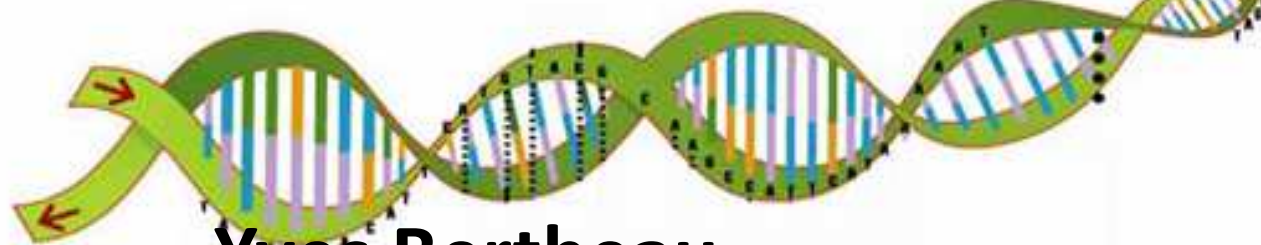




Les OGM et le vivant



Yves Bertheau
OGM et semences

2023/04/16

Sélection variétale 1/2

- Effet initial des herbivores autour des points d'eau sur la sélection des espèces,
- Domestication humaine depuis environ 10 000 ans : origine des plantes cultivées, **syndrome** (dormance, déhiscence, germination, floraison et maturation synchrones, toxines...,
- Sélection par les agriculteurs: variétés traditionnelles,
- Lignées pures et sélection massale : cultivars (traits qualitatifs: 1 ou peu de « gènes »)
- Fécondation contrôlée (pédigrés, idéotype, hétérosis),
- Mutagénèse induite au hasard, *in vivo* (physique)
- Mutagénèse induite au hasard *in vitro* (variation somaclonale, chimique, biologique), culture d'embryons, doublement haploïde, fusion de protoplastes,

Sélection variétale 2/2

- Transgénèse,
- Sélection assistée par marqueurs (cartographie, Tilling pour génomique fonctionnelle)
- Sélection génomique (recherche de stabilité du génome et de plasticité épigénétique)
- Génétique réverse,
- Mutagénèse dirigée (OdM, RNAi, meganucleases, ZFN, TALEN, Crispr-Cas et très nombreuses variantes) et NBT en général : greffe, ségréants négatifs,
- Speed breeding,
- Rewilding, redomestication,

Cultivars : lignées pures, variétés populations, hybrides, clonales, apomictiques et multilignées,

Réduction des variabilités génétique et épigénétique : syndrome de domestication

Sélection variétale et course à la variabilité

- Plantes s'adaptent par épimutations (en partie transmissibles) et mutations naturelles ou induites (sélection naturelle ou anthropique),
- Besoins humains diversifiés: recherche de nouveaux traits ou mieux adaptés (stress biotiques et abiotiques, extension de zones de culture...),
- Sélection de traits adaptés (d'origine épigénétique ou génétique) naturellement apparus, échanges...
- Croisement avec des espèces sauvages apparentées
- Mutagénèses aléatoires *in vivo* puis *in vitro* et dirigée, transgénèse

Problèmes :

- de la corrélation génotype-phénotype,
- Du criblage des mutations aléatoires *in vitro* (une impasse dans les années 1990-2010),
- Succès d'estime dans les années 90 de la transgénèse pour des caractères simples.

Progrès de la connaissance 1/2

- **1663.** Découverte des cellules en microscopie par Robert Hooke.
- **1676.** Découverte du rôle des organes sexuels chez les végétaux par Millington Grew.
- **1835.** Découverte des protéines par Gerardus Mulder.
- **1865.** Gregor Mendel énonce les lois de l'hérédité. Ses travaux sur le croisement de deux variétés de pois définissent les règles de base de la génétique.
- **1880.** Visualisation des chromosomes par Strasburger Boveri, et mise en évidence de leur implication dans la division cellulaire.
- **1902.** Découverte de la totipotence des cellules végétales par Haberland. Un tissu végétal est capable de régénérer une plante.
- **1908.** Découverte de l'intérêt des hybrides par Shull sur le maïs. Le croisement de deux lignées permet d'obtenir un hybride qui exploite l'hétérosis.
- **1950.** Découverte de l'existence des transposons par Barbara MacClintock.

Progès de la connaissance 2/2

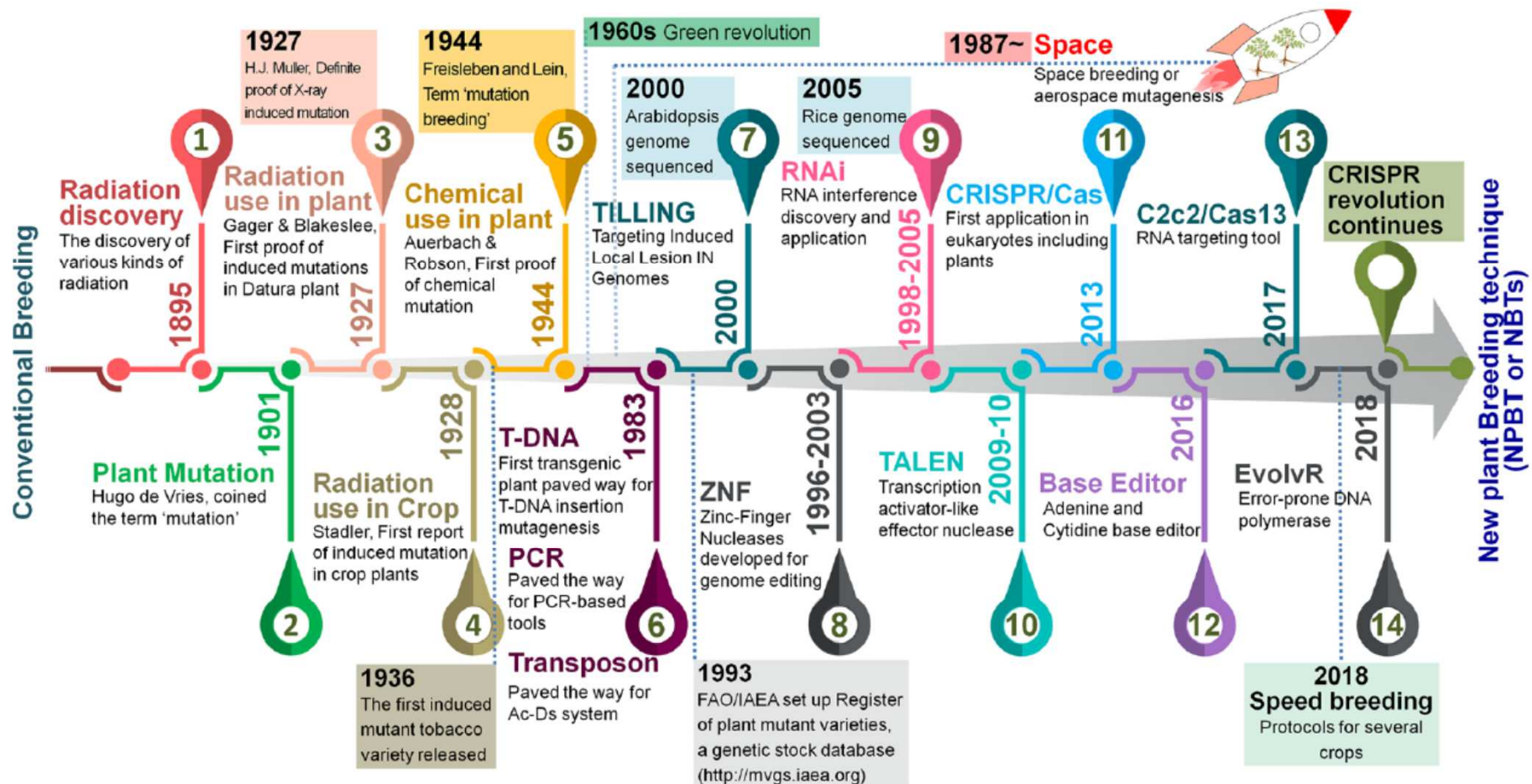
- **1953.** Description de la structure en double hélice de l'ADN par Watson et Crick.
- **1960.** Découverte du code génétique par Crick, Nirenberg, Mathaeri et Ochoa.
- **1965.** Découverte des enzymes de restriction par Aber, Smith et Nathans. Ces protéines coupent l'ADN au niveau de séquences nucléotidiques particulières.
- **1965.** Découverte de la régulation de l'expression des gènes par Jacques Monod, André Lwoff et François Jacob.
- **1977.** Découverte du transfert de gènes par des agrobactéries, bactéries du sol pathogènes de nombreuses espèces végétales, par Marc Van Montagu et Jeff Schell : la virulence de ces bactéries est due à un transfert de gènes de la bactérie (plasmide) vers les cellules végétales.

Progrès de la connaissance

- Années 70 : apparition de la biologie moléculaire des procaryotes, avec quelques dogmes persistants sur-simplificateurs et surutilisés...
- Transferts horizontaux, analyses phylogéniques, séquençage,
- Années 80 : transformation des eucaryotes (Agrobacterium, micro-injection...)
- Années 90 : les OGM, OdM et méganucléases
- Années 2000: l'édition du génome (ZFN, ARN interférents, OdM) et l'épigénétique prennent leur essor...
- Années 2010 : TALEN, Crispr-endonucléases, l'épitranscriptomique, l'importance de l'organisation 3D voire 4D des noyaux / chromosomes...

Une progression très rapide des techniques sans aucun recul...

Mutagenèse

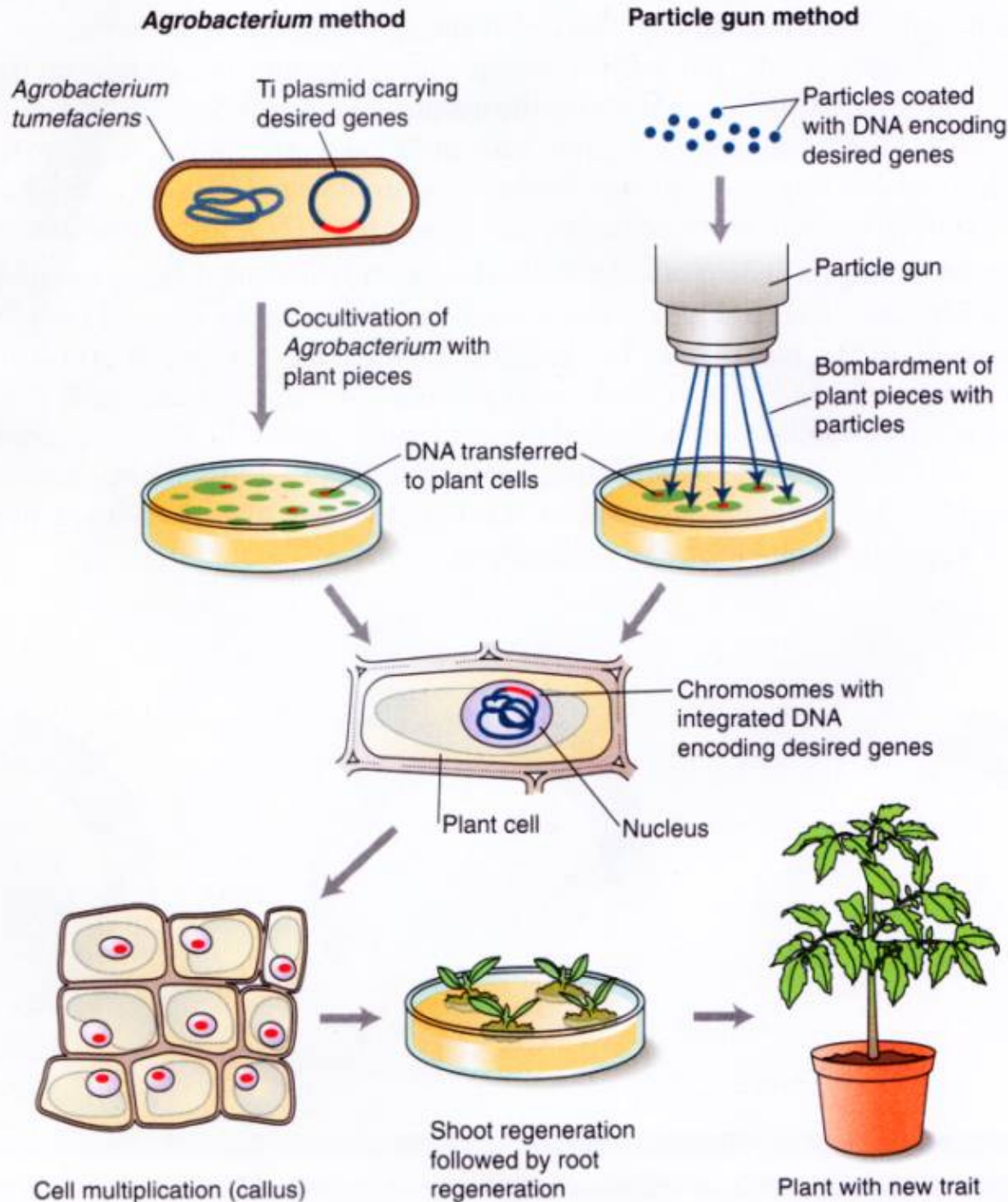


Evolution of plant mutagenesis tools: a shifting paradigm from random to targeted genome editing

Rahul Mahadev Shelake, Dibyajyoti Pramanik & Jae-Yean Kim *Plant Biotechnology Reports* volume 13, pages 423–445 (2019)

Transgénèse

- Intérêt:
 - Transfert entre espèces de caractères simples, aisément régulés,
- Limites:
 - Nombreuses espèces « récalcitrantes » (cultures *in vitro* et régénération de plantes),
 - Insertions incontrôlées,
 - Nombreux effets non intentionnels,
 - Problèmes de stabilité des modifications.



Comment faire entrer de très grosses molécules dans le noyau ?

En cassant tout et en espérant que certaines cellules se réparent

Agrobacterium: bactérie phytopathogène avec de nombreuses infections avortées observées chez les végétaux (ex: patate douce), comme pour d'autres maladies par ex. dûes à des virus...

Une régénération de plantes limitée à quelques espèces: peu d'espoir d'agrandir le cercle des élues au vu des coûts de développement, des retours sur investissements tardifs et du peu de considérations pour ce type de publications, source de savoir-faire pour les firmes ...

Législation européenne

- Règlement nouveaux aliments 258/1997...
- Directives OGM confinés (1990/219...) et disséminés dans l'environnement (1990/220)
- Tentative d'allègement (économie néolibérale, mondialisation) contrée par les mouvements citoyens,
- Directive 2001/18, révisée et allégée par le règlement 503/2013 et la directive 2018/350,
 - étiquetage « sans OGM » loi 2008,
 - surveillances spécifique et générale,
- Règlements 1829/2003 et 1831/2003 sur l'étiquetage et la traçabilité.

Le **principe de précaution** prévaut encore dans l'Union européenne alors qu'il est en retrait aux USA et au RU (depuis Reagan, Thatcher).

Conférence de citoyens de 1998: un exemple de démocratie participative

- Organisée par l'OPECST (Jean-Yves Le Déaut)
- Des conclusions
 - toujours d'actualité (principe de précaution, débat tardif, pas de demande des consommateurs, inclure les additifs adjuvants et auxiliaires de production, étiquetage informatif, transparence, création de filières séparées, biovigilance...)
 - Suivies tardivement d'effets (collège général devenu le CEES du HCB en 2009)

OGM et exemptions

- 1) "organisme": toute entité biologique capable de se reproduire ou de transférer du matériel génétique;
- 2) "organisme génétiquement modifié (OGM)": un organisme, à l'exception des êtres humains, dont le matériel génétique a été modifié d'une manière qui ne s'effectue pas naturellement par multiplication et/ou par recombinaison naturelle.
- Aux fins de la présente définition:
 - a) la modification génétique se fait au moins par l'utilisation des techniques énumérées à l'annexe I A, première partie;
 - b) les techniques énumérées à l'annexe I A, deuxième partie, ne sont pas considérées comme entraînant une modification génétique;
- 1. La présente directive ne s'applique pas aux organismes obtenus par les techniques de modification génétique énumérées à l'annexe I B.
- 2. La présente directive ne s'applique pas au transport d'organismes génétiquement modifiés par le rail, par la route, par les voies navigables intérieures, par mer ou par air.

OGM et exemptions

ANNEXE I A

TECHNIQUES VISÉES À L'ARTICLE 2, POINT 2

PREMIÈRE PARTIE

Les techniques de modification génétique visées à l'article 2, point 2, sous a), sont, entre autres:

- 1) les techniques de recombinaison de l'acide désoxyribonucléique impliquant la formation de nouvelles combinaisons de matériel génétique par l'insertion de molécules d'acide nucléique, produit de n'importe quelle façon hors d'un organisme, à l'intérieur de tout virus, plasmide bactérien ou autre système vecteur et leur incorporation dans un organisme hôte à l'intérieur duquel elles n'apparaissent pas de façon naturelle, mais où elles peuvent se multiplier de façon continue;
- 2) les techniques impliquant l'incorporation directe dans un organisme de matériel héréditaire préparé à l'extérieur de l'organisme, y compris la micro-injection, la macro-injection et la micro-encapsulation;
- 3) les techniques de fusion cellulaire (y compris la fusion de protoplastes) ou d'hybridation dans lesquelles des cellules vivantes présentant de nouvelles combinaisons de matériel génétique héréditaire sont constituées par la fusion de deux cellules ou davantage au moyen de méthodes qui ne sont pas mises en œuvre de façon naturelle.

DEUXIÈME PARTIE

Les techniques visées à l'article 2, point 2, sous b), qui ne sont pas considérées comme entraînant une modification génétique, à condition qu'elles n'impliquent pas l'emploi de molécules d'acide nucléique recombinant ou d'OGM obtenus par des techniques/méthodes autres que celles qui sont exclues par l'annexe I B, sont:

- 1) la fécondation *in vitro*;
- 2) les processus naturels tels que la conjugaison, la transduction, la transformation, ou
- 3) l'induction polyploïde.

OGM et exemptions

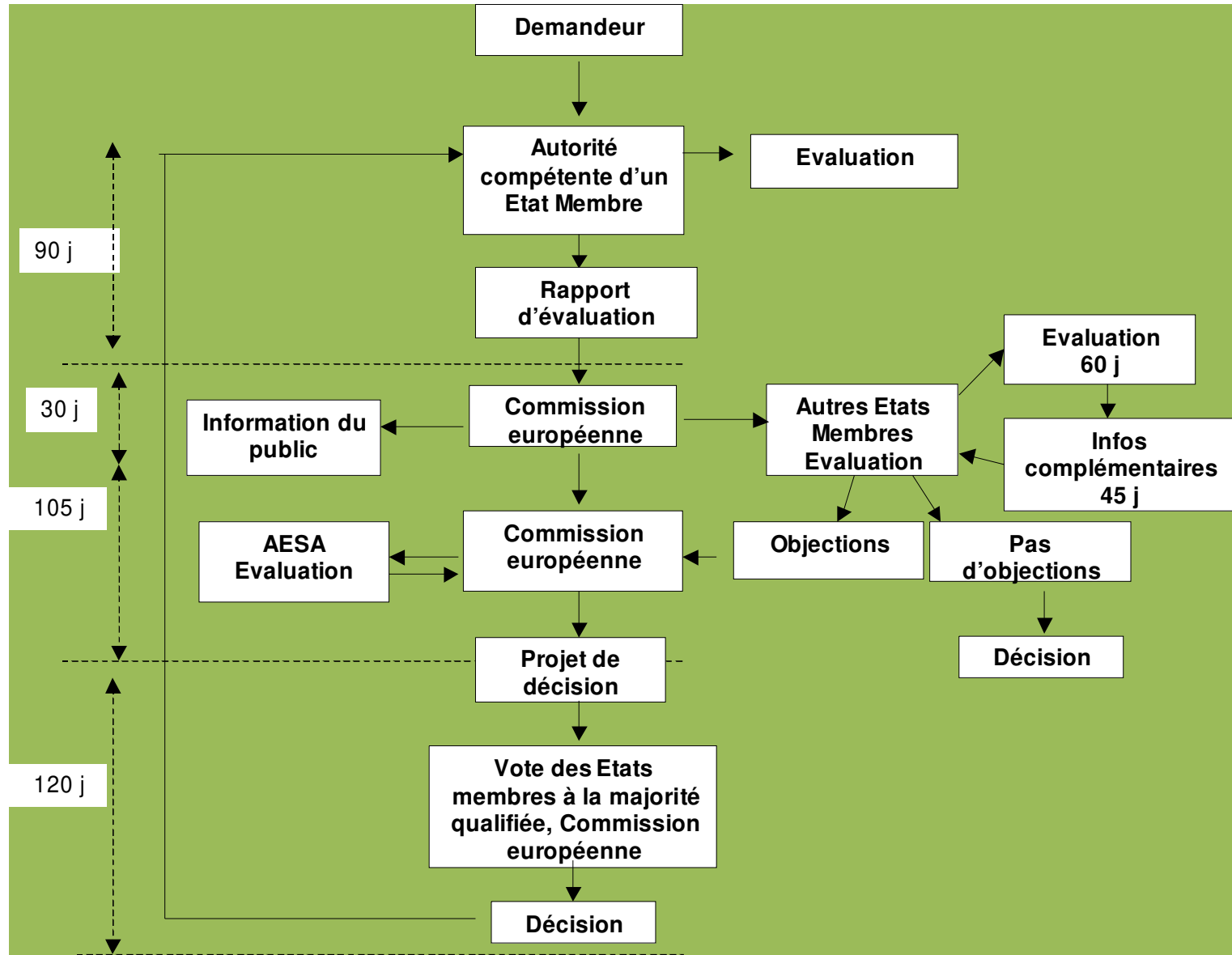
ANNEXE I B

TECHNIQUES VISÉES À L'ARTICLE 3

Les techniques/méthodes de modification génétique produisant des organismes à exclure du champ d'application de la présente directive, à condition qu'elles n'impliquent pas l'utilisation de molécules d'acide nucléique recombinant ou d'OGM autres que ceux qui sont issus d'une ou plusieurs des techniques/méthodes énumérées ci-après, sont:

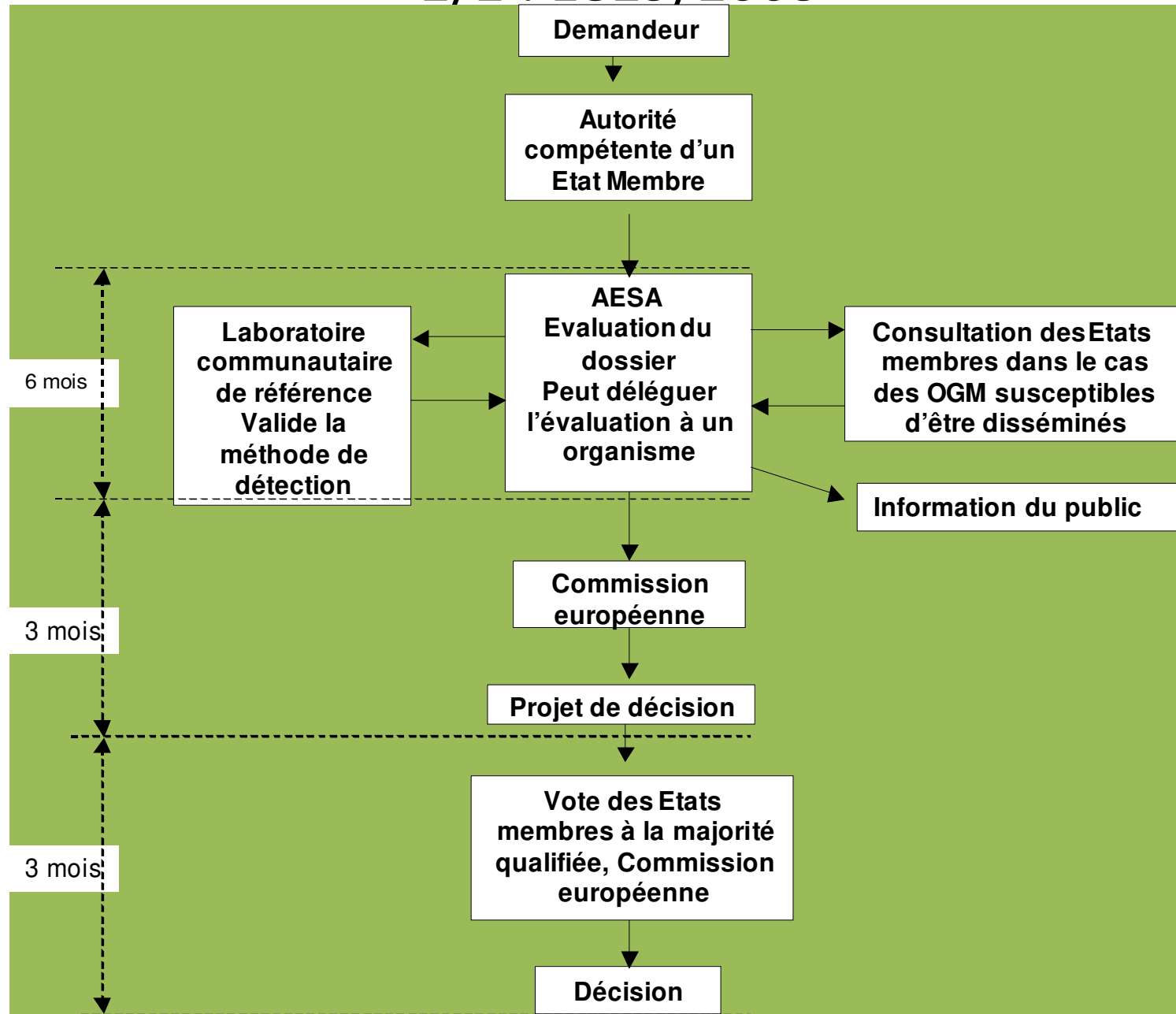
- **1) la mutagenèse;**
- **2) la fusion cellulaire (y compris la fusion de protoplastes) de cellules végétales d'organismes qui peuvent échanger du matériel génétique par des méthodes de sélection traditionnelles.**

Procédure d'évaluation et d'autorisation 1/2 : 2001/18



Procédure d'évaluation et d'autorisation

2/2 : 1829/2003



Contaminations

- OGM: alimentaires, industriels (ex. acide linoléique), phytoremédiation, biocarburant, pharmacie
- Des milliers de contaminations des :
 - semences (destruction des surfaces ensemencées)
 - chaînes d'approvisionnement alimentaire : Starlink, maïs vaccin pour les porcs, tomate, papaye, riz Bt10, LLRice601, Bt63, lin FP967...
 - pourtours de voies de transports, points d'entrée (ports...) et usines de triturations avec établissement de populations férales contaminantes des cultures,

Coexistence

- Dissémination de pollen viable à longue distance (3 km pour le maïs, 13 km par les abeilles, 20 km pour *Agrostis stolonifera*)
- Pour les plantes à fécondation allogame: recommandation de zones dédiées (OGM ou non-OGM)

Une organisation territoriale avec une forte coordination (donc politique...)

Surveillances spécifique et générale

- Spécifique: apparition de nombreuses adventices résistantes aux herbicides, d'insectes aux toxines Bt,
- Générale:
 - Absente dans l'UE,
 - Nombreux procès aux USA entre agriculteurs, demandes d'améliorations du GAO (Cour des Comptes US) sans effets,
 - Exemple du coton Bt en Chine: prendre en compte les effets longue-distance et donc hors des champs d'essai ou de culture,

Systemes de propriété des semences

1/2

- Inscrire une variété au catalogue: DHS VATE
- Certificat d'obtention végétale (COV): permet l'accès libre aux variétés protégées pour quiconque souhaiterait en créer de nouvelles : ce que l'on appelle « *l'exception du sélectionneur* ».
 - Convention UPOV de 1961 révisée en 1991,
 - Semences de fermes (soumises depuis 2011 à une CVO) et semences paysannes,
 - Privilège du sélectionneur,

Systemes de propriété des semences

2/2

- Brevet:
 - Critères: nouveauté, application industrielle, activité inventive,
 - Brevetabilité du vivant : USA 1980
 - OEB en 2015:
 - lien entre information génétique et caractère d'intérêt économique peut justifier l'octroi d'un brevet couvrant toutes les plantes,
 - rien dans la directive de 1998 n'interdit la brevetabilité de plantes issues de procédés « essentiellement biologiques »,
 - DSI (Digital Sequence Information : séquences)
 - Dérives:
 - Ex. Monsanto et soja (marqueurs génétiques, revendication de toute séquence du génome permettant l'adaptation au changement climatique), recours, annulation à l'OEB.
 - Ex. Monsanto: tentative d'étendre dans l'UE les brevets – et royalties dues - aux produits dérivés (farines de soja exportées d'Argentine),
 - Dépôts de brevets par les firmes pour gêner la concurrence et l'obliger à négocier,
 - Trolls (achats de brevets pour être en position de force pour négocier des royalties)

Autres moyens de s'appropriier le vivant en brouillant les limites conventionnel / OGM 1/2

- Associations de sélectionneurs (Corteva, Bayer, BASF, Syngenta, Limagrain et KWS) contre les brevets sur les OGM qui « pourraient se produire naturellement », tout en continuant à breveter les variétés issues de sélection conventionnelle et du génie génétique,
- Proposition de *Plateformes de licences* (ex. ACLP) dans lesquelles "l'étendue de l'accès aux caractères et aux technologies de sélection protégés par un brevet peut être définie par les membres dans le cadre du **droit privé**".
- Capacité à introduire sur le marché des variétés dont les modes d'obtentions seront inconnus (cf. brevets actuels et affaire du colza Cibus tolérant aux SU) en contournant le système des brevets.

Cf. Guy Kastler et Claire Robinson: webinaire ECVV 2023/03/28

<https://www.eurovia.org/fr/%C3%A9v%C3%A8nements/evnement-nouveaux-ogm-commercialisation-des-semences-deux-reformes-menacent-les-droits-des-paysan-ne-s/> et <https://www.gmwatch.org/en/106-news/latest-news/20188-plant-breeders-associations-oppose-patents-on-new-gmos-but-there-s-a-catch>

Autres moyens de s'appropriier le vivant en brouillant les limites conventionnel / OGM 2/2

- « **Variétés de Club** »: dans le cadre desquels un agriculteur qui souhaite cultiver une variété doit s'adresser au détenteur de la licence pour obtenir l'autorisation de la planter et doit demander à devenir membre du club.
- **Le modèle de contrat de rachat.** On ne peut acheter les semences que si on possède un contrat de revente de tous les produits au vendeur de semences.

Le contournement des règles publiques conduira à des tribunaux d'arbitrages privés court-circuitant les États et accords internationaux.

Conclusion

- OGM transgéniques: une bataille gagnée...
- Un nouveau front techno-solutionniste s'ouvre en 2007 et surtout 2012



Conventional
Apple Variety



Arctic®
Apple Variety

Acrylamide, fibres...



Non-Bt Eggplant

Bt Eggplant



A comparison of corn with disease and Bt corn. (Photo by Biotech info center)

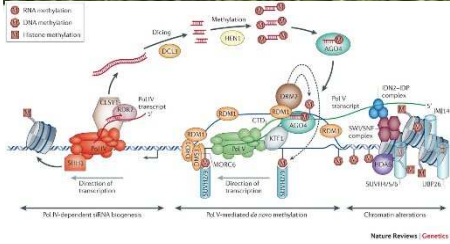
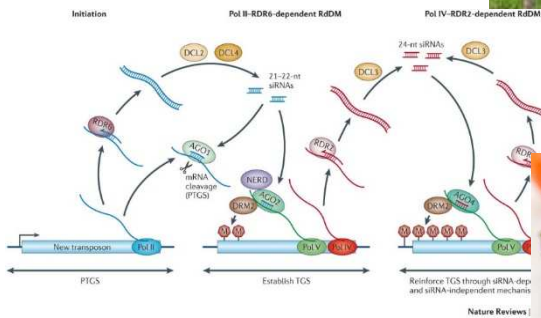
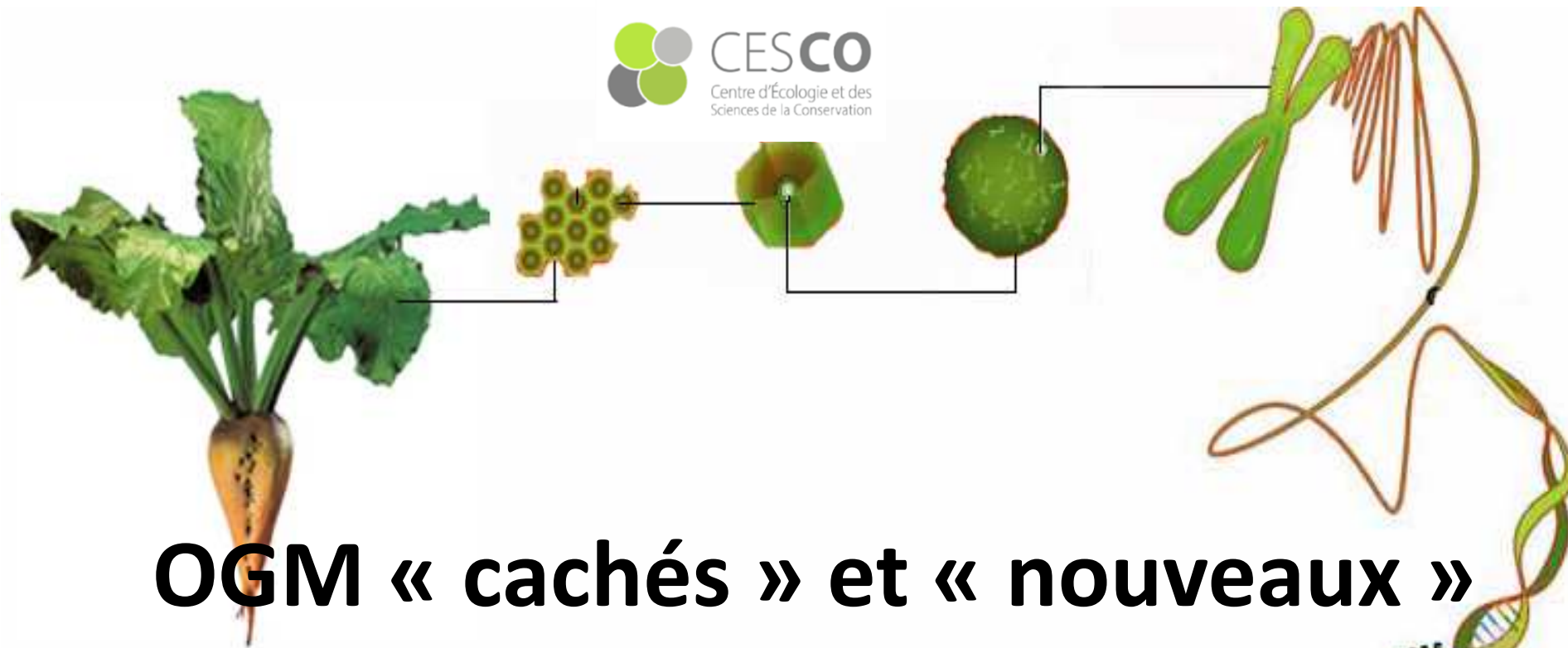


Figure 20





OGM « cachés » et « nouveaux »

Yves Bertheau

OGM et semences

2023/04/16

Les « New breeding techniques »

- Une interrogation du COGEM hollandais en 2007 sur le statut OGM ou non de produits issus de diverses techniques et de renommages (cisgénèse, intragénèse): scion non OGM sur un porte-greffe OGM, mutagénèse par oligonucléotides, nucléases spécifiques de séquences (SDN), null-segregant...
- Un comité d'experts nationaux instauré, pas de consensus, rapport reste confidentiel, instauration de la structure d'expertise européenne du SAM,
- 10 ans après: pas de réponse de la Commission européenne au questionnement du COGEM.



Les NBT...

Mais comment parvient-on
aux fabuleux changements
promis ?

VrTH et produits NBT

- Demande de requérants en 2015 de retraits de variétés rendues tolérantes aux herbicides (VrTH), pas de réponse du 1^{er} ministre, action au Conseil d'Etat (avec enquête à la barre),
- Conseil d'Etat adjoint les produits NBT aux questions préjudicielles à la CJUE, produits correspondant à des méthodes ou renominations (cisgénèse, intragénèse) variables mal définies, dont le statut n'était toujours pas connu malgré la demande en 2007 du COGEM.
- NBT réduites soudain à des NGT, et depuis sprays d'ARNi (essais non évalués puisque ne correspondent pas à des organismes)

Les NGT (New Genomic Techniques)

- Techniques à bases de nucléases double brin spécifiques de séquences (ZFN, TALEN Crisp-Cas et leurs dérivés) souvent mal-nommées « édition du génome » pour en fait une **réécriture des génomes et épigénomes**,
- Un nouveau narratif sur ces techniques de modifications génétiques et épigénétiques:
 - Les techniques connexes ont disparu (mensonge par omission),
 - Les modifications et effets non intentionnels gommés,
 - Des assertions non fondées scientifiquement (absence de traçabilité possible),
 - Des raisonnements circulaires,
 - Un argumentaire politique d'autorité à orientations techno-solutionnistes,

Une très bonne analyse des arguments par des experts commissionnés par l'agence allemande de conservation de la nature

Un soutien amoindri des Etats membres devant le si mauvais rapport de la Commission de 2021: « Study on the status of new genomic techniques under Union law and in light of the Court of Justice ruling in Case C-528/16”



La **captation d'attention**: « hors-cibles » ou pas... La « spécificité »

D'abord s'entraîner...

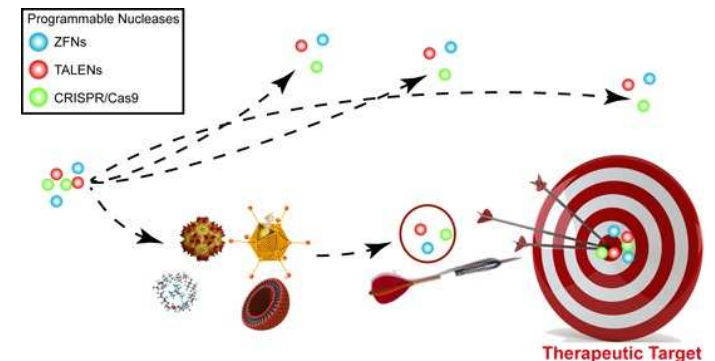
Ensuite se lancer... pour
en rater pas mal...

- De nombreuses homologues totales ou partielles des ARN guide dans le reste du génome,
- Des considérations thermodynamiques,
- De nombreuses recettes de cuisine pour tenter de réduire le nombre de off-targets (facteur 1 500...)

En conséquence : des insertions / délétions ponctuelles ou non,

On targets: des réarrangements chromosomiques (inversions, translocations...) difficiles à prédire et détecter...

Au vu du coût des séquençage et assemblage : divers logiciels tentant de prédire où chercher les off-targets par PCR,

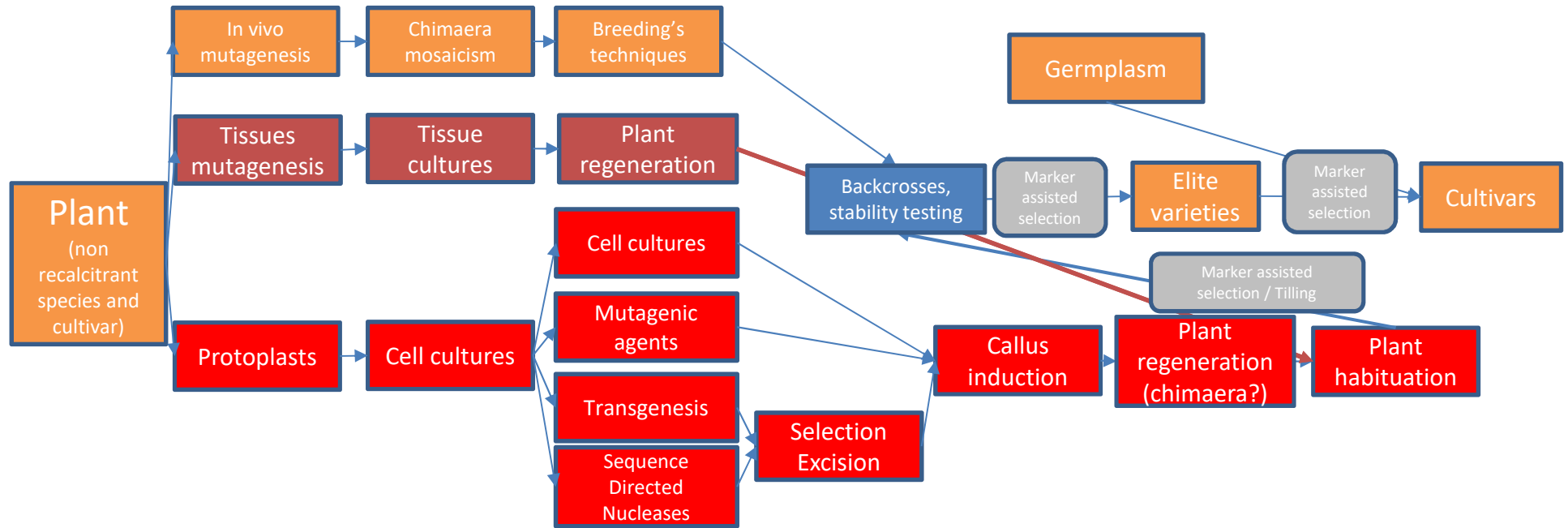


Produits NBT et aspects socio-économiques

NBT et

- Diversification des cultures,
- Autres formes d'agriculture (coexistence, choix des consommateurs...)
- « nourrir le monde »,
- Transition écologique,
- Changement climatique.

Schéma simplifié de méthodes de mutagénèse aléatoire *in vivo* et *in vitro*, transgénique et dirigée



Available material, company/lab habits and know-how, "laboratory" varieties	Cell wall depolymerizing enzymes, osmotic pressure, plasmodesmata disrupted, environment sensing (DNA...), intercellular and inter-tissue signals losses	Environment sensing (DNA...), hormone perturbation, osmotic differences, media renewal, photoperiod, light intensity and wavelengths	Environment sensing (DNA...), hormone perturbation, osmotic differences, media renewal, photoperiod, light intensity and wavelengths Possible cells' selection by a toxic agent (herbicide, toxin...)		Environment sensing (DNA...), hormone perturbation, osmotic differences, media renewal, photoperiod, light intensity and wavelengths Possible cells' selection by a toxic agent (herbicide, toxin...) Hormonal changes, callus fragmentation...	Environment sensing (DNA...), hormone perturbation, osmotic differences, media renewal, photoperiod, light intensity and wavelengths Possible cells' selection by a toxic agent (herbicide, toxin...) Hormonal changes...	Air, photoperiod, light intensity and wavelengths
Selection signature, cell lineages, domestic syndrome			+ mutagens Possible cells' selection by a toxic agent (herbicide, toxin...)	Possible cells' selection by a toxic agent (antibiotics, herbicide, phosphomannose...)			
Epigenetic transmissible "memory" (e.g., past drought)			+ Reagents' delivery (Agrobacterium, biolistic, electroporation, nanovesicles...), cell transformation/transfection, self/non-self reaction (immunity)	Possible excision of selection markers by e.g., Cre-Lox recombinase	Modification verification		

Traçabilité des produits NBT : cicatrices et signatures

- **Cicatrices des techniques connexes** (des mutations ponctuelles aux réarrangements chromosomiques, chromothripsis et insertions d'ADN étranger), épisomes...
- **Signatures des techniques NBT** (longueur des séquences modifiées, proximité de séquences PAM, similarités des séquences modifiées et des off-targets...),
- **Signatures des laboratoires**
 - Mêmes types d'outils moléculaires utilisés dans un laboratoire (ex. souche d'*Agrobacterium*),
 - Mêmes variétés de laboratoire,
 - Signatures de constructions, de mutations apparues et propagées,
 - Identification du laboratoire, voire de personnes par IA (intelligence artificielle)
- **Autres cibles :**
 - Signatures de domestication,
 - Signatures des germoplasmes
 - « Empreintes digitales » des variétés (en cours de normalisation UPOV et ISO)

Le principal problème comme pour les OGM transgéniques il y a 20 ans : avoir accès au **matériel de référence**.

La **réglementation OGM** reste donc tout à fait **appropriée** pour la traçabilité des produits NBT.

Refus de la Commission européenne pendant des années de **financer des programmes de recherche** sur la détection des produits NBT (preuve de concept).

Traçabilité des produits NBT : cibles et mutations naturelles

- Le trait revendiqué peut servir de cible de criblage et quantification,
- En cas de contestation : certaines des cicatrices et signatures peuvent servir (approche matricielle de la détection des OGM) de faisceau convergent de preuves du caractère artéfactuel de la mutation détectée,

Rappels :

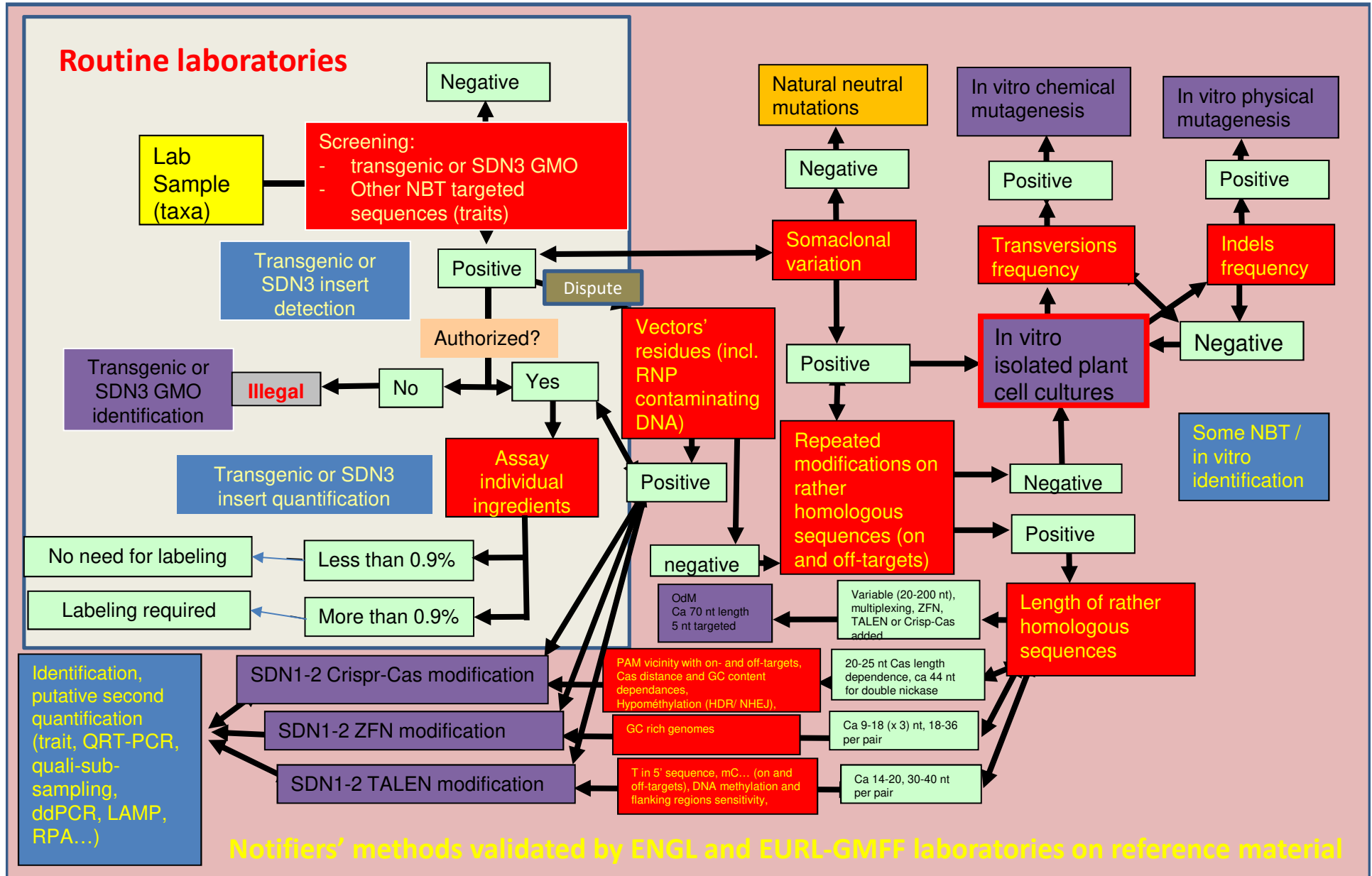
- les rétrocroisements n'éliminent qu'une partie des modifications non intentionnelles de toutes sortes,
- Vouloir transformer les variétés Elite facilitera grandement la traçabilité des produits NBT.

Apports récents du programme US FELIX, du GEA US et du colloque à Berlin (Mars 2023)

- FELIX: programme de recherche pour l'iARPA US ayant abouti en octobre 2022 à des outils de détection d'agents biologiques génétiquement modifiés inconnus.
- GEA challenge (*Genetic Engineering Attribution challenge*), un concours de science des données visant à identifier à l'aide de l'intelligence artificielle les séquences modifiées des génomes et leur source originale.
- Berlin : plusieurs communications et posters sur la détection des produits NBT.

Questionnement sur l'accès aux outils développés par FELIX...

Détection des produits NBT

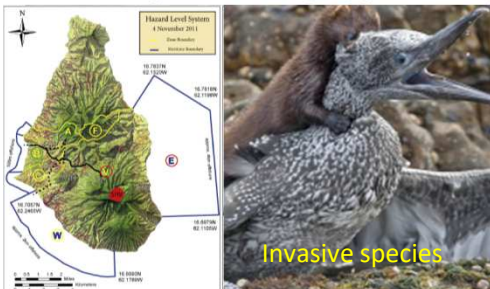


Albert Camus,
Prix Nobel de littérature,
écrivait en 1944:

**« MAL NOMMER UN OBJET, C'EST
AJOUTER AU MALHEUR DE CE MONDE »**

Understanding causality and uncertainty in volcanic observations: An example of forecasting eruptive activity on Soufrière Hills Volcano, Montserrat

T.E. Sheldrake^{a,b*}, W.P. Aspinall^a, H.M. Odbert^a, G. Wadge^c, R.S.J. Sparks^d



Invasive species

THE POWER OF BIAS IN ECONOMICS RESEARCH*

John P. A. Ioannidis, T. D. Stanley and Hristos Doucouliagos

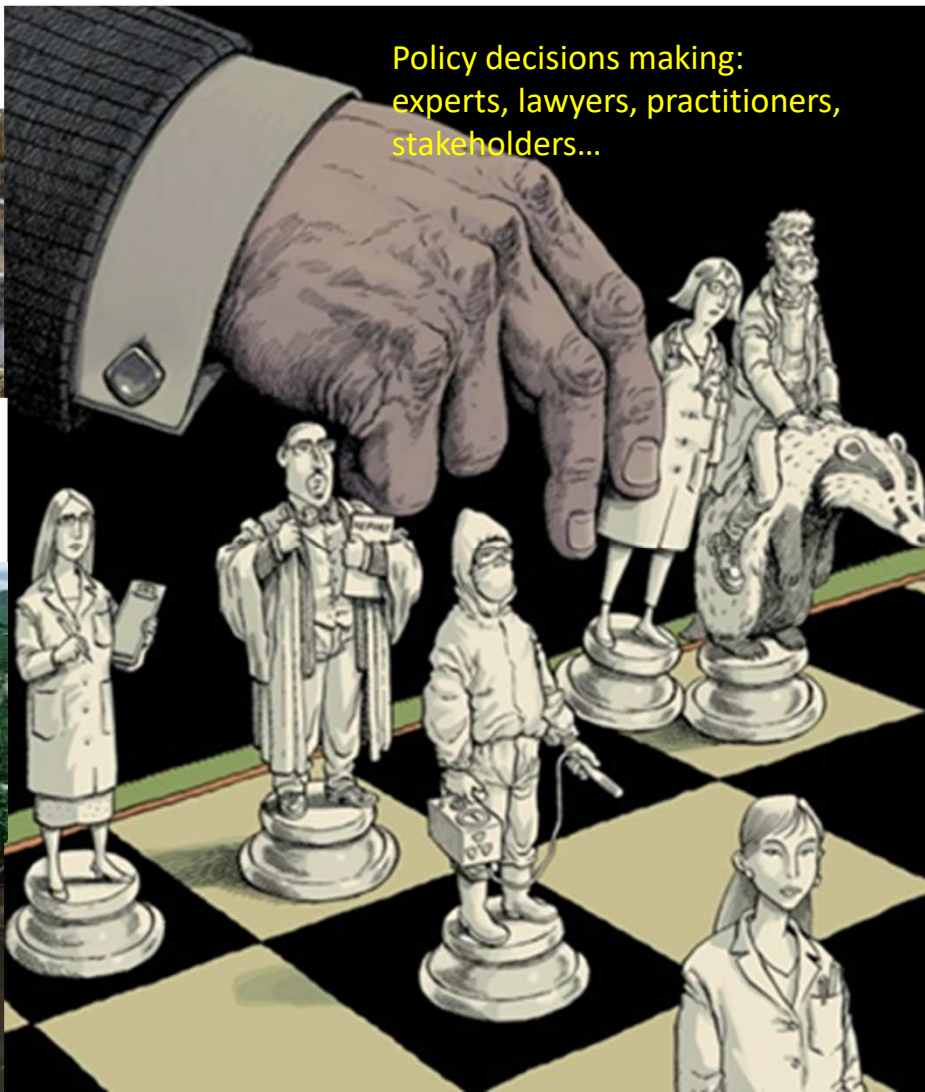
We investigate two critical dimensions of the credibility of empirical economics research: statistical power and bias. We survey 159 empirical economics literatures that draw upon 64,076 estimates of economic parameters reported in more than 6,700 empirical studies. Half of the research areas have nearly 90% of their results under-powered. The median statistical power is 18%, or less. A simple weighted average of those reported results that are adequately powered (power $\geq 80\%$) reveals that nearly 80% of the reported effects in these empirical economics literatures are exaggerated; typically, by a factor of two and with one-third inflated by a factor of four or more.



River management: dams' erections and leveling



Urbanization densification and flooding risks



Policy decisions making: experts, lawyers, practitioners, stakeholders...



Italy earthquake experts charged with manslaughter

Risks commission members to face trial over failure to give sufficient warning about L'Aquila earthquake in 2009



Smog / air pollution

Playing on an iceberg

Worst decision EVER



Le statut des NBT comme crise de l'expertise ?

ECONOMIE DE PROMESSES

**VERS UNE ACCÉLÉRATION DE LA
SÉLECTION (ENTRE AUTRES) ET UNE
AMÉLIORATION DU BIEN-ÊTRE ?**

Une économie de promesses

Genta: 1998-2012

*The strange but true tale of a beleaguered
with 100 quadrillion shares outstanding*



N° 2198
ASSEMBLÉE NATIONALE
CONSTITUTION DU 4 OCTOBRE 1958
ONZIÈME LÉGISLATURE

Enregistré à la présidence de
l'Assemblée nationale
le 24 février 2000

OFFICE PARLEMENTAIRE D'ÉVALUATION
DES CHOIX SCIENTIFIQUES ET TECHNOLOGIQUES

RAPPORT

SUR

LE CLONAGE, LA THÉRAPIE CELLULAIRE
ET L'UTILISATION THÉRAPEUTIQUE
DES CELLULES ÉMBRYONNAIRES

PAR M. Alain CLAEYS,
Député.

PAR M. Gilles ROBERTY,
Sénateur.



**ON A CRÉÉ
LE VIRUS
LE PLUS
DANGEREUX
DU MONDE**

Pourquoi les chercheurs ont manipulé ce mutant de l'anticoagulant HSN1



Recherche
L'ACTUALITÉ DES SCIENCES

**L'avenir
du clonage
humain**
à la suite du scandale coréen

Fraud and miscommunication in science: the stem cell seduction

Implications for the peer-review process

the guardian

What pushes scientists to lie? The disturbing but familiar story of Haruko Obokata

The spectacular fall of the Japanese scientist who claimed to have triggered stem cell abilities in regular body cells is not uncommon in the scientific community. The culprit: carelessness and hubris in the drive to make a historic discovery

Breakthroughs IN BIOSCIENCE

Cloning: Past, Present, and the Exciting Future

by Marie A. Di Berardino, Ph.D.



too-distant

into the neighborhood still has prescriptions for a born without. He for blood clotting relies on the local his medicine. Jimmy bag that contains his of patches, removes from his chest, and in case. He adjusts his ds out to meet his gaze of touch football. In a hospital, Jimmy above the brass and sure to get.

scheduled to have her fully reprogrammed skin fused to replace her mangled heart cells. Patients routinely buy anti-cancer or anti-viral drugs in large quantities to treat their conditions.

This is the future. It is what Dolly so wondrously has wrought. Born July 1996, she is the first mammal suc-

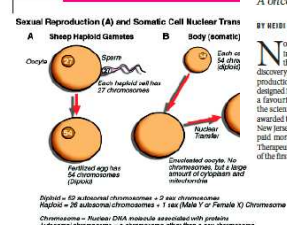
cessfully cloned from an adult cell, one taken from an ewe's mammary gland.

Nuclear transfer

Dolly was not created in the ordinary way. Typically, a lamb is the product of natural reproduction—two gametes, a sperm from an adult male and an egg (oocyte) from an adult female, fuse at fertilization. Each of these gamete cells (the sperm and the oocyte) contributes half the chromosomes needed to create a new individual. Chromosomes are found in

the cell's nucleus and they carry DNA, which is the genetic blueprint for an individual.

The process that produced Dolly differs from ordinary reproduction two major ways. First, body (somatic) cells from ordinary reproduction (this is the de in a culture dish an The somers were from the culture, w cells growth. One growing cells was i electric jolt) with; oocyte from which been previously re-



ETATS-UNIS

Une start-up d'analyses sanguines soupçonnée d'avoir menti sur sa technologie

Par Anais Cherif (<http://www.liberation.fr/auteur/16518-anais-cherif>) — 19 avril 2016 à 17:18



Drug giants turn their backs on RNA interference

A once much-touted technique faces a difficult transition to the clinic.

BY HEIDI LEIBROD

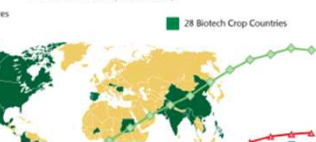
Not long ago, a technique called RNA interference (RNAi) seemed to be the fast track to commercial success. Its discovery in 1998 revealed a new way to halt the production of specific proteins using specially designed RNA molecules, and it quickly became a favorite tool of basic research. In 2006, the scientists who made the discovery were awarded the Nobel prize for medicine, and the New Jersey-based pharmaceutical giant Merck paid more than \$280 million to launch upstart Therapeutics in San Francisco, California — one of the first biotechnology companies aiming to

than originally thought," says Michael French, a member of the RNAi platform, says both scientists

Indication	Company	Clinical phase	Delivery method
Algal-induced muscular degeneration	Quark Pharmaceuticals/ Pfizer/Sarepta Therapeutics	Phase I	Naked RNA
Duchenne muscular dystrophy	Quark Pharmaceuticals/Pfizer	Phase I	Naked RNA
Sickle cell anemia	Sarepta	Phase I	Lipid nanoparticle
Liver cancer	Alnylam/Tealdea	Phase I	Lipid nanoparticle
TTR amyloidosis	Alnylam/Tealdea	Phase I	Lipid nanoparticle
Respiratory syncytial virus	Alnylam/Calad Pharmaceuticals/ PyroScience Inc.	Phase I	Inhaled naked RNA



GLOBAL AREA OF BIOTECH PROMS



Molecular Therapy

Is RNAi Dead?

A recurring theme in the way that many pharmaceutical companies approach new technologies is that they are initially extremely enthusiastic, perhaps excessively so, but then subsequently overreact in the opposite direction, abandoning them when the first bumps in the road come along. Only a few years ago, the affection of big pharma for RNA interference (RNAi) seemed unlimited. Merck had acquired Gene Therapeutics for \$1.1 billion and Novartis

strategies to improve internal R&D productivity none of these has shown the hoped-for benefit. Enter RNAi. RNAi promised rational design with unparalleled specificity and fast development, and it obviated the issue of drugable targets. In theory, a research team could pick a new drug target and have a lead RNAi specific for its gene ready for human clinical within 15 months. A good deal of early pharma investment in RNAi development was based on

Nourrir le monde...

- Modélisations et observations actuelles de croissance de la population,
- Principales causes de famine et carences (ordre décroissant):
 - Guerres, conflits et déplacements de population,
 - Pertes et très importants gaspillages tout au long des filières, dont chez les consommateurs,
 - En raison des surproductions et exportations subventionnées, recherche de meilleurs revenus par les exploitants agricoles: biocarburants, **PV au sol**, cultures à quota subventionnées...
 - Pertes de surfaces agricoles (urbanisation, pollutions...) : 10^6 km² perdus...
 - Cultures de rentes dans des pays en développement,

Le gaspillage alimentaire en chiffres

En France, ce gâchis représente chaque année plusieurs milliards d'euros. Il concerne tous les acteurs, du producteur au consommateur.

PRÈS DE
50 MILLIONS
DE REPAS JETÉS
À LA POUBELLE
CHAQUE JOUR
DANS NOTRE PAYS



Dans le monde, **1/3 DES ALIMENTS** destinés à la consommation humaine est gaspillé.



Chaque Français jette chez lui plus de **20 kg de nourriture** par an, dont **7 kg d'aliments** encore emballés.

UN GÂCHIS SUR L'ENSEMBLE DE LA CHAÎNE



Fruits et légumes abîmés, poissons trop petits rejetés morts en mer...



Processus ou conditionnement défectueux en usine...



Casse, rupture de la chaîne du froid, produits abîmés ou invendus...



dont **14%** pour la restauration collective et commerciale. Déchets de préparation, restes de repas, mauvaise gestion des stocks...

19% pour la consommation à domicile. Restes de repas jetés, produits périmés...



DES ENJEUX ÉCONOMIQUES ET ENVIRONNEMENTAUX

Le coût annuel du gaspillage alimentaire en France est estimé à **16 MILLIARDS D'EUROS**.

L'impact carbone des pertes et gaspillages est évalué à **15,3 millions de tonnes équivalent CO₂**, soit **3%** de l'ensemble des émissions de l'activité nationale.

A-t-on vraiment besoin de produire plus dans des espaces agricoles de plus en plus réduits par l'urbanisation galopante ?

Ou de produire mieux ?

Produits NBT et sélection variétale : une dépendance au sentier 1/2

- Les NBT : une révolution vraiment ?
- Un plus en sélection variétale?
 - Des applications chez toutes les espèces ?
 - Réduction du temps de criblage, sélection et d'intégration de nouveaux traits ?
 - Nouveaux caractères ? Homologies et variations entre espèces et cultivars ? Traits mono / oligo / multigénique? QTL ? Une variation dans une variété ne s'exprime pas forcément de la même manière dans une autre (effet du fond génétique, de l'environnement...), l'épigénétique des conditions de culture des parents influence l'expression de caractères dans les descendance (cf. tolérance à la sécheresse...),
 - Une capacité à améliorer la résilience des cultures face au changement climatique? Aux maladies et parasites émergents ?
 - Des produits orientés consommateurs plutôt que producteurs ?

Produits NBT et sélection variétale : une dépendance au sentier 2/2

- **La meilleure façon d'épuiser rapidement la variabilité utile en agriculture...**
- **Une biologie moléculaire mécaniste et obsolète des années 1970,**
- **Une économie de promesses comme**
 - les OGM des années 90,
 - et le clonage il y a 20 ans,
- **Un verrou technologique supplémentaire,**
- **Une financiarisation accrue avec des portefeuilles de brevets et les accords croisés dans des « clubs » privés,**
- **L'évolution de l'exemption de la recherche...**

Jeffrey Sander (Pioneer, Johnston, Iowa) :

« En plus, le génome des plantes présente une extrême diversité, souligne Jeffrey Sander, chercheur au département d'ingénierie moléculaire. Entre deux variétés de maïs, il y a la même distance génétique qu'entre un homme et un singe. »

Autres promesses

- Santé (gluten, acrylamide des pommes de terre frites, tomate GABA antistress, pommes et champignons brunissant lentement...),
- Réduction des polluants, et intrants eutrophisant basés sur les énergies fossiles ou produits miniers en cours d'épuisement (phosphate avec du cadmium...),
- Continuer à bétonner tout en produisant plus,
- Répondre aux défis du changement climatique (semis plusieurs mois à l'avance, tolérance multifactorielle...),
- Innovation, compétitivité (généralement appréciée par le nombre de brevets : cf. Chine) et économie...

Implication pour la médecine personnalisée...

« Compte tenu de la complexité des interactions entre mutations, Craig Venter estime qu'il faudrait séquencer 10 millions d'individus pour identifier la quasi-totalité de la composante génétique des maladies et de nos caractéristiques phénotypiques. Son programme de séquençage devrait dépasser 1 million d'individus par an, pour lesquels il dispose d'un dossier médical électronique de grande qualité, grâce à un accord avec des assureurs santé. Le but avoué est de créer un logiciel permettant d'optimiser la prise en charge des patients et d'augmenter leur espérance de vie. »

(Laurent Alexandre, 2016)

MÉTAPHORES, COMMUNICATION ET RHÉTORIQUE

Considérations diverses

- Mal nommage: nucléases dirigeables vers des séquences, il ne s'agit pas de sites repérés par un GPS,
- Mots creux jamais définis mais répétés en boucle par les lobbyistes,
- Mensonge par omission (techniques connexes quasiment jamais mentionnées dans les articles de vulgarisation...),
- Course en avant avec un déni de réalité,
- Captation de l'attention,
- Changements incessants de terminologie pour faire oublier les OGM.

Après une belle mutagénèse au hasard: quelques métaphores trompeuses

SDN (ciseaux moléculaires):
ne prévoyez pas une coupe
unique et précise

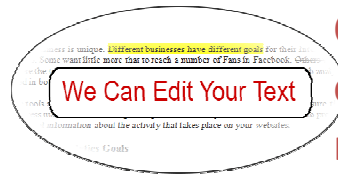


Mais plutôt une série de
découpes (avec de petits
morceaux à rabouter
par un mécanisme de
réparation incontrôlé)

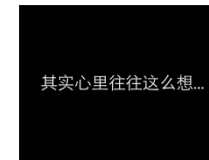


Réécriture du génome... Vous attendez
vous à une écriture
électronique de langues
Connues ?

La modification précise promise



Ce que vous avez
effectivement à éditer: un
manuscrit entre langues
inconnues



plus



A côté des effets non intentionnels sur
cibles, les 'hors cibles' obtenus Mais plutôt
en raison d'effets 'ricochets' dus aux
homologies de séquence



Donnant
des
cellules



Mutagénèse ciblée : n'oubliez pas
un 'one shot' avec quelques effets
Collatéraux...



En raison de la
"vectorisation", des ciseaux
moléculaires et d'autres
réactifs
nécessaires aux
modifications du génome



Après des années dans des instances d'expertise, en particulier au HCB, j'aime rappeler cette phrase de Pierre Gilles de Gennes (prix Nobel) :

« Vous savez, les experts sont souvent comme les militaires. Ils sont experts de la dernière guerre mais pas de la prochaine... »

« Ayez le culte de l'esprit critique. Réduit à lui seul il n'est ni éveilleur d'idée, ni un stimulant de grandes choses. Sans lui tout est caduc. »

Louis Pasteur

MERCI POUR VOTRE ATTENTION

