien que certains facteurs d'immunité contre les virus à ADN invasifs soient présents dans les cellules eucaryotes, comme l'ARNi, il n'existe aucune preuve qu'il existe un ancêtre commun.

La modification par CRISPR a lieu dans les organismes procaryotes et a été étendue aux organismes eucaryotes avec de nombreux changements parmi lesquels la fusion de l'ARNcr (ARNcr, une séquence nucléotidique 17-20 complémentaire de l'ADN cible) et un ARNtracr, qui sert de support de liaison pour la nucléase Cas. Tout cela est synthétiquement fusionné dans un ARNsg souvent appelé ARNg (ARNg guide). Cette fusion ne se produit pas dans la nature. Une société de vente de molécules CRISPR explique²⁰ :

un ARNg est une molécule d'ARN unique qui contient à la fois la séquence de ARNg courte de ARNg personnalisée fusionnée à la séquence de ARNg de ARNtracr de l'assemblage. Le ARNsg peut être généré synthétiquement ou fabriqué in vitro ou in vivo à partir d'un modèle d'ADN.

Alors que les ARNcr et les ARNtracr existent en tant que deux molécules d'ARN séparées dans la nature, les ARNsg sont devenus le format le plus populaire pour les ARN guides CRISPR.

19 <https://pdfs.semanticscholar.org/2471/4de4b7bd877949e4bf1818545838941d853b.pdf>

20 <https://www.synthego.com/guide/how-to-use-crispr/sgrna>

De plus, CRISPR a besoin de plusieurs techniques auxiliaires et plusieurs vecteurs - avec généralement des cicatrices d'ADN dans le génome - pour introduire de l'ADN, de l'ARNm ou des protéines contaminées par l'ADN, pour cultiver des cellules, pour cribler en utilisant des antibiotiques ou des traits de résistance à un herbicide pour isoler les cellules modifiées, pour éliminer ces gènes de résistance, pour développer un cal, puis pour régénérer les plantes... Peut-on en déduire que c'est naturel dans des cellules eucaryotes ? Nous ne le pensons pas bien que nous ne nions pas que CRISPR fasse des changements.

Les mécanismes de réparation des bactéries ont été détournés de leurs processus normaux dans la direction voulue par les scientifiques.

Si l'on prétend que les NTGEM proviennent de la nature, ce qui est vrai, il faut reconnaître qu'entre-temps, elles ont été traitées et - au *minimum minimorum* - beaucoup modifiées pour leur application aux cellules eucaryotes. Le processus n'est plus le même et affirmer qu'il est naturel est un mensonge.

3.1.2) Le (déni d') intention

Il était déjà justifié à la section 2.3 que la description des techniques nie l'intention, de manière à paraître " naturelle " et interdise ainsi l'étiquetage. Nous revenons ici à la description des techniques.

En effet, lorsque nous ordonnons à la cellule de faire "elle-même" une modification, nous ne le faisons pas nous-mêmes.

Mais nous n'avons rien fait non plus.

Pour paraître " naturel ", certains scientifiques disent qu'ils ne modifient pas les cellules. Mais ils reconnaissent qu'ils ont mis dans la cellule soit l'ARN CasX, soit le gène de l'ADN qui va produire l'ARN CasX. Dans ce dernier cas, ils effectuent une transgénèse préliminaire qui insère les gènes associés à certaines des protéines impliquées. Ce sont alors les protéines et les cellules qui font "à elles seules" la modification (que les scientifiques ont conçue !).

On dirait un enfant qui a poussé une table qui fait tomber un vase et qui dit que c'est la faute de la table si le vase est cassé, pas la sienne !

Le but est de cacher d'une part l'intention et la volonté de pouvoir mais d'autre part des personnes : l'*homo faber*, le scientifique, le fabricant. Nous prétendons que ce n'est pas une humilité, mais même une sorte d'orgueil. Les techniques doivent être connues même dans les détails pour se forger une opinion.

3.1.3) Les techniques de séquençage

La génétique et les différentes méthodes de séquençage sont confrontées à de nombreux défis. Soit la méthode de séquençage est assez précise comme la méthode Sanger, mais elle prend beaucoup de temps et coûte très cher. Soit elle est moins cher par nucléotide, mais la précision est plus faible, comme pour les techniques NGS. Les techniciens doivent séquencer à haut débit ou à très haut débit et sont généralement incapables de détecter les réarrangements importants. Tout cela exige aussi des programmes qui ne donneront pas tous les mêmes résultats.

Par la suite, de nombreuses questions se posent, telles que l'assemblage des fragments d'ADN, leur comparaison... en particulier avec des génomes ayant un nombre élevé de séquences répétitives et lorsque de nombreux génomes de référence n'ont pas déjà été séquencés et soigneusement annotés. Le résumé d'un article dit²¹ :

21 Kosicki, M., Tomberg, K. & Bradley, A. *Nature Biotechnol.* <http://doi.org/10.1038/nbt.4192> (2018).
<https://www.nature.com/articles/nbt.4192>

En utilisant le séquençage à longue lecture et le génotypage PCR à longue distance, nous montrons que les ruptures d'ADN introduites par l'ARN/Cas9 à guide unique se ramènent fréquemment en délétions s'étendant sur plusieurs kilobases.

C'est bien l'usage de méthodes de meilleure qualité qui montre les erreurs.

Le comité d'éthique français rappelle que²² :

une séquence de qualité correcte devra être vérifiée environ 30 fois, et si elle est de très haute qualité (comme un exome à visée clinique) 100 ou 200 fois

Un article de revue rappelle certaines limites du séquençage, de l'assemblage de génome (genome assembly) et notamment que²³ :

La profondeur de la couverture est influencée par la précision des algorithmes d'alignement génomique et par le caractère unique ou la " mappabilité " du séquençage des lectures dans le génome cible.

De plus, la génétique et les génomes ne sont qu'une petite partie de l'histoire. L'épigénétique n'est pas visible... car on ne peut pas la voir facilement. Les méthodes de séquençage pour l'épigénétique sont plus récentes, moins stables.... et plus coûteuses. Il en va de même pour l'épitranscriptomique. Qu'en est-il des simples techniques génétiques et de séquençage ? La recherche de mutations inattendues et de réarrangements, de changements inattendus sur cible et, bien sûr, des fameux effets inattendus hors cibles (voir 3.3) repose malheureusement soit sur

- la méthode la moins chère mais la plus biaisée (avec une connaissance *a priori*) utilise des logiciels qui tentent de faire correspondre les subdivisions du génome (chacune obtenue par PCR) afin de reconstituer le génome entier. Plus les séquences qui se chevauchent sont longues, meilleure est la reconstruction. Mais ce n'est jamais parfait. Les programmes ne se comportent pas de la même manière et fournissent donc une réponse plus ou moins probable ;

- des méthodes impartiales basées sur le séquençage complet du génome. La fiabilité dépend de la technique utilisée (voir ci-dessus). Soit bon marché (mais pas très fiable) comme NGS ou très cher (mais très fiable) comme Sanger.

De plus, on a besoin d'un ou plusieurs génomes de référence trouvés dans les bases de données. Malheureusement, certaines de ces références contiennent encore de nombreuses erreurs. Par exemple, le génome de plantes avec de nombreuses séquences répétées peut avoir été mal assemblé et certaines de ces séquences non codantes sont impliquées dans l'expression des gènes. Parfois, ce sont déjà des PGM qui sont séquencées et prises comme référence.

Qu'en est-il des résultats de toutes ces étapes cachées ? Pour réduire les coûts du séquençage, les entreprises utilisent généralement des génomes de référence au lieu de séquencer le génome de la variété avant de la modifier. La comparaison n'est alors pas pertinente.

Ainsi, la question " technique " de la technique de séquençage, des programmes ou de la base de données utilisée pour répondre à une question de régulateur peut cacher des réponses non pertinentes susceptibles de déclencher des erreurs, des problèmes ou même des problèmes de taille. Pour toutes ces raisons de sécurité, un étiquetage des organismes modifiés par NTGEM et la publication du protocole entier utilisé sont nécessaires précisément parce que la détection est difficile. Il est également proposé par des chercheurs de la FDA (voir 4.2).

22 Avis n° 124 https://www.ccne-ethique.fr/sites/default/files/publications/ccne_avis_124.pdf

23 D. Sims *et al.* Sequencing depth and coverage: key considerations in genomic analyses, *Nature Reviews Genetics* volume 15, pages 121–132 (2014) <https://www.nature.com/articles/nrg3642>

3.1.4) ADN étranger ?

On nous propose souvent de considérer les NTGEM comme une simple mutagenèse (au sens classique d'irradiation ou d'exposition à un agent chimique mutagène). Puisque la mutagenèse aléatoire *in vivo* était exemptée (mais jamais étiquetée comme telle !), il serait profitable pour les entreprises que les NTGEM (bien qu'elles modifient *in vitro*) soient considérées comme des mutagenèses similaires à toute mutagenèse afin de les cacher. De plus, bien que la transgénèse apporte une certaine quantité d'ADN étranger, cela ne se produit pas dans la mutagenèse (conventionnelle). Mais les entreprises et les chercheurs soutiennent sur cet ADN ne reste pas. Ainsi, s'il n'y a plus d'ADN étranger, certains soutiennent que les NTGEM seraient similaires à la mutagenèse.

Tout d'abord, il s'agit de savoir pourquoi les OGM transgéniques (et certains autres) ont été étiquetés dans la directive 2001/18CE. Est-ce à cause d'un ADN étranger ou non ? Une lecture attentive de la directive montre que l'étiquetage des OGM est fondé sur la technique utilisée (et aussi sur la nouveauté) et sur ce que cette technique permet. Que de l'ADN étranger soit utilisé ou non n'a pas d'importance. Par exemple, si on prend une version du gène de l'hormone de croissance dans le saumon et qu'on la remet à sa place, disons 14 fois par transgénèse, le saumon sera considéré comme transgénique et donc OGM. Peu importe d'où vient l'ADN. La technique seule est pertinente pour discriminer. L'une des raisons est que « le matériel génétique a été modifié d'une manière qui ne s'effectue pas naturellement par multiplication et/ou par recombinaison naturelle. »²⁴.

En outre, principalement les « techniques de recombinaison de l'acide désoxyribonucléique » ont été prises en compte dans la directive²⁵. Nous affirmons que les « techniques de recombinaison de l'acide désoxyribonucléique » incluent toute technique qui recombine des acides nucléiques, y compris celles utilisant même des protéines telles que CasX. La liste de l'annexe I A, partie 1, est « entre autres » (non exhaustive) et peut donc être considérée comme incluant ces NTGEM.

Y a-t-il de l'ADN étranger dans les NTGEM ?

En raison de l'efficacité de transformation plutôt faible, la plupart des NTGEM ont encore besoin de sélectionner les cellules transformées. Pour ce faire, l'ADN codant pour une résistance à un herbicide ou un antibiotique est intégré. Certaines entreprises ou chercheurs tentent alors de se débarrasser de ces gènes en utilisant des intégrases telles que Cre-Lox. Mais en général, ils ne vérifient pas si tout, y compris la cicatrice habituelle d'un tel prélèvement d'ADN, a été effectivement retiré.

L'outil de modification tel que Crispr-Cas9 est une très grosse molécule (protéine), qui est généralement délivrée par un plasmide d'*Agrobacterium* (toujours l'outil le plus efficace), intégrant généralement le gène associé à CasX comme ADN étranger dans le génome. Après l'expression, certaines entreprises tentent d'éliminer ces séquences d'ADN ou de neutraliser le gène de Cas9, mais ne cherchent généralement pas d'autre cicatrice de l'intégration des fragments d'ADN ni bien sûr de leur élimination (voir 2.1.5).

Pour diminuer les risques liés à l'utilisation de l'ADN, certaines entreprises tentent d'utiliser l'ARNm pour apporter l'enzyme Cas, un système de transformation moins efficace. Dans certains

24 Définition des OGM dans Art. 2 de la Directive 2001/18CE rendu plus précis dans les annexes IA et IB.

25 Annexe IA Part 1 (1) de la Directive 2001/18CE

cas, la transcription inverse a été observée avec l'intégration de l'ADN. Or l'ADN contaminant les préparations d'ARNm n'est pas recherché dans le génome²⁶.

Enfin, la dernière méthode, moins efficace, utilise les protéines Cas pour modifier directement les génomes des plantes. Malheureusement, comme cela est bien documenté pour la Taq polymérase utilisée en PCR, toutes les protéines sont contaminées par de l'ADN, généralement l'ADN bactérien. Les entreprises qui prétendent qu'il n'y a pas d'utilisation d'ADN étranger mentent. D'autres disent qu'il ne reste pas d'ADN étranger. De toute façon cette distinction n'a aucune pertinence légale. La présence de cet ADN contaminant n'est presque jamais recherchée dans les génomes après leurs modifications.

La réponse est donc effectivement plus complexe que ne le prétendent les entreprises parce que la plupart des NTGEM font un changement qui aura un effet secondaire, en plus de l'intégration fréquente d'ADN étranger. Les industriels et les scientifiques affirment qu'ils n'ont pas effectué le changement secondaire (voir 3.1.2). C'est à la fois vrai et faux. Quoi qu'il en soit, la seule chose vraie, est que s'ils ne faisaient rien, il ne se passerait rien. Nous affirmons donc qu'ils ont fait une altération du génome et même une modification (plus ou moins voulue). La meilleure preuve est qu'ils prétendent l'avoir faite auparavant, intentionnellement (*a priori*). Et même, ils prétendent mériter un brevet.

Comme nous l'avons expliqué plus haut, une transgénèse (préliminaire) est souvent appliquée. Elle apporte de l'ADN étranger intentionnel ou non. Selon le règlement de l'UE, il devrait être suffisant pour les régulateurs de considérer ces organismes comme régulés, bien que certaines autorités européennes ne sachent pas lire et appliquer la directive (voir l'exemple belge ci-dessous). En l'absence de transgénèse, le complexe protéique contaminé par l'ADN (CRISPR - Cas) est inséré dans la cellule et ce complexe oblige la cellule à effectuer (elle-même ?) des modifications conçues par le scientifique. Supposons que les protéines et l'ARN soient retirés après. Supposons aussi qu'il n'a rien fait d'autre que ce pour quoi il a été conçu. Il reste quelque chose qui n'était pas naturellement présent avant : la modification génétique.

3.1.5) L'ordre de la séquence.

Le génome n'est pas seulement une séquence de nucléotides. Il est organisé par sous-domaines nucléaires. Par exemple, l'ordre de certains gènes fait une différence²⁷. L'organisation 3D du génome est actuellement à l'étude avec le domaine associé topologiquement (TAD), ce qui signifie que deux séquences de deux chromosomes doivent être spatialement proches pour qu'un des gènes puisse exprimer une protéine.

Il est souvent affirmé que la localisation des gènes « exclut les interactions entre gènes sur différents chromosomes ». Pourtant, un article récent rapporte

*une divergence marquée par rapport à ce modèle d'organisation nucléaire qui se produit dans les neurones sensoriels olfactifs de la souris [et] montre que les groupes de gènes des récepteurs olfactifs de 18 chromosomes établissent des contacts interchromosomiques spécifiques et solides qui augmentent avec la différenciation des cellules. Ces contacts sont orchestrés par des amplificateurs de récepteurs olfactifs intergéniques.*²⁸

Quant à l'ADN « poubelle »²⁹, une formulation encore récente, ou aux introns pour la régulation des séquences de leurs gènes, de nombreuses parties du langage génomique sont actuellement à l'étude.

26 Voir également la section 3.3.1 pour l'ADN de chèvre ou de bovin inséré à partir du simple sérum.

27 *Nature Genetics*, vol 22, p 90 comme rapporté dans *News Scientist* 8 mai 1999

<https://www.newscientist.com/article/mg16221851-900-even-with-the-right-gene-you-might-not-see-green/>

28 K. Monahan *et al.* *Nature* volume 565, pp. 448–453 (2019) <https://www.nature.com/articles/s41586-018-0845-0%C2%A0>

Si l'on ne recherche pas la sécurité au bon endroit, peut-on prétendre que la modification est sûre ? Le concept récent de pangénome par espèce prouve que tout cela a une signification globale.

3.1.6) Au sujet des protéines ?

Le dogme central de la biologie moléculaire était que l'information passait de l'ADN à l'ARN aux protéines et jamais dans une autre direction. Maintenant, nous savons que c'est mal. Puisque les protéines peuvent modifier le comportement d'une cellule (et même d'organismes), il n'est pas pertinent de distinguer ADN, ARN et protéines comme agent de modification. Ainsi, le type de molécules (qui pourraient même être synthétiques, comme le PNA³⁰ ou les nanomatériaux déjà utilisés pour la modification du génome³¹) utilisées pour modifier l'organisme ou la cellule n'importe pas. La définition de la Directive 2001/18 liste de façon non exhaustive dans sa partie 1 de l'annexe I A, partie I A, certaines des techniques impliquant un OGM (réglementé) :

techniques de recombinaison d'acides nucléiques impliquant la formation de nouvelles combinaisons de matériel génétique par l'insertion de molécules d'acides nucléiques produites par quelque moyen que ce soit en dehors d'un organisme, dans tout virus, plasmide bactérien ou autre système vecteur et leur incorporation dans un organisme hôte dans lequel elles ne sont pas présentes naturellement mais où elles sont susceptibles de se reproduire ;

Nous affirmons que les protéines CasX sont incluses dans les « techniques des acides nucléiques recombinants » puisqu'elles recombinent les acides nucléiques. Une telle technique produit donc un OGM (réglementé) par l'annexe IA 1e partie. Le génome a été « modifié d'une manière qui ne s'effectue pas naturellement par multiplication et/ou par recombinaison naturelle » (Directive 2001/18CE) par les humains et certaines parties des changements involontaires restent inconnues.

3.2) Techniques associées aux NTGEM

3.2.1) Techniques de régénération

Supposons que nous ayons modifié une cellule et que nous laissions la cellule essayer de régénérer une plante entière. Cela ne fonctionne pas pour la plupart des espèces et même pour certaines variétés dans la même espèce. La raison est que les cellules de ces plantes ou variétés "récalcitrantes" ne se différencient pas naturellement en une cellule souche pluripotente avant un cal, étape nécessaire vers un organisme entier. Personne ne sait vraiment comment cela fonctionne, mais c'est une expérience commune que les organismes (y compris les humains) ne sont pas seulement un ensemble de cellules et que l'environnement doit être bien contrôlé, même pour que la cellule d'une plante se différencie ! C'est pourquoi de nombreuses recettes de cuisine sont développées dans les laboratoires et qu'un symposium international a été lancé à Londres en 2016 sur ces étapes limitantes. Il existe, à ce stade du processus, de nombreuses techniques que nous appelons techniques auxiliaires cachées dans le protocole (comme la délivrance de Cas9, la sélection des cellules modifiées et le retrait des gènes intermédiaires, voir ci-dessus). Ils sont résumés par l'appellation de micropropagation.

Quels problèmes soulèvent ces techniques ?

Supposons, par exemple, qu'après l'application d'une mutagenèse aux cellules, elles sont multipliées par la suite. Il est bien connu qu'il y a moins de gènes mutés (non souhaités) avec certaines mutagenèses qu'avec la simple multiplication des cellules et des tissus (la variation dite somaclonale) ! En négligeant ces étapes de régénération, on ne voit donc pas tout le processus. On peut comprendre que les chercheurs privés ne veuillent pas en parler. Mais que penser des chercheurs publics qui n'en parlent pas plus ?

29 Bien sûr, « ADN poubelle » n'est pas une poubelle. Considérer que si nous ne savons pas ce qu'il fait, cela signifie qu'il ne fait rien, est une profonde erreur épistémologique.

30 Acide nucléique peptidique ou Peptide Nucleic Acid

31 <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/805036v1> et <https://www.newscientist.com/article/2222028-exclusive-spray-on-gene-editing-could-make-genetic-modification-easy/>

3.2.2) techniques de préparation

Dans une étape préliminaire, les gènes sont insérés dans un plasmide (ADN circulaire habituel chez les bactéries) qui est inséré dans une bactérie. Il est ensuite multiplié dans cette bactérie sur des milieux non référencés tels que des sérums. Une première possibilité (tout à fait habituelle) est l'insertion du plasmide entier ou même l'insertion de séquences chromosomiques de la bactérie. Dans le domaine animal, certains gènes de chèvre ou de bovin se sont récemment révélés transmis par le sérum au cours de la NTGEM (dite précise et exacte !) à cause de cette étape non décrite³² dans le protocole.

Nous incluons également ces techniques de préparation dans les techniques auxiliaires.

Ces techniques sont considérées comme négligeables par les scientifiques qui donnent plus de valeur à la nouveauté de la recherche qu'aux simples techniques. Ils privilégient la science à la technique. Ils laisseront leurs techniciens appliquer les techniques auxiliaires parce que ce n'est pas leur principal centre d'intérêt. Ce n'est pas malgré le fait qu'ils sont chercheurs, mais précisément parce qu'ils sont chercheurs et que les recettes de cuisine sont maîtrisées par des techniciens et des ingénieurs. Une grande partie de ce savoir-faire d'un laboratoire est moins favorisée dans les articles scientifiques. Nous ne savons pas s'ils méprisent ces techniques et ceux qui les appliquent, mais ils n'ont aucun intérêt à vulgariser ces faits. De plus, le fait de ne pas mentionner ces étapes empêche de remettre en question une grande partie de la technique.

Il faut se rappeler que les NTGEM ont diverses techniques auxiliaires non négligeables dans l'ensemble du protocole qui doivent attirer l'attention.

3.2.3) Mécanismes de réparation

Un autre point " technique " est souvent négligé. C'est le mécanisme de réparation. La NTGEM brise l'ADN en un double brin (DSB) dans l'ADN hôte. Différents mécanismes existent alors pour réparer ces DSB : HDR, NHEJ, alterNHEJ/MMEJ....

Il se trouve que le HDR est moins sujet aux erreurs que le NHEJ. Ainsi, une vague description du " mécanisme de réparation " ne permet pas de savoir ce qui a été effectivement réalisé, y compris la fiabilité, tant du point de vue de la sécurité que du point de vue informatif ou politique (savoir ce qui est fait).

Actuellement, la lecture d'un brevet ne permet pas de comprendre quelle méthode a été effectivement utilisée. Tout cela cache plusieurs biais aux organismes de réglementation et aux évaluateurs de risques.

Nous voulons que l'ensemble du protocole (matériel et méthodes complets) de préparation, de mutation et de régénération soit rendu public pour toute inscription au catalogue de semences.

3.3) Effets secondaires

Nous nous concentrerons uniquement sur les changements nucléaires, car malheureusement les changements involontaires du génome des plastides, tels que les mitochondries ou les chloroplastes, ne sont pas examinés, ce qui est regrettable pour l'évaluation des risques.

3.3.1) Modifications involontaires hors cible (off target) et sur cible (on target)

Est-ce que les NTGEM ne font que ce qu'elles sont censées faire ?

32 [Ono et al. 2019 https://www.nature.com/articles/s42003-019-0300-2.pdf](https://www.nature.com/articles/s42003-019-0300-2.pdf) *Communications biology* (2019) 2, art. 57 <https://doi.org/10.1038/s42003-019-0300-2> Cet article sera analysé plus complètement ci-dessous.

Toute technique de modification a une séquence cible. Mais d'autres endroits peuvent avoir une séquence très similaire et la NTGEM peut faire une erreur. De telles erreurs, de taille plutôt réduite (Indels for Insertion ou Deletions), sont en un autre lieu (hors cible) et induisent des effets pléiotropiques. Une raison fondamentale est qu'il n'existe pas de GPS parfait pour les protéines dans une telle forêt et qu'elles doivent frapper à de nombreuses portes avant de trouver la bonne. Ainsi, parfois, une mauvaise porte s'ouvre³³. Il s'agit d'un vaste domaine en partie documenté sur le plan génétique (pas autant sur les changements épigénétiques induits). Particulièrement lorsque l'on prend en considération, en plus de ces indels, d'autres mutations hors cible telles que les réarrangements chromosomiques qui ne sont généralement pas détectés, en particulier lorsque l'on utilise des méthodes de séquençage NGS ou des logiciels non efficaces pour détecter des événements potentiels hors cible.

Puisque les gènes d'intérêt (que ce soit celui de Cas ou celui d'une autre protéine impliquée dans un protocole NTGEM), généralement accompagnés de ceux de sélection sont multipliés dans les bactéries, il peut aussi arriver qu'un gène (ou séquence) bactérien chromosomique soit inséré. Dans un article parmi 93 souris modifiées par NTGEM et analysées, 57 portaient des allèles mutants (61 % d'erreurs, c'est beaucoup !)³⁴.

L'ADN inséré (de l'hôte !) se composait de répétitions de séquences de souris, y compris des éléments nucléaires courts entremêlés (SINE), des éléments nucléaires longs entremêlés (L1), des rétrovirus endogènes de souris (!), des répétitions satellites de souris et des répétitions simples. Il y a eu des captures de séquences d'ADN dérivées de rétrotransposons, d'ADN génomique, d'ARNm et d'ARNg.

Plus récemment, le même groupe de recherche a montré que l'ADN du génome d'*E. coli* peut s'intégrer dans le génome des organismes cibles³⁵, comme cela a déjà été démontré pour les séquences chromosomiques d'*Agrobacterium*, à côté du plasmide vecteur. L'acquisition d'ADN d'*E. coli* s'est avérée assez fréquente. L'insertion de longues séquences d'ADN non intentionnelles s'est produite à 4 % du nombre total de sites modifiés, dont 21 % d'ADN provenant du génome d'*E. coli*. La source de l'ADN d'*E. coli* a été retracée jusqu'aux cellules d'*E. coli* qui ont été utilisées pour produire le plasmide vecteur. De plus, cet article prouve que les génomes de souris modifiés peuvent acquérir de l'ADN bovin ou caprin. Ceci a été lié à l'utilisation, dans un milieu de culture standard pour cellules de souris, de sérum fœtal de veau, c'est-à-dire de liquides corporels habituellement extraits de vaches. Ce sérum contient de l'ADN de l'espèce animale dont il a été extrait, d'où l'insertion dans certaines expériences d'ADN de chèvre (ce qui s'est produit lorsque le sérum de chèvre a été utilisé au lieu du sérum de veau).

En raison de l'état moins avancé de la recherche sur les plantes, il est fort probable que de telles observations pourraient être faites pour les plantes, à condition qu'une telle recherche soit effectuée.

Plus inquiétant encore, parmi les séquences d'ADN insérées dans le génome de la souris se trouvaient des rétrotransposons bovins et caprins (gènes sauteurs induisant des mutations, en particulier lorsque les cellules sont stressées) et l'ADN de rétrovirus de souris (le VIH est un rétrovirus). De même, les cellules humaines modifiées par CRISPR sont associées à des mutations

33 Bien sûr, la forêt et la porte ne sont qu'une image. Mais la phrase « Le guide ARN [...] reconnaît la région d'ADN cible d'intérêt et y dirige la nucléase de Cas pour édition. » sur le site d'une société vendant des outils CRISPR (Synthego), est trompeuse. Pour rester dans l'image, aucun GPS ne vous a jamais « dirigé » nulle part. C'est toujours vous qui dirigez le véhicule et vous pourriez faire des erreurs même si le GPS était parfaitement correct.

34 <https://www.nature.com/articles/srep12281> Ryuichi Ono *et al.* *Scientific Reports* **volume 5**, Article number: 12281 (2015)

35 Ono *et al.* 2019 <https://www.nature.com/articles/s42003-019-0300-2.pdf> *Communications in Biology* (2019) 2, art. 57 <https://doi.org/10.1038/s42003-019-0300-2>

de la protéine de suppression des tumeurs p53³⁶ ou à une perte de la fonction p53³⁷. La modification génétique est donc un mécanisme potentiel de transfert horizontal de gènes d'agents pathogènes indésirables, y compris, mais sans s'y limiter, les (rétro)virus.

L'ADN non désiré peut provenir de l'intérieur de la cellule modifiée, du milieu de culture ou de toute matière biologique ajoutée au milieu de culture, que ce soit accidentellement ou volontairement.

L'ensemble du processus est-il aussi précis que le prétendent les entreprises et même les chercheurs ?

3.3.2) Modifications involontaires sur cible (on target)

Lorsque la NTGEM fonctionne, elle brise l'ADN à une séquence plus ou moins spécifique. Les erreurs ailleurs qu'à l'endroit cible sont désignées comme hors cible. Mais même lorsqu'il n'y a pas d'erreur ailleurs qu'à l'emplacement, il peut y avoir de l'ADN ajouté au bon endroit. Il peut provenir soit de la cellule (voir les répétitions ci-dessus), soit du plasmide (voir ci-dessus), soit même des sérums où la bactérie a été cultivée (voir ci-dessus).

Plusieurs erreurs ont été observées dans les séquences sur cible : des réarrangements chromosomiques à l'insertion involontaire d'ADN étranger. Bien qu'elles soient moins documentées, moins recherchées et plus difficiles à détecter, les altérations génomiques involontaires demeurent.

Le résumé d'un article dit³⁸

Jusqu'à présent, l'exploration des altérations génétiques induites par Cas9 s'est limitée au voisinage immédiat du site cible et aux séquences distales hors cible, ce qui a permis de conclure que CRISPR-Cas9 était raisonnablement spécifique. Nous montrons ici des mutagenèses importantes sur la cible, comme des délétions importantes et des réarrangements génomiques plus complexes aux sites ciblés dans les cellules souches embryonnaires de souris, des progéniteurs hématopoïétiques de souris et une lignée cellulaire humaine différenciée. En utilisant le séquençage à longue lecture et le génotypage PCR à longue distance, nous montrons que les ruptures d'ADN introduites par l'ARN/Cas9 à guide unique se ramènent fréquemment en délétions s'étendant sur plusieurs kilobases. De plus, des lésions distales par rapport au site de coupe et des événements de croisement ont été identifiés. Les dommages génomiques observés dans les cellules actives pour la mitose causés par l'édition CRISPR-Cas9 peuvent avoir des conséquences pathogènes.

Lorsque les plantes transgéniques ont été vendues, elles étaient censées être non seulement semblables à la nature, mais aussi beaucoup plus sûres, plus précises. Depuis l'apparition des techniques ZFN, les plantes transgéniques sont considérées comme très imprécises. Depuis l'émergence du CRISPR, les plantes modifiées par ZFN sont considérées comme très imprécises. L'émergence de Prime CRISPR permet à son auteur d'écrire que si « le très populaire outil d'édition de gènes CRISPR-Cas9 modifie les génomes, il est encore un peu maladroit et sujet aux erreurs et aux effets non voulus. »³⁹. Ce Prime CRISPR offre « des effets hors cible bien moindre que ceux de la nucléase Cas9 sur des sites hors cible Cas9 connus »⁴⁰. Sommes-nous obligés de croire le dernier orateur ou la question éthique ne dépend-elle pas des détails techniques ?

36 Ihry RJ et al. (2018). p53 inhibits CRISPR-Cas9 engineering in human pluripotent stem cells. *Nat Med* 24, 939-946, doi: 10.1038/s41591-018-0050-6 <https://www.nature.com/articles/s41591-018-0050-6>

37 Haapaniemi E et al. (2018). CRISPR-Cas9 genome editing induces a p53-mediated DNA damage response. *Nat Med* 24, 927-930, doi: 10.1038/s41591-018-0049- <https://www.nature.com/articles/s41591-018-0049-z>

38 Kosicki, M., Tomberg, K. & Bradley, A. *Nature Biotechnol.* <http://doi.org/10.1038/nbt.4192> (2018). <https://www.nature.com/articles/nbt.4192>

39 Hedi Ledford, Precision CRISPR tools could tackle host of genetic diseases, *Nature*, Vol 574, 24 October 2019 pp. 464-465

3.4) Point de vue épistémologique sur la science

D'un point de vue plus philosophique, si les scientifiques ne peuvent pas voir quelque chose, c'est hors de leur portée scientifique. Donc, ce n'est pas un problème et ils se comportent comme si cela n'existait pas, du moins à l'intérieur de leur discipline. Soulignons que l'hypothèse implicite est que seuls ce que les scientifiques peuvent mesurer (avec leurs outils limités) sont des sujets d'intérêt scientifique. Et quand le laboratoire s'étend au monde entier comme dans une expérience génétique de dissémination massive ?

Ce point de vue empêche de voir certaines choses (à cause des outils limités ou de leur utilisation restreinte). Les scientifiques peuvent donc nier l'existence de ces choses parce qu'ils ne les voient pas, parce que c'est hors de leur champ d'action, parce qu'ils en restreignent la portée. Les voir exigerait de jeter un coup d'œil et de prendre les bons outils. Mais ces outils sont nombreux, complexes à maîtriser et coûteux (voir la section 3.1.3 ci-dessus). Entre-temps, les scientifiques affirment que la "réalité" n'est qu'une partie de ce qui est mesurable et qu'ils acceptent de mesurer. Refuser de considérer ce qui ne peut être mesuré avec une liste (partielle) de techniques est un biais intrinsèque à la science car elle est tellement couplée à la technologie qu'il est souvent difficile de les séparer. Dans le cas des NTGEM, certains scientifiques affirment qu'ils n'ont pas trouvé d'effet hors cible, mais ils choisissent généralement un outil/programme très limité (voir le cas des taureaux sans cornes de la société *Recombinetics* à la section 4.2 comme un bon exemple de ce qui peut être manqué lorsque l'avis des industriels prévaut).

Notre objection est donc double. D'une part, le choix des mesures est trop restreint. D'autre part, même si les meilleurs outils ont été utilisés, non seulement d'autres outils (à développer) devraient prévenir d'être trop catégoriques, mais même, on ne peut exclure que certaines propriétés ne puissent être mesurées (par exemple si elles sont de nature qualitative).

4) Études de cas

Nous présentons ci-dessous les exemples d'une plante, d'un animal et d'un insecte. Tous trois jettent une lumière crue sur ce qui se passe dans la réalité et pas seulement sur la propagande⁴¹.

Le cas des animaux est largement documenté dans un rapport récent de GeneWatch⁴².

4.1) Un maïs CRISPR

En gros, un maïs a été génétiquement modifié par CRISPR/Cas9 dans un laboratoire biotechnologique en Belgique (VIB) afin de supprimer une base d'un gène connu pour réparer naturellement l'ADN ! Citons la version rendue publique après le procès de la CJCE du 25 juillet 2018⁴³ :

Une cassette du gène CRISPR/Cas9, nécessaire pour induire la mutation souhaitée, a été introduite dans la plante de maïs par transformation par Agrobacterium tumefaciens. Des transformants contenant la cassette génique et les mutations souhaitées ont été sélectionnés et, par croisement conventionnel avec des plantes sauvages, la cassette génétique CRISPR/Cas9 a été retirée en sélectionnant des plantes T1 qui contenaient seulement la

40 Anzalone, A. et al. Search-and-replace genome editing without double-strand breaks or donor DNA. *Nature* <https://doi.org/10.1038/s41586-019-1711-4> (2019).

41 On peut remarquer que *Propaganda* était le titre du livre d'Edward Bernays. Il a fondé les sociétés de relations publiques et déclare dans son livre : « La propagande, en interprétant de façon répétée les nouvelles idées et inventions scientifiques au public, a rendu le public plus réceptif. La propagande habitue le public au changement et au progrès. » (dernières phrases du chapitre X).

42 http://www.genewatch.org/uploads/f03c6d66a9b354535738483c1c3d49e4/GeneWatch_UK_response_to_the_Nuffield_Council_on_Bioethics_fin.pdf

43 Cf. https://www.health.belgium.be/sites/default/files/uploads/fields/fpshealth_theme_file/crispr_mais_bijlage_11_snif_0.pdf et le rapport WIV-ISP/41/SBB_2016_0445

mutation souhaitée, mais qui ne contenaient plus la cassette génétique (ségréants-nuls). Les plantes testées sur le terrain ne contiennent donc pas de matériel génétique étranger. Ils ne contiennent que la mutation décalage de lecture souhaitée.

Le laboratoire de recherche a décrit plus précisément le processus⁴⁴ :

Les trois lignées de maïs ont été obtenues en utilisant un vecteur contenant les gènes CRISPR-Cas9 sur une construction d'ADN-T. La construction d'ADN-T utilisée pour la transformation contient également un gène bar qui a servi de marqueur pour la sélection des transformants après la transformation opérée par Agrobacterium tumefaciens. Le gène bar [confère une résistance au glufonisate]. Le squelette du vecteur contient un gène marqueur de résistance à la spectinomycine.

En termes moins tordus, les gènes CRISPR-Cas9 et deux transgènes ont été mis dans le plasmide d'une bactérie *Agrobacterium tumefaciens* qui modifie génétiquement des plantes. Cette transgénèse préliminaire a été réalisée avec un gène de résistance aux antibiotiques, un gène de résistance à un herbicide, le gène de Cas9 et celui du guide-ARN⁴⁵.

Une transgénèse (préliminaire) est donc effectuée, qui déclenche une protéine, laquelle effectue la modification (secondaire). La transgénèse (préliminaire) est oubliée et n'est pas appelée comme telle. La modification (secondaire) par CRISPR est décrite comme suit (nous soulignons la fin)⁴⁶ :

mutagenèse induite par la présence transitoire du système CRISPR/Cas9 (...) qui est une technique de modification génétique qui n'implique pas l'utilisation de molécules d'acide nucléique recombinant ou d'organismes génétiquement modifiés.

En effet, la modification (secondaire) n'implique pas l'utilisation de molécules d'acides nucléiques recombinants. Mais la toute première l'implique et elle n'est pas mentionnée. De plus, la stratégie de détection utilisée pour évaluer l'élimination du gène de résistance aux herbicides ne fournit qu'une réponse partielle sur un gène entier pleinement fonctionnel, mais rien sur des séquences plus ou moins tronquées, non fonctionnelles, situées ailleurs. En d'autres termes, la stratégie de détection des gènes de résistance peut prouver que le gène est inséré et efficace parce que la cellule survit. Mais il n'est pas symétrique quand on veut prouver que le gène n'est plus présent (une telle cellule mourrait).

Malgré tout, dans son courrier papier du 1er août 2016 au ministre belge de l'Environnement, Kelly Lardinois rappelle (le gras n'est pas de nous) :

*Les **plantes intermédiaires**, en utilisation confinée, contenant une cassette exogène d'ADN-T qui code pour les composants de CRISPR/Cas9 doivent être considérées comme **OGM**.*

Le SBB est donc au courant. Pourquoi ne le dit-il pas de la même façon au public et dans sa conclusion ?

Le rapport du SBB affirme que (p. 1/7 de l'annexe 2) :

Lorsque la cassette à ADN-T codant les composants du système CRISPR/Cas9 a été effectivement séparée, le SBB est d'avis que les plantes obtenues ne doivent pas être considérées comme des OGM au sens du cadre réglementaire OGM.

44 source http://www.bio-council.be/Advices/BAC_2019_0242.pdf

45 On peut se demander pourquoi faire une transgénèse si vous avez les outils si merveilleux de NTGEM. La transgénèse est utilisée pour insérer l'ADN (petit) des protéines (plus grandes). Les protéines ne pouvaient pas être forcées d'entrer dans la cellule végétale (même à l'état de protoplaste qui est une cellule à laquelle on a retiré la paroi), mais l'ADN le peut. Donc CRISPR-Cas nécessitera encore une transgénèse pendant un certain temps.

46 p. 1/7 de l'annexe 2 de l'Avis de l'Unité de Biosécurité et Biotechnologie (SBB), autorité officielle qui applique la directive en Belgique (WIV-ISP/41/SBB_2016_0445) 5 juillet 2016.

La toute première "mutation" est donc bien une transgénèse (préliminaire). Le SBB affirme que si le transgène est séparé, il n'est plus un OGM. Aucun fondement juridique n'appuie cette affirmation. La transgénèse ne devrait-elle faire que ce qu'elle est censée faire (pas d'effet hors cible, etc.), mettre la "cassette" et ensuite l'enlever, ce serait comme ne rien faire ? On peut se demander pourquoi ils ont fait quoi que ce soit alors ! Prenons une image. Si on entre dans une pièce, qu'on met tout à l'envers et qu'on en ressort, peut-on dire que c'était comme si on n'était pas entré ? Il est dommage que nous devions revenir à des exemples aussi simples pour montrer la malhonnêteté de tous ceux qui parlent et écrivent sur les nouveaux OGM (et tant d'autres choses encore).

Le même rapport /annexe (p. 4/7 Considérations réglementaires) indique à juste titre :

L'exclusion de ces techniques/méthodes n'est possible qu'à condition qu'elles n'impliquent pas l'utilisation de molécules d'acides nucléiques recombinants ou d'OGM. Les plantes génétiquement modifiées par des techniques conventionnelles de mutagenèse sont donc exemptées de la législation communautaire sur les OGM. Le principal argument qui sous-tend cette exemption est que ces techniques ont été traditionnellement utilisées dans un certain nombre d'applications et qu'elles ont un long historique de sécurité (considérant 17 de la directive 2001/18/CE).

Cela signifie que l'intention (ne pas utiliser d'acides nucléiques recombinants) prévaut sur les faits : de l'ADN a été inséré et certaines parties ont pu être laissés involontairement (comme observé par exemple pour le bétail sans cornes) mais le SBB exclut de réglementer. N'est-ce pas une revendication idéologique présentée comme une science solide qui permet de dire que ce maïs modifié par NTGEM n'est pas régulé ?

Comment quelqu'un qui connaît la question peut ne pas voir que

le maïs CRISPR-Cas9 impliquait « l'emploi de molécules d'acides nucléiques recombinants » (même si elles sont séparées ultérieurement) ;
les plantes intermédiaires étaient des OGM (comme indiqué ci-dessus, même par les CFF) ;
il n'y a pas de démonstration précise et convaincante que le croisement a éliminé tout l'ADN étranger inséré⁴⁷ ;
la citation de la directive 2001/18 est correcte : l'exemption ne s'applique que si les végétaux « n'impliquent pas l'utilisation de molécules d'acide nucléique recombinant ou d'OGM » (Annexe IB). Mais comme il existe un OGM " intermédiaire ", toute sa descendance doit être régulée comme OGM par la directive. Cela ne semble pas être reconnu par l'autorité belge ;
CRISPR est considéré comme une technique qui « a été conventionnellement utilisée dans un certain nombre d'applications et a un long dossier de sécurité (considérant 17 de la directive 2001/18) » alors qu'elle a été inventée en 2012 et que de plus en plus d'articles scientifiques montrent des modifications non intentionnelles en plus des cicatrices des techniques auxiliaires.

La première transgénèse a été cachée car présentée comme une " transformation " ou une " présence transitoire " (non démontrée avec précision). Elle n'a probablement pas été vue par les politiciens.

47 Il faut comprendre que la détection de la présence/absence du gène de résistance n'est pas symétrique. Si l'on veut détecter l'apparition d'un gène de résistance, on verse un antibiotique sur la cellule. Soit il survit et sera utilisé dans le processus, soit il meurt. Mais si l'on veut prouver soit qu'il n'a pas cette séquence, soit qu'il n'est pas fonctionnel ailleurs, on ne peut pas verser d'antibiotique (les cellules mortes sont inutiles). Seul l'ensemble du séquençage du génome et les programmes appropriés peuvent trouver directement les effets hors cible ou sur cible. Aucune allégation scientifique ne peut être faite sans cela.

Mais les mots ont été « travestis par des fripouilles pour faire un piège pour » les politiciens et les citoyens (If Kipling).

Malgré tout ce qui précède, on peut citer l'Avis du 5 juillet 2016, sur ce maïs :

Le SBB est d'avis que la modification génétique obtenue dans les plantes à disséminer dans le champ, telle que décrite dans la présente demande, est du même type et de la même ampleur que celles qui peuvent être obtenues par mutagenèse naturelle ou induite (par des agents chimiques ou physiques). L'édition du génome dans les plantes utilisant le système CRISPR/cas9 tel que décrit dans la présente demande peut donc être considérée comme une forme de mutagenèse (nous soulignons).

Nous craignons que ce ne soit même la confiance dans les "autorités" qui soit ébranlée par de telles déclarations. Un tel problème éthique n'est jamais soulevé. En effet, c'est aussi une question politique. S'il arrive un jour où la population ne fait plus confiance aux autorités, la stabilité politique pourrait être très affaiblie.

4.2) Cas d'un animal

L'élevage bovin se fait souvent dans un espace très réduit. Les vaches qui se trouvent dans un espace trop restreint peuvent être blessées parce qu'elles sont entassées dans des conditions méprisables. Les scientifiques d'*Acceligen*, une filiale de *Recombinetics* (Minnesota) ont envisagé de mettre un gène qui induit que le taureau (et les vaches qu'il aurait engendrées) est sans cornes.

Au lieu de laisser plus d'espace aux animaux, on envisage de modifier génétiquement le bétail !

Donc, l'entreprise a affirmé qu'elle avait utilisé "l'édition du génome" (TALEN dans ce cas et comme d'habitude avec une transgénèse préliminaire) pour insérer ce gène, puis cloner deux de ces taureaux (donc il y a du clonage aussi !) ... La société déclarait en 2017 à Bloomberg que « Nous avons toutes les données scientifiques qui prouvent qu'il n'y a pas d'effets hors cible »⁴⁸ comme elle l'affirmait déjà dans *Nature* en 2016⁴⁹.

De plus, *Recombinetics* soutient que la réglementation américaine de la FDA sur les animaux transgéniques « n'a aucun sens : les bovins sans cornes issus de la modification génétique sont identiques à ce que l'on pourrait obtenir en croisant des vaches laitières avec des bovins sans cornes naturelles »⁵⁰. En 2016, elle demande à la FDA de considérer ses animaux sans cornes comme GRAS - c'est-à-dire issus d'ingrédients « généralement reconnus sûrs » comme le sel, le calcium et même l'ADN.

L'entreprise n'a pas fait de déclaration spécifique concernant cet animal génétiquement modifié parce qu'elle contestait toute réglementation. Cela signifie qu'une entreprise auto-évalue ses risques sans aucune expertise externe et donc sans cadre légal. Par hasard, la FDA a récemment proposé des directives pour les animaux NTGEM qui sont très similaires à la réglementation européenne pour tous les organismes⁵¹.

Entretemps, Alison Van Eenennaam, vétérinaire à l'Université de Californie et collaboratrice d'*Acceligen*, a fourni à la FDA la preuve que les animaux "excédentaires" pouvaient aller à l'abattoir. Comme l'incinération coûte environ 1 300 \$/animal, elle préfèrerait gagner de l'argent en le

48 <https://www.bloomberg.com/news/articles/2017-10-12/this-genetics-company-is-editing-horns-off-milk-cows>

49 <https://www.nature.com/articles/nbt.3560>

50 *MIT Technology review* 12 mars 2018

51 <https://www.infogm.org/6872-united-states-precautionary-principle-gm-animals> (commenté dans une note ci-dessous)

venant comme steaks plutôt que de payer pour l'incinérer. Elle a donc envoyé le séquençage d'un taureau.

Les modifications génétiques ont-elles été effectuées « à [leur] emplacement exact » ?

Les scientifiques de la FDA ont vérifié le génome du taureau et publié leurs résultats⁵². Il apparaît que

- Le génome plasmidique (entier) d'une bactérie utilisée pour cette " édition du génome " avait également été inséré ;
- Une insertion du modèle de modification (" matrice de réparation ") est présente sur un chromosome en deux exemplaires ;
- Dans ce génome, un gène de résistance à plusieurs antibiotiques (ampicilline et néomycine/kanamycine) est resté du plasmide bactérien.

Les scientifiques de la FDA rapportent que « les erreurs d'intégration sont sous-estimées » ... Comme disent les scientifiques de la FDA : « Des exemples récents d'altérations précédemment inattendues sont des réarrangements génomiques complexes au site cible ou à proximité de celui-ci dans des expériences de vérification du génome de mammifères^{53 54}. Les réarrangements complexes comprennent des insertions, des suppressions, des inversions et des translocations qui étaient difficiles à détecter par les méthodes standard de PCR ou de séquençage ADN. ». Les dernières phrases reviennent sur ce que nous avons déjà mentionné à la section 3.1.3 sur les programmes et processus de séquençage qui ne sont pas tous pertinents.

4.3) Cas des moustiques

Le paludisme est une maladie causée par un parasite qui profite de la piqure d'un moustique humain pour se multiplier. Elle provoque des symptômes graves tels que fièvre, fatigue, vomissements et maux de tête. Dans les cas graves, elle peut causer la jaunisse, des convulsions, le coma ou la mort. Nul ne peut douter de la volonté de diminuer le nombre de décès dus au paludisme, mais l'optimisme n'empêche pas d'argumenter et d'évaluer de manière critique l'équilibre risques-avantages.

Il y a quelques années déjà, on nous vendait la " solution " des moustiques transgéniques (par Oxitec). Ces moustiques ont été fabriqués pour être stériles et relâchés à Jacobina au Brésil. Comme le dit Jeffrey Powell, professeur d'écologie à l'Université de Yale, « l'allégation était que les gènes de la souche libérée n'entreraient pas dans la population générale parce que la progéniture mourrait »⁵⁵. Les tests de laboratoire avaient montré que les femelles qui s'accouplaient avec les mâles génétiquement modifiés ne produisaient de progéniture que dans 3% des cas et que les survivants étaient faibles et que l'on croyait incapable de reproduire. J. Powell ajoute que « En se basant largement sur des études de laboratoire [et pas seulement sur des modèles mathématiques limités], on peut prédire quel sera le résultat probable de la libération de moustiques transgéniques, mais des études génétiques du type de celles que nous avons faites devraient être faites pendant et après ces rejets pour déterminer si quelque chose de différent de ce qui était prévu s'est produit. ».

52 Alexis L. Norris *et al.*, [Template plasmid integration in germline genome-edited cattle](https://doi.org/10.1101/715482), Biorxiv <https://doi.org/10.1101/715482>

53 Shin, H.Y. *et al.* CRISPR/Cas9 targeting events cause complex deletions and insertions at 17 sites in the mouse genome. *Nature Commun* 8, 15464 (2017)

54 Kosicki M., Tomberg, K. & Bradley A. Repair of double-strand breaks induced by CRISPR-Cas9 leads to large deletions and complex rearrangements. *Nat. Biotechnol* 36, 765–771 (2018)

55 <https://news.yale.edu/2019/09/10/transgenic-mosquitoes-pass-genes-native-species> (Le contenu a été retiré du site, mais peut être retrouvé dans plusieurs pages).

Des dizaines de millions de ces moustiques ont été relâchés à Jacobina. Cela a-t-il fonctionné comme prévu ? L'étude de Yale⁵⁶ a montré non seulement que la progéniture des moustiques transgéniques s'était reproduite, mais aussi que la population de moustiques de Jacobina est maintenant un mélange de leurs types originaux plus ceux de Cuba et du Mexique, ce qui conduit probablement à une population plus robuste, selon les chercheurs. De plus, la population de moustiques, après un déclin initial, avait rebondi environ 18 mois après l'introduction des mâles génétiquement modifiés.

Il faut noter que la technique associée (voir section 3.2) de franchissement de la lignée des moustiques avec d'autres lignées (Cuba et Mexique) n'a pas été mentionnée et aurait dû empêcher de procéder à une évaluation scientifique complète du protocole.

5) Problèmes de détection / traçabilité

L'industrie affirme que⁵⁷ :

La conclusion est que ces formats d'édition des gènes ne devraient pas être réglementés de façon plus stricte que les techniques traditionnelles de sélection ou de mutagenèse qui ont été utilisées en toute sécurité en agriculture et dans l'industrie depuis des milliers d'années et des décennies, respectivement.

Il ne faut pas oublier qu'il existe deux types de traçabilité. La première est définie dans la norme (ISO 22005, ISO 9001) et basée sur les documents et leur transmission. La seconde est basée sur les méthodes des laboratoires de détection et d'identification de ce qui est autorisé ou interdit. Il s'agit d'un ensemble d'outils permettant de vérifier la conformité des produits et de lutter contre les fraudes. Cet ensemble de méthodes fournit le contexte de ce qui était appelé pour les OGM déjà approuvés la "traçabilité analytique".

Il est toujours possible d'imposer une traçabilité documentaire. Certains objecteront que s'il n'y a aucun moyen d'identifier les nouveaux OGM, il serait illusoire d'obliger à les étiqueter⁵⁸. On nous disait la même chose dans les années 2000 sur les OGM transgéniques. Heureusement, certains scientifiques et industriels ont fait des recherches pour fournir des méthodes d'identification qui sont aujourd'hui un travail de routine. En 2018, la Commission européenne (CE) a été invitée à lancer un tel programme de recherche pour de nouveaux OGM, mais a refusé de le financer malgré l'arrêt du 25 juillet 2018 qui précise que les nouveaux OGM sont réglementés. Il serait facile de demander aux entreprises une déclaration officielle selon laquelle une plante est OGM ou non et tout le protocole utilisé pour l'obtenir, si elle veut être enregistrée dans le catalogue officiel des semences et imposer des amendes en cas de mensonges qui pourraient être prouvés ultérieurement. En refusant de financer la recherche appropriée, la CE pourrait être déclarée juridiquement contraignante en refusant de fournir un choix éclairé aux consommateurs européens.

Le manque de volonté politique, pour ne pas dire le refus de toute coercition à l'égard du secteur industriel des biotechnologies, se traduit aussi par le fait qu'en 2003, même le gouvernement britannique pensait à forcer ceux qui vendraient des OGM à insérer également un code d'identification génétique avec le transgène⁵⁹. Il n'y a aucune raison de ne pas obliger les entreprises qui veulent vendre de nouveaux OGM à apposer de tels codes ou un équivalent si c'est la volonté des citoyens, s'il est prouvé que ces codes peuvent assurer la traçabilité analytique et ne diminuent pas la sécurité de ces plantes.

56 Evans BR *et al.* Transgenic *Aedes aegypti* Mosquitoes Transfer Genes into a Natural Population. *Sci Rep*, 9(1), (2019). 13047. doi: 10.1038/s41598-019-49660-6. <https://www.nature.com/articles/s41598-019-49660-6>

57 http://www.efbiotechnology.org/images/uploads/gene_editing_pp.pdf

58 Par exemple « En ce qui concerne la traçabilité, il ne sera pas possible de séparer les mutations résultant du SDN-1 des mutations survenant par des moyens traditionnels, à moins que des informations sur leurs séquences génétiques soient disponibles. » Rapport du 4 décembre 2018 de l'Université d'Aarhus pour le gouvernement danois. <https://pdfs.semanticscholar.org/2471/4de4b7bd877949e4bf1818545838941d853b.pdf>

59 <https://www.newscientist.com/article/dn3377-britain-may-force-dna-barcodes-for-gm-food/>

Ce n'est donc pas parce qu'il n'existe pas encore de méthode générale d'identification qu'il faut abandonner. Certains articles ont donné des pistes sur le type de recherche à faire. Dans un article⁶⁰ consacré à ce sujet, Y. Bertheau, partenaire fondateur et ancien membre du Réseau européen des laboratoires de référence pour les OGM (ENGL) et de son comité directeur, résume que chaque technique a des effets secondaires qui peuvent être utilisés pour détecter et identifier un produit et la méthode NTGEM à son origine. Chaque technique de modification (insertion ou déletion) laisse des cicatrices diverses. Aucun d'entre elles ne peut, isolée, être suffisante pour identifier la technique utilisée. Mais si l'on recueille toutes les informations sur ces cicatrices, c'est possible. Alors qu'en routine un seul trait moléculaire peut être utilisé pour dépister et détecter un produit NTGEM, le processus d'identification précise - appelé "approche matricielle" - procède essentiellement par la collecte de plusieurs informations moléculaires, essentiellement de la même manière que pour identifier les personnes par empreintes digitales (environ 150 informations caractéristiques sont utilisées pour une identification par empreintes) ou reconnaissance faciale⁶¹. Ces caractères moléculaires rassemblés peuvent être traités plus facilement à l'aide d'un DSS⁶². Il conclut⁶³ que le

la preuve de la capacité à identifier les techniques de NBT à l'origine de certains produits devrait être facilement disponible dès que la Commission européenne aura décidé de fournir les moyens, comme à la fin des années 1990 les programmes de recherche sur les OGM par transgénèse. Comme il y a 30 ans pour les OGM transgéniques, la traçabilité analytique et l'étiquetage des produits NBT sont techniquement accessibles ; ils font partie d'un choix politique et participent donc de l'équilibre des pouvoirs entre les acteurs.

Larry Gilbertson, scientifique chez Bayer, confirme que⁶⁴ :

il est scientifiquement faisable [de détecter les organismes obtenus par les TNB] parce que dans toutes ces méthodes, qu'il s'agisse de la sélection classique, de la mutagenèse aléatoire ou de ces nouvelles technologies précises de modification génétique, nous apportons des changements précis à l'ADN et nous savons que les changements que nous faisons [sont] scientifiquement détectables.

C'est aussi ce que confirme un article traitant de biologie humaine, dans lequel nous nous préoccupons davantage des effets hors cible⁶⁵ :

Chaque processus de mutation, défini par les lésions de l'ADN et les composants de réparation de l'ADN, laisse un modèle caractéristique ou une signature mutationnelle sur le génome de la tumeur. Le portrait mutagène final du cancer de chaque patient est déterminé par l'intensité et la durée de l'exposition à chaque processus mutagène. En tant que principe analytique, les signatures mutationnelles ont acquis une traction considérable et sont régulièrement présentées dans la littérature sur la génomique du cancer. Déjà, il existe de multiples algorithmes pour extraire les signatures mutationnelles, bien que chacun ait ses propres idiosyncrasies mathématiques[et] la recherche sur les signatures mutationnelles a progressé de façon remarquable.

60 New Breeding Techniques: Detection and Identification of the Techniques and Derived Products. In book *Encyclopedia in food chemistry. Reference Module in Food Science* Elsevier janvier 2019.

61 En termes plus simples, la taille ne caractérise pas une personne, ni la couleur de ses yeux, ni... Mais tous ces paramètres peuvent caractériser la personne.

62 *Decision Support System*

63 Même référence que plus haut de cet auteur.

64 <https://www.euractiv.com/section/agriculture-food/video/bayer-scientist-regulation-and-risk-assessment-must-evolve-with-technology/>

65 X. Zou *et al.* Validating the concept of mutational signatures with isogenic cell models. *Nature Communications* (2018) 9:1744 DOI: 10.1038/s41467-018-04052-8

Donc, même s'il n'y a pas encore de protocole pour identifier la technique avec laquelle un OGM a été produit, il viendra un jour où ce sera possible. La CE finance-t-elle de telles recherches ? Pas encore. Pas encore.

De plus, on peut se rappeler que si l'on exporte certains organismes vivants (comme les semences), il faut appliquer le Protocole de Carthagène sur la biosécurité à la Convention sur la diversité biologique. Dans ce Protocole, la biotechnologie moderne est définie comme

l'application de :

a. Techniques d'acide nucléique in vitro, y compris l'acide désoxyribonucléique (ADN) recombinant et l'injection directe d'acide nucléique dans des cellules ou organites, ou

b. Fusion de cellules au-delà de la famille taxonomique, qui surmontent les obstacles physiologiques naturels à la reproduction ou à la recombinaison et qui ne sont pas des techniques utilisées dans l'élevage et la sélection traditionnels ;

Afin de pouvoir commercer avec d'autres partenaires commerciaux, nous devons étiqueter et conserver les informations de l'ensemble du protocole qui a fait l'organisme.

Il est intéressant de lire Belinda Martineau qui a été la scientifique en chef de l'entreprise *Calgene* où elle a développé le tout premier OGM, la tomate FLAVR-SAVR⁶⁶ :

Il existe de nombreux aspects imprécis du génie génétique, dont plusieurs sont liés à nos connaissances très incomplètes sur la génétique et la génomique. C'est pourquoi la régulation de chaque produit de cette technologie devrait être exigée et pourquoi ils devraient être étiquetés. (...) les développeurs d'aliments génétiquement modifiés peuvent déjà étiqueter volontairement leurs produits comme nous l'avons fait à Calgene. (...) Quand la science sort du laboratoire et s'installe dans l'assiette des consommateurs, nous devons être plus prudents à ce sujet. En tant que scientifiques, nous devons expliquer ce qui est imprécis et pourrait poser des problèmes potentiels ainsi que ce qui est précis au sujet de la technologie afin que la société dans son ensemble puisse prendre des décisions éclairées sur la façon d'utiliser et de réglementer une telle technologie.

Il n'y a pas suffisamment de transparence au sujet de la technologie du génie génétique à l'heure actuelle, ce qui contribue à la méfiance des consommateurs à son égard.

6) Prétentions et mensonges

Depuis les années 2000, les revendications sont les mêmes :

1. sauver l'humanité de la faim ;
2. avoir des plantes poussant dans le désert ;
3. permettre aux petits sélectionneurs de semences de faire des OGM pour protéger nos PME contre les prédateurs américains dans un nouveau type d'anticapitalisme revendiqué par les sociétés de biotechnologies⁶⁷ !
4. il n'est pas possible de faire la différence, alors pourquoi devrions-nous étiqueter ?
5. si les autres pays (comme les États-Unis) les utilisent, nos petites et moyennes entreprises (PME) seront affaiblies sur le marché mondial ;
6. Les cultures génétiquement modifiées augmentent la rentabilité des agriculteurs ;
7. Les brevets garantissent le retour sur investissement.

66 <https://non-gmoreport.com/articles/march2014/scientist-journey-from-gmo-believer-to-skeptic.php>

67 Pour les nouveaux OGM, par exemple, « seules les grandes entreprises peuvent assumer les coûts et, par conséquent, seules ces entreprises peuvent probablement faire un usage commercial des nouvelles technologies SDN » du rapport du 4 décembre 2018 de l'Université d'Aarhus au gouvernement danois. Le rapport propose de ne pas réglementer les nouveaux OGM afin de faciliter le développement des PME. Aucun indice n'est donné pour empêcher les « grandes entreprises » de profiter encore plus de cette déréglementation.
<https://pdfs.semanticscholar.org/2471/4de4b7bd877949e4bf1818545838941d853b.pdf>

Nous répondons brièvement à ces affirmations qui ont pu être soutenues par des personnes honnêtes.

Concernant le point 1, pourquoi les entreprises mettraient-elles au point un OGM pour des personnes non solvables ? Pourquoi donner des choses au Sud si on n'en veut pas ? Serait-ce une ruse que de blâmer le refus de ces OGM pour ensuite les faire accepter par le Nord ? Les brevets ont-ils été donnés au Sud pour permettre aux petits paysans de conserver leurs semences et les rendre plus autonomes ?

Il y a eu un projet crédible de patate douce GM. Mais certaines lignées naturelles déjà résistantes ont été utilisées grâce au fait que les banques de semences avaient conservé des semences pour partager de nombreuses lignées de patate douce. Elles sont arrivées sur le marché bien avant que la lignée GM ne fonctionne. Ce projet n'était que de la propagande d'une entreprise.

Un article scientifique répond également à cette affirmation⁶⁸.

Nous ne nions pas la possibilité que de nouveaux OGM puissent aider⁶⁹ à résoudre le problème de la faim même si les industriels sont de mauvaise foi. Mais la question n'est pas de savoir si nous allons promouvoir de nouveaux OGM ou laisser les gens mourir de faim (comme le rapportent la plupart des médias). La question est d'arbitrer entre la promotion de l'autonomie des paysans, des cultures adaptées à l'alimentation locale, ou des cultures biotechnologiques et des brevets. Dans un monde infini où le temps, l'énergie et l'argent sont infinis, il faut aller dans toutes les directions. Mais nous sommes dans un monde limité (ce n'est pas une triste nouvelle en effet). Au lieu de nous demander seulement ce que nous pourrions perdre si nous n'allions pas de l'avant avec les cultures génétiquement modifiées, nous devons nous demander ce que nous pouvons gagner en allant de l'avant avec une autre forme d'agriculture et comparer ! Comparer une perte et aucune perte est injuste. De plus, la bonne question est de savoir ce que chacune de ces possibilités (et d'autres) apportera à chacun (paysans qui ont besoin d'autonomie, consommateurs, État ...), à quel terme, avec quels risques, et pour qui ? L'évaluation d'une balance requiert au moins deux possibilités à comparer.

En ce qui concerne le point 2, aucune culture GM n'a été cultivée dans les déserts. La tolérance à la sécheresse est plus complexe que ne le prétendent les entreprises et la sélection conventionnelle par le CIMMYT donne des cultures plus tolérantes que celles des entreprises biotechnologiques.

En ce qui concerne le point 3, lorsque les grandes entreprises se cachent derrière les petites, ce n'est pas honnête. Surtout lorsque les PME sont contraintes par les brevets des entreprises du monde entier. Testbiotech écrit le 24 juin 2019⁷⁰ :

« La société américaine [DowDuPont] (dont le secteur agro-industriel a été rebaptisé Corteva) aurait signé des contrats avec tous les titulaires importants de brevets de base sur la technologie CRISPR/Cas. Les données présentées lors d'une réunion avec la Commission européenne fin 2018 montrent que DowDuPont a réussi à combiner 48 brevets sur les outils les plus fondamentaux en un pool de brevets. Selon DowDupont, l'accès à un nombre aussi élevé de brevets est nécessaire pour appliquer pleinement cette technologie à la sélection végétale.

[...]

DowDuPont se trouve aujourd'hui dans une position sans précédent dans le domaine de la sélection végétale, qui consiste à permettre à d'autres entreprises d'accéder au pool de brevets et de demander des contrats de licence : ce qui, d'une part, est présenté comme la

68 Y. Bertheau Feeding the World: Are Biotechnologies the Solution? (2015) Chapter 6 <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/9781118864463.ch06>

69 La prétention de résoudre la faim dans le monde est définitivement stupide.

70 <https://www.testbiotech.org/en/news/patent-cartel-large-companies>

" démocratisation " du droit des brevets, est examiné de plus près et apparaît comme rien moins qu'un moyen de contrôler ses concurrents et de garantir une position dominante. DowDuPont devient rapidement le gardien d'un cartel international de brevets. »

De plus, les grandes entreprises possèdent les brevets clés et les PME sont obligées de demander des licences, justifiant leur recherche, son utilité et sa rentabilité. Les licences commerciales sont négociées en fonction de la productivité de la plante et le refus éventuel donne une position forte au titulaire du brevet comme c'est le cas pour le brevet classique. Ainsi, en séparant la recherche, l'évaluation et l'activité commerciale, l'étape finale permet au titulaire du brevet de fixer le taux de la licence en fonction de ce que la PME peut espérer. Les brevets sont définitivement un moyen pour les propriétaires de brevets de contrôler/acheter le plus petit même si ce dernier peut négocier le prix de son entreprise. Ils ne prennent pas les risques et ils contrôlent les PME qui les prennent !

En ce qui concerne le point 4, nous pouvons nous rappeler que, malgré les allégations initiales, il existe des processus scientifiques pour identifier les OGM (transgéniques). De plus, « le gouvernement britannique [envisageait] d'obliger les entreprises de biotechnologie à utiliser des codes à barres ADN pour identifier les organismes génétiquement modifiés »⁷¹ en 2003. Si on ne cherche pas de méthodes, on n'en trouvera pas.

En ce qui concerne le point 5, nous devons reconnaître que cela ne s'est pas produit. Jusqu'à présent, l'Union européenne a développé une position très forte sur le marché des semences non génétiquement modifiées et son agriculture s'oriente vers une stratégie plus agroécologique qui tente d'éviter les pesticides et bien sûr les produits NTGEM associés. De plus, sommes-nous obligés d'agir comme nos voisins uniquement parce qu'il sont forts ? La confiance dans la politique pourrait diminuer si de tels arguments sont invoqués.

Concernant le point 6, lorsqu'un problème majeur tel que la propagation de l'Amarante de Palmer aux Etats-Unis entraîne des coûts énormes⁷², nous nous demandons si ces coûts ont été pris en compte par les industriels et les régulateurs. Qui supportera les coûts ? Dans le même esprit, comment peut-on connaître le prix du kWh nucléaire si on ne connaît pas le prix du retraitement des déchets radioactifs ?

Concernant le point 7, il faut reconnaître deux vérités. Premièrement, la garantie de retour sur investissement (ROI) augmente l'innovation technique et, malheureusement, elle est aujourd'hui le principal moteur du financement de la recherche, même fondamentale. Plus une entreprise a de pouvoir sur le marché en ayant des monopôles (fussent-ils limités dans l'espace et dans le temps comme dans les brevets), plus l'innovation en sera réduite. Comme l'ont justifié J. Bessen et R. Hunt, la question principale est l'interdépendance des innovations dans ce domaine⁷³. Plus les innovations sont interdépendantes dans le domaine, plus les brevets entraveront l'innovation. De plus, la simple existence de brevets et le fait que les offices des brevets ne peuvent pas connaître toutes les " techniques " et tous les produits déjà connus, le plus " déposant agressif " en matière de brevets profitera de l'ensemble du système. Cela peut même donner lieu à des brevets sur des "

71 *New Scientist* February 13th 2003 <https://www.newscientist.com/article/dn3377-britain-may-force-dna-barcodes-for-gm-food/>

72 On peut résumer ici qu'après quelques années de cultures Roundup Ready aux EUA alternant entre le soja et le maïs, les écosystèmes étaient confrontés chaque année au Roundup. Comme le prédisait tout écologiste, certaines plantes mutantes telles que « l'amarante de Palmer résistante au glyphosate (GR) infestaient 75 % des surfaces plantées en coton (...) en Arkansas, Mississippi, et Tennessee. ». Riar *et al. Weed Technology* (2013) 27:778-787.

73 James Bessen and Robert M. Hunt (2007), An Empirical Look at Software Patents, *Journal of Economics and Management Strategy* 16, no. 1, pp. 157-89 http://papers.ssrn.com/sol3/papers.cfm?abstract_id=461701. On pourra lire en français http://www.ogmdangers.org/action/brevet/arg_brevets_complet.html.

caractères natifs " déjà existants. Il existe de tels exemples⁷⁴. Par conséquent, les brevets augmentent la concentration capitaliste et la perte de diversité économique. La diversité est une caractéristique d'une économie plus résiliente.

7) Eugénisme

Malgré la précision des déclarations de Darwin, son cousin Galton était en faveur d'une nouvelle science enseignée dans toute l'Europe : l'eugénisme ou « darwinisme pratique »⁷⁵ ou « darwinisme social »⁷⁶. Presque tous les généticiens en Europe et aux Etats-Unis jusqu'à la seconde guerre mondiale étaient eugénistes. Aux Etats-Unis l'eugénisme était enseignée dans 375 universités et collèges américains en 1928⁷⁷. La stérilisation des personnes handicapées fut encouragée aussi aux Etats-Unis⁷⁸, était légale en Allemagne pendant la Seconde Guerre mondiale et qu'elle l'était encore jusqu'en 1972 en Suède, un pays socialiste où le gouvernement sait ce qui est bon pour le peuple. S'il y avait eu des éthiciens à l'époque, ils auraient invité des scientifiques qui auraient tous été en faveur de cette stérilisation. Serait-ce juste pour autant ? L'éthique ne se réduit pas à un vote. Elle n'est pas comme une démocratie. Quand il s'agit de changer le monde à venir, voire de les changer eux, les avis des enfants à naître sont incontournables. Peut-on prendre une décision sur le futur de l'humanité sans leur avis ?

Rappelons que si l'on transforme une propriété (comme l'engendrement) en un processus, la prochaine étape sera de le contrôler, puis de l'optimiser.

Optimiser l'engendrement, c'est de l'eugénisme.

On pourrait objecter qu'il y aura toujours la possibilité d'accoucher naturellement. Ce serait une " liberté supplémentaire " (comme si la liberté pouvait être comptée et mesurée à hauteur du nombre de marques de chocolat dans les supermarchés). Mais si certains enfants sont le *produit de la volonté* de leur parent (!), il ou elle seront réduits à n'être qu'un *produit*. Il suffit que certains de ses traits auront été choisis. Même si sa vie sera " meilleure " (à définir), il ou elle saura qu'il ou elle n'est plus libre⁷⁹.

Est-ce par hasard que Robert Edward, pionnier des bébés-éprouvettes et prix Nobel pour cela, soutient⁸⁰ :

Bientôt, ce sera un péché des parents d'avoir un enfant qui porte le lourd fardeau des maladies génétiques. Nous entrons dans un monde où nous devons tenir compte de la qualité de nos enfants.

Parmi beaucoup d'autres, on peut ajouter Lee Silver, professeur de biologie moléculaire à Princeton, qui décrit l'avenir dans lequel les *GenRich* (génome enrichi) s'opposent aux *Naturals*⁸¹ :

Les GenRich - qui représentent 10 % de la population américaine - sont tous porteurs de gènes synthétiques [...] qui ont été créés en laboratoire [...] Tous les aspects de l'économie,

74 Par exemple, *Gauthier Semences* avait un certificat d'obtention végétal (COV) sur une laitue identifiée pour sa résistance aux pucerons. La société *Rijk Zwaan* a obtenu plus tard un brevet sur un tel caractère et a interdit à la société *Gauthier Semences* de vendre sa laitue pour ce caractère.

75 L'expression est de Thomas Huxley. Voir un article récent de N. Comfort *Nature* **574**, 167-170 (2019) <https://www.nature.com/articles/d41586-019-03014-4>

76 Francis Galton

77 <https://www.nature.com/articles/530418a>

78 « Trois générations d'imbéciles, c'est assez » est écrit dans l'arrêt *Buck v. Bell* de la Cour Suprême pour légitimer les lois eugéniques à travers les États-Unis.

79 Voir *Bienvenue à GATTACA* ou *Blade Runner* où ceux qui sont nés sont libres tandis que ceux qui sont fabriqués ne le sont pas. La question n'est pas technique de savoir si le processus fait des erreurs. Dans *GATTACA*, un héros a été fabriqué pour être plus rapide à la course que les autres. Mais il sait qu'il a été *fabriqué* pour une intention. Il n'est donc plus libre. La liberté n'est pas une propriété individuelle. C'est une propriété politique.

80 *The guardian* Sept. 1999 <https://www.theguardian.com/society/1999/sep/22/guardiansocietysupplement2>

81 *Re-Making Eden* New York: Avon Books (1998). pp. 4-7

des médias, de l'industrie du divertissement et du savoir sont contrôlés par des membres de la classe des GenRich [...] Les Naturals travaillent comme fournisseurs de services mal payés ou comme travailleurs, et leurs enfants vont dans les écoles publiques [...] Si l'accumulation des connaissances génétiques et les progrès de la technologie d'amélioration génétique se poursuivent [...], la classe des GenRich et la classe des Naturals deviendront des espèces entièrement distinctes, sans possibilité de croisement et avec autant d'intérêt romantique l'une pour l'autre qu'un humain actuel l'aurait pour un chimpanzé.

Au contraire, Hannah Arendt parle de⁸²

Cet homme du futur, que les scientifiques nous disent qu'ils produiront dans moins de cent ans, semble possédé par une révolte contre l'existence humaine telle qu'elle est donnée, cadeau venu de nulle part (laïquement parlant), qu'il souhaite échanger, en l'état, contre quelque chose qu'il a fabriqué. Il n'y a aucune raison de douter de notre capacité à réaliser un tel échange [...]. La question est seulement de savoir si nous voulons utiliser nos nouvelles connaissances scientifiques et techniques dans cette direction, et cette question ne peut être tranchée par des moyens scientifiques ; il s'agit d'une question politique de premier ordre et ne peut donc guère être laissée à la décision des scientifiques professionnels ou des politiciens professionnels.

H. Arendt dénonce que l'augmentation du contrôle du processus d'engendrement entraînera l'eugénisme qui réduira les enfants (et tous les humains) au *produit* d'une volonté, donnant le pouvoir à la volonté sur le corps. N'est-ce pas la *volonté de pouvoir* qui a motivé les âges sombres en Europe ?

Distinguer l'eugénisme des États et l'eugénisme des marchés n'est pertinent que pour souligner que si l'on s'oppose à l'eugénisme des marchés, on peut dire qu'on est antidémocratique. Cela nous est déjà arrivé. Troublant une conférence sur la modification génétique des êtres humains, nous avons été qualifiés d'antidémocratiques par l'émission de télévision. Nous en assumons la responsabilité. Ce processus est typique d'une société narcissique et hyper-individualiste⁸³.

8) Conclusion

Il a été prouvé (voir Section 2 *A propos de mots*) que les termes " couper-coller ", " édition du génome ", " New Plant Breeding ", " cultures tolérantes " étaient détournés et même trompeurs. Il se trouve que cela induit en erreur dans l'intérêt des industriels et des scientifiques !

De plus, derrière la technique (principale) se cachent diverses techniques auxiliaires/connexes, que ce soit dans la préparation et l'apport de l'ADN/ARN/gRNA/templates, dans la sélection de cellules modifiées ou dans la régénération de la plante entière (voir Section 3 *Ce qui se cache derrière ces techniques*). Ces techniques ne produisent pas de plantes naturelles (3.1), ont été détournées de ce qui se passe dans le règne des bactéries (3.1.1), l'intention/volonté est cachée (3.1.2), les outils et méthodes de séquençage sont plus ou moins précis (3.1.3), de l'ADN étranger est utilisé mais nié (3.1.4), l'ordre des séquences est important (3.1.5), les méthodes de préparation et de régénération constituent toutes deux des techniques auxiliaires et des risques spécifiques (3.2), la connaissance des mécanismes de réparation importent pour la précision (3.2.1-3.2.3), divers effets secondaires (hors cible et sur cible) ont lieu et enfin la pratique scientifique (point de vue épistémologique (3.4)) montre que des biais intrinsèques sont invisibles (3.3). Tous ces faits ont des conséquences inattendues niées par les industriels alors qu'ils apparaissent dans la vie réelle (voir Section 4 *Trois exemples sur les plantes, les animaux et les insectes*). Pourtant, les scientifiques, qu'ils soient

82 H. Arendt *Condition de l'homme moderne*, The University of Chicago Press (1958)

83 Lire parmi d'autres C. Lasch *The Culture of Narcissism: American Life in an Age of Diminishing Expectations* (traduit en français), ou regarder le documentaire de la BBC sur Edward Bernays *The century of the self* (sur l'internet) ou lire son livre *Propaganda*.

proches ou non des industriels, affirment qu'au moins une partie des NTGEM (SDN1 par exemple) ne seraient pas distinguables de ce qui se passe dans la nature. Nous avons répondu à ces déclarations en Section 5 (*Problèmes de détection et de traçabilité*).

Pour simplifier, on ne peut pas prétendre que ce que fait une NTGEM est comme la Nature et prétendre que c'est une percée qui permet des brevets et de la valeur ajoutée ! On peut objecter que la preuve qu'une plante a été modifiée par CRISPR ou TALEN est impraticable encore et que la traçabilité analytique pour lutter contre la fraude est donc illusoire. Nous avons répondu qu'une traçabilité documentaire peut toujours être faite. Certes, elle ne sera pas scientifiquement fondée et les industriels seront tentés d'y échapper s'il n'y a pas de techniques d'identification. Mais il y a déjà des indices que si, comme ce fut le cas pour les plantes transgéniques, la Commission finance des recherches afin de mettre au point des techniques d'identification qui sont déjà envisagées, il y aura des résultats comme cela a été le cas pour les plantes transgéniques. Selon nos informations, une compagnie américaine devrait lancer une technique pour identifier le canola Cibus d'ici quelques mois.

Divers prétentions et mensonges ont été rappelés en Section 6. L'eugénisme comme conséquence de la technicisation de la génération a été discuté dans la Section 7. Il est inévitable si on transforme l'engendrement en un processus au moins chez les animaux non humains, on prépare le pire.

Enfin, nous voulons échapper au piège de l'argumentation uniquement " scientifique ". D'une première part, le mot " Science " est un mot très trompeur, comme dans " junk science " et " sound science " également utilisé par les sociétés de « marchands de doutes »⁸⁴. En confondant science et innovation technique, les entreprises et certains chercheurs publics trompent les profanes et confisquent un certain débat politique. Bien entendu, cela ne doit pas empêcher d'entendre les arguments scientifiques. Mais ils sont parfois volontairement trompeurs. D'une seconde part, la science ne peut pas répondre à toute question. La politique et l'éthique sont au-dessus. Bien sûr, l'étiquetage est important pour mesurer et contrôler les risques. C'est également important pour nos obligations internationales (Protocole de Carthagène) envers les autres pays. Mais, outre la discussion sur les risques, nous soutenons, d'une part, l'étiquetage obligatoire des plantes NTGEM de la même manière que la directive 2001/18 CE puisque même la FDA prévoit de l'appliquer aux animaux aux Etats-Unis⁸⁵ et, d'autre part, l'interdiction de toute modification NTGEM chez les humains et même les animaux.

En ce qui concerne les plantes, en tant que consommateurs et citoyens, nous voulons savoir ce que nous mangeons et avoir un choix éclairé comme le reconnaît la convention d'Aarhus. En tant que citoyens, nous soutenons le droit des paysans de savoir ce qu'ils sèment. En ce qui concerne les humains, nous ne faisons aucune différence entre l'eugénisme d'État et l'eugénisme du marché. Dans tous les cas, l'enfant (et donc tout être humain) est réduit à être « quelque chose qu'il a fabriqué » comme le dit H. Arendt.

Nous basons notre position non seulement sur les risques mais aussi sur notre volonté de connaître le monde dans lequel nous vivons. Il ne s'agit pas seulement d'une question de sécurité, mais aussi de liberté.

Très sincèrement vôtre.

84 *Les marchands de doute*, N. Oreskes, E. Conway, J. Treiner LE POMMIER (2012)

85 Dans son dernier projet de régulation, la FDA américaine propose de réglementer les *animaux* génétiquement modifiés (transgéniques ou NTGEM) d'une manière très similaire à celle de la directive 2001/18EC sur les organismes (végétaux ou animaux). Si les américains sont aussi stricts, les européens pourraient garder leur régulation telle quelle (ou la renforcer en incluant les modifications par les protéines).
<https://www.infogm.org/6871-etats-unis-principe-de-precaution-pour-animaux-ogm>