

Comité consultatif commun
d'éthique Inra-Cirad-Ifremer



AVIS
11

SUR les nouvelles techniques d'amélioration
génétique des plantes



Comité consultatif commun
d'éthique Inra-Cirad-Ifremer



SUR les nouvelles techniques d'amélioration
génétique des plantes

Sommaire

- 7 LETTRE DE SAISINE DES TROIS PRÉSIDENTS-DIRECTEURS GÉNÉRAUX
- 10 PRÉAMBULE PAR LE PRÉSIDENT DU COMITÉ
- 12 AVIS SUR LES NOUVELLES TECHNIQUES D'AMÉLIORATION GÉNÉTIQUE DES PLANTES
- 13 INTRODUCTION
- 15 1 ■ LA PLACE DE CRISPR-CAS9 DANS L'AMÉLIORATION DES PLANTES
- 16 2 ■ MISE EN LUMIÈRE DES PRINCIPAUX ENJEUX ÉTHIQUES ET POLITIQUES
 - 16 2•1 RISQUES ASSOCIÉS AUX NOUVELLES TECHNIQUES D'ÉDITION DE GÉNOME
 - 19 2•2 LE STATUT JURIDIQUE DES ORGANISMES ET PRODUITS DÉRIVÉS DU SYSTÈME CRISPR-CAS9
 - 21 2•3 LA PROPRIÉTÉ INTELLECTUELLE DANS LE SECTEUR VÉGÉTAL
 - 24 2•4 LA COMPATIBILITÉ DE L'ÉDITION DE GÉNOME AVEC L'AGRO-ÉCOLOGIE
- 26 3 ■ AU CŒUR DU DÉBAT : UNE VISION DE LA RESPONSABILITÉ SOCIALE EN RECHERCHE
 - 26 3•1 L'OBLIGATION MORALE DE PARTICIPATION PUBLIQUE POUR LES CHERCHEURS
 - 27 3•2 RECOMMANDATIONS ADRESSÉES AUX DIRECTIONS DES ORGANISMES
- 31 ANNEXE 1 ■ COMPOSITION DU COMITÉ
- 32 ANNEXE 2 ■ Secrétariat commun du Comité d'éthique INRA-CIRAD-IFREMER
- 33 ANNEXE 3 ■ LES PRINCIPES ET VALEURS DU COMITÉ D'ÉTHIQUE INRA-CIRAD-IFREMER



**Le Président de l'Inra
Le Président du Cirad
Le Président de l'Ifremer**

A l'attention de :
**M. le Président du Comité d'éthique
Inra-Cirad-Ifremer**

Paris, le 4 novembre 2016

*Objet : saisine du Comité sur les questions éthiques
nouvelles soulevées par l'usage des nouvelles biotechnologies
(comme l'édition de génome CRISPR-Cas 9) en recherche et
pour des innovations dans le domaine des productions
végétales et animales*

Monsieur le Président,

La communauté scientifique vit actuellement une révolution technologique en raison de l'émergence récente de méthodes permettant des modifications aisées du génome, à faible coût et de façon précise, relativement fiable et rapide. Si ce sont avant tout de puissants outils au service de la recherche, constitutifs d'une véritable rupture dans l'ingénierie et la maîtrise du vivant, les enjeux économiques liés à l'usage de ces nouvelles technologies, en particulier pour la sélection végétale ou animale, sont particulièrement importants, alors même que le débat sociétal reste focalisé notamment sur les questions d'OGM et de production de polyploïdes, voire de mutants.

Si la technologie CRISPR-Cas9¹ visant à « éditer le génome » est la plus connue, d'autres technologies ont récemment émergé comme l'utilisation d'agent 'knockdown' pour invalider l'expression des gènes afin de stériliser des poissons d'élevage, ou bien encore l'injection d'analogues synthétiques d'ARN double-brin (poly I :C) afin de stimuler une réponse antivirale chez les poissons ou les huîtres d'élevage, et autres techniques dites NPBT (« New Plant Breeding Techniques ») dans le domaine végétal.

Les enjeux environnementaux, économiques et éthiques de ces technologies récentes sont de différentes natures : l'application au domaine végétal comme animal, en particulier aux animaux d'élevage, soulève la question :

- (1) de la transmissibilité des gènes et de leurs effets, ainsi que de l'émergence potentielle de dommages irréversibles à la biodiversité ;
- (2) des risques d'atteinte à l'environnement, d'autant plus que les conditions expérimentales, dans certains cas, ne peuvent s'exercer qu'en milieu non contrôlé ;
- (3) de l'effet induit par les usages de ces technologies en recherche sur les perceptions des différents acteurs potentiellement concernés : filières de productions (aquacoles par exemple), consommateurs et citoyens ;
- (4) et celle de la propriété intellectuelle s'agissant en particulier de leurs applications à des fins d'innovation.

¹ Voir la saisine du comité d'éthique de l'Inserm sur les questions liées au développement de cette technologie



Les expériences passées reflétant des décalages au sein même de la communauté scientifique comme des acteurs des filières ou bien encore de la société (e.g., ONG), il y a un réel enjeu d'acculturation aux disciplines des sciences du vivant et de mise en débat des questions éthiques soulevées, pour que ces technologies nouvelles et les innovations qui en découlent soient perçues comme un progrès pour la société.

A ce jour, deux initiatives portent sur les questions éthiques associées à l'émergence de nouvelles biotechnologies : (1) le développement d'une recherche éthique dans le cadre de la mise en œuvre de la technique CRISPR-Cas9 par l'Inserm se focalise sur son potentiel thérapeutique pour l'espèce humaine et l'impact écologique de son application sur des espèces nuisibles/pathogènes pour l'homme ; (2) le Haut Conseil des Biotechnologies analyse les effets des biotechnologies végétales, dites NPBT – 'New Plant Breeding Techniques - pour l'amélioration des plantes et en particulier des semences.

L'approche proposée à la réflexion du comité d'éthique Inra-Cirad-Ifremer se veut complémentaire sur le plan des questions d'éthique associées à la recherche et en particulier vis-à-vis des filières animales dont les productions sont destinées à la consommation par l'Homme.

Par ailleurs, sachant que le comité d'éthique Inra-Cirad a déjà rendu en 2013 un avis sur la biologie de synthèse, il est souhaitable que cet avis sur les nouvelles biotechnologies, comme CRISPR-Cas 9, et leurs usages s'inscrive dans la complémentarité de l'avis sur la biologie de synthèse. On peut aussi rappeler que le comité d'éthique et de précaution pour la recherche agronomique (COMEPR) – qui était commun à l'Inra et à l'Ifremer entre 2003 et 2007 - avait rendu un avis « Ostréiculture et biotechnologies » et un avis sur les OGM végétaux, tous deux publiés en octobre 2004.

Le comité examinera l'opportunité de traiter distinctement, c'est-à-dire dans des avis séparés, les plantes, les animaux et les microorganismes, en particulier si des avis séparés devaient être de nature à faciliter le travail de réflexion du comité. En effet, tout en soulevant des préoccupations communes, il se peut que les nouvelles technologies d'amélioration génétique posent finalement des interrogations distinctes selon qu'elles sont appliquées aux végétaux ou aux animaux de production mais aussi aux ravageurs et vecteurs de maladies. Alors une première étape pourrait être de traiter d'abord des plantes (domaine dans lequel de nombreux travaux sont actuellement déjà en cours), des algues et sans doute des champignons (par exemple), préparant la réflexion sur les biotechnologies animales.

Le travail proposé à la réflexion du comité d'éthique pourrait ainsi consister à examiner dans un premier temps les « Nouvelles Techniques d'amélioration génétique de plantes » (NPBT pour *New Plant Breeding Techniques*), comprenant l'édition de génomes par CRISPR - Cas 9. Les questions éthiques non couvertes par d'autres études seraient mises à jour. Celles-ci pourraient concerner la technique en tant que telle, et la façon dont elle est perçue et promue par les acteurs de la recherche, mais aussi les finalités que ces nouvelles techniques contribuent à poursuivre. A ce titre, il conviendrait d'examiner non seulement leur place au sein des outils de l'amélioration génétique des plantes, mais aussi la place de l'amélioration des plantes elle-même dans l'élaboration des possibles face aux défis du 21^{ème} siècle (changement climatique, bioéconomie, biodiversité).

L'examen de ces questions devrait permettre au comité d'émettre des recommandations, appelant l'attention des trois organismes sur les points particuliers de vigilance repérés.

Sur cette base, une analyse plus globale s'inscrivant dans la continuité de l'avis sur la biologie de synthèse et des avis du COMEPRA pourrait être effectuée : en quoi les recommandations précédemment émises s'appliquent-elles ? en quoi y a-t-il lieu de les amender/compléter ? une actualisation est-elle nécessaire ? Enfin, quel suivi de ces avis le comité recommande-t-il ?

Dans l'hypothèse où le comité produirait un premier avis portant uniquement sur les végétaux, nous serons attachés à ce que celui-ci puisse intervenir sous un délai de douze à quinze mois environ (d'ici



l'été 2017), afin que les travaux de réflexion sur les biotechnologies animales, plus particulièrement la question de l'édition de précision des génomes animaux, puissent démarrer dès que possible, compte tenu des enjeux forts attachés à ce champ du vivant.

Nous sommes à votre disposition pour vous apporter les précisions complémentaires qui vous seraient utiles, et vous prions de recevoir, Cher Président, l'assurance de nos sentiments les meilleurs.

Le Président-Directeur Général
de l'Inra

Le Président-Directeur Général
du Cirad

Le Président-Directeur Général
de l'Ifremer

Philippe Mauguin

Michel Eddi

François Jacq

Copie à Mme Christine Charlot, MM. Philippe Feldmann et Philippe Gouletquer

PRÉAMBULE

Agriculture, biotechnologies et société

La révolution néolithique marque le début de l'intervention humaine sur les plantes et animaux utilisés et consommés. Le chasseur-cueilleur est devenu un agriculteur. Durant des milliers d'années, la sélection de variétés végétales et de races animales au sein d'une diversité naturelle a permis de transformer radicalement l'alimentation, et au-delà la société. Dès la fin du XIX^e siècle, les travaux sur « l'hybridation », auxquels appartiennent ceux du moine Gregor Mendel, amènent à intégrer les croisements entre variétés différentes dans le processus de sélection. Puis, au XX^e siècle, les découvertes de la génétique moléculaire et les progrès en biologie cellulaire permettent aux sélectionneurs d'accroître la diversité génétique des populations sur lesquelles opère la sélection : ce sont en particulier les diverses techniques de mutagenèse, chimique ou par irradiation ; la fusion de protoplastes ; l'hybridation forcée ; etc. La multiplication végétative *ex vivo* et la culture cellulaire végétale des années cinquante constitueront un socle à partir duquel les techniques du génie génétique, c'est-à-dire de l'ADN recombinant, se déploieront à partir des années quatre-vingt. La première plante transgénique est testée en 1983. C'est là un changement considérable de paradigme : le trait agronomique désiré peut n'être plus sélectionné mais introduit par des procédés moléculaires.

Ce changement est emblématique des évolutions de nos sociétés de la fin du XX^e et du début du XXI^e siècles : certains des mots-clés en sont vitesse, interventionnisme, rationalisation, optimisation, concentration, spécialisation, mondialisation. Les conséquences dans le domaine agricole sont connues : certes augmentation de la production permettant de faire face à une population en croissance rapide, mais aussi diminution des populations agricoles, mécanisation à outrance, utilisation massive d'intrants sur le seul motif de la rentabilité, réelle négligence des conséquences écologiques de ces pratiques. La fin de la période privilégiée des « Trente glorieuses » d'après-guerre, les crises sociales associées, la prise de conscience croissante des menaces pour l'environnement ont engendré diverses formes de contestation de la logique en œuvre. Certaines, radicales, sont enracinées dans une vision philosophique et des valeurs contestant de manière fondamentale les logiques actuelles. Cela est particulièrement vrai dans le domaine des pratiques agricoles.

Tel est le contexte de la saisine du Comité d'éthique de l'Inra, du Cirad et de l'Ifremer par les présidences-directions générales de ces organismes. La question posée porte sur les conséquences en agriculture et exploitation halieutique de l'introduction des nouvelles biotechnologies fondées sur la possibilité de réécrire des portions de génome, ce que l'on appelle « l'édition de précision ». L'avis présenté en ce début d'année 2018 concerne les génomes végétaux. Le Comité entreprend maintenant d'analyser les questions liées à l'application de ces techniques aux génomes animaux. Le texte du Comité replace d'abord l'édition de précision dans le fil des biotechnologies végétales, il en résume la nature et les applications, en relève les possibilités et les limites, en pointe les risques éventuels. Sont ensuite exposées les conceptions qui divisent l'opinion publique et le monde de l'agriculture

quant aux pratiques admissibles et désirables. En particulier, les approches plus analytiques, molécularistes et réductionnistes, et celles dont la synthèse holistique est la référence fondamentale, conduisent à des positions fort contrastées sur les nouvelles technologies abordées ici. Or, ces visions méritent d'être entendues les unes et les autres. Certains concepts recouvrent une réalité polysémique ; tel est le cas de l'agro-écologie, un objectif important affiché par les organismes concernés. L'avis tente de répondre à la question de la compatibilité entre l'édition de précision des génomes végétaux et l'agro-écologie dans ses différentes acceptions. Le régime de propriété intellectuelle des variétés végétales manifeste un authentique choix éthique. L'avis montre qu'il pourrait être remis en question par les nouvelles biotechnologies considérées. Au total, le Comité attire l'attention sur l'importance des décisions prises en la matière sur le type de société que l'on apparaît privilégier.

Axel Kahn, président
Michel Badré, vice-président

AVIS SUR LES NOUVELLES TECHNIQUES D'AMÉLIORATION GÉNÉTIQUE DES PLANTES

INTRODUCTION

Cet avis porte sur les nouvelles techniques d'amélioration génétique des plantes (*new plant breeding techniques* ou NPBT). Il s'intéresse plus particulièrement aux techniques d'édition de génome : modification ciblée du génome ou mutagenèse dirigée (*site-directed mutagenesis*), techniques qui peuvent être utilisées pour améliorer les plantes. Le système CRISPR-Cas9 constitue le point focal de l'avis, dans la mesure où il permet de penser de manière concrète le déploiement de ces nouvelles techniques.

Contexte scientifique

La connaissance de la structure des génomes et de la fonction des gènes de nombreuses plantes a considérablement progressé au cours des dernières années. Des bases de données comme Phytozome (<https://phytozome.jgi.doe.gov/pz/portal.html>) ou Plaza (<http://bioinformatics.psb.ugent.be/plaza/>) répertorient les génomes d'environ une centaine des espèces végétales les plus intéressantes du point de vue scientifique ou agronomique. Ces données sont utilisées pour étudier la dynamique des génomes végétaux et identifier des gènes d'intérêt (impliqués par exemple dans le développement, le métabolisme ou la réponse des plantes à l'environnement, en particulier aux pathogènes). L'accès à cette connaissance revêt une importance croissante pour les programmes d'amélioration génétique des plantes cultivées.

Apparaissant sur la toile de fond de la génomique des plantes, les techniques d'édition de génome ont pour but d'opérer des mutations ciblées sur des gènes identifiés au préalable et choisis pour leur intérêt agronomique avéré ou supposé.

D'une manière générale, les techniques d'édition de génome font intervenir des nucléases, à savoir des enzymes capables de couper l'ADN double brin. Pour effectuer des modifications sur des sites déterminés des génomes, de nouveaux types de nucléases ciblées (*site-directed nucleases*) ont été développés : les méganucléases qui reconnaissent une longue séquence d'ADN ; les nucléases couplées à des protéines « à doigts de zinc » (*zinc-finger nucleases*) ; les nucléases TALEN qui prennent appui sur la reconnaissance de séquences d'ADN par des facteurs fongiques ; et, plus récemment, les nucléases d'origine bactérienne de type Cas9 dont le système dit CRISPR-Cas9 est l'archétype.

Plusieurs récents rapports d'experts présentent un état des lieux des promesses et limites de ces nouveaux outils¹. Les techniques d'édition de génome ont aussi suscité des réflexions à caractère juridique, économique, éthique et politique relatives à leur usage présent et futur en agriculture².

Contexte social

En effet, les techniques de mutagenèse dirigée n'émergent pas dans un vide culturel. Elles se développent dans un contexte historique, économique et social qui conditionne leur essor, l'intérêt qu'elles suscitent, comme les significations qu'on leur prête. Dès leur apparition, les nouvelles techniques d'amélioration génétique des plantes ont ainsi constitué un enjeu de débat public, marqué par la contestation des organismes génétiquement modifiés (OGM), tout spécialement en France.

Parmi les techniques d'édition de génome, c'est le système CRISPR-Cas9 qui suscite le plus d'intérêt de la part des chercheurs. Sa pertinence comme outil de laboratoire au service de la connaissance du vivant est reconnue. De même qu'en chimie la synthèse a considérablement

¹ Voir par ex. European Academies Science Advisory Council (EASAC). 2017. *Genome Editing: Scientific Opportunities, Public Interests and Policy Options in the European Union*. EASAC Policy Report 31. Halle: German National Academy of Sciences; European Commission. 2017. *New Techniques in Agricultural Biotechnology*. Bruxelles: European Commission; National Academies of Sciences, Engineering and Medicine. 2016. *Genetically Engineered Crops: Experiences and Prospects*. Washington (DC): National Academies Press.

² Voir par ex. Haut Conseil des Biotechnologies, Comité scientifique. 2016. *Avis sur les nouvelles techniques d'obtention de plantes (New Plant Breeding Techniques-NPBT)*. Paris: Haut Conseil des Biotechnologies; Nuffield Council on Bioethics. 2016. *Genome Editing: An Ethical Review*. Londres: Nuffield Council on Bioethics; Office parlementaire d'évaluation des choix scientifiques et technologiques (OPECST). 2016. *Les enjeux économiques, environnementaux, sanitaires et éthiques des biotechnologies à la lumière de nouvelles pistes de recherche*. Paris: OPECST.

enrichi les acquis de l'analyse, l'édition de génome constitue un outil précieux pour valider et invalider les apports du séquençage pour identifier des gènes et des allèles d'intérêt pour l'agriculture.

Toutefois, dans le contexte actuel de la recherche technoscientifique, où la technologie prend une part croissante dans les travaux de biologie³, les outils et méthodes développés par la recherche sont susceptibles d'être appropriés par des acteurs qui ont d'autres objectifs que le seul accroissement des connaissances. Des domaines complets de la recherche en biologie, pendant longtemps considérés comme relevant de la seule science fondamentale, se retrouvent au cœur d'importants enjeux économiques et industriels. Il en découle qu'il n'est plus possible de s'abriter derrière la cloison étanche de la distinction entre recherche finalisée et recherche non finalisée pour éluder les questionnements éthiques et politiques.

Il ne faut pas oublier de plus qu'une partie des investissements en recherche portant sur la mutagénèse dirigée participe d'un pari sur la bio-économie. Selon certains, ce nouveau paradigme pourrait au cours du vingt-et-unième siècle remplacer l'économie fondée sur la pétrochimie, il suscite tout autant l'intérêt des organismes de politique scientifique que du public. Cet intérêt pour la bio-économie recouvre toutefois deux conceptions différentes. Pour certains, la bio-économie consiste à recourir aux biotechnologies - notamment aux nouvelles techniques d'amélioration génétique des plantes - pour augmenter la compétitivité économique, tout en assurant un développement plus durable. Pour d'autres, au contraire, la bio-économie implique de renoncer à privilégier la productivité, la rentabilité, la standardisation et la croissance au profit d'impératifs écologiques, notamment de l'agro-écologie⁴. Or, la tension entre ces deux visions alternatives du rôle de la biologie et des techniques dans l'économie du vingt-et-unième siècle est au cœur de la définition des priorités de recherche de l'Inra, du Cirad et de l'Ifremer.

Prenant appui sur l'exemple particulier du système CRISPR-Cas9, le présent avis a pour but d'élucider les questions de nature éthique et politique que pose l'édition de génome. Contrairement à ce qu'on pourrait croire, les enjeux éthiques et politiques que soulèvent ce système et son utilisation à des fins d'amélioration génétique des plantes n'ont pas été discutés abondamment jusqu'à présent, de sorte que le présent avis s'apparente à un premier exercice de défrichage. Tout particulièrement, l'avis propose une lecture originale du débat axée sur l'analyse des systèmes de valeurs et des représentations symboliques qui sous-tendent la diversité des enjeux identifiés. Le choix des questions éthiques et politiques traitées dans le cadre de l'avis s'appuie non seulement sur une revue des rapports d'experts et de la littérature ayant trait à l'édition de génome, mais aussi sur la prééminence que ces enjeux ont occupée dans le débat sur les OGM, qui semble ici se rejouer.

Suite à une brève présentation des différences entre le système CRISPR-Cas9 et la transgénèse (1), seront examinés les enjeux éthiques et politiques suivants (2) : les risques associés à la mutagénèse dirigée ; le statut juridique des organismes et produits dérivés du système CRISPR-Cas9 ; la propriété intellectuelle sur les connaissances dans le secteur végétal ; et la compatibilité avec l'agro-écologie. Suivra une discussion sur la responsabilité sociale en recherche en contexte de controverse technoscientifique (3). L'avis se conclura par des recommandations que le comité d'éthique adresse aux directions des organismes (3).

³ Comme le proclament les champions de la biologie de synthèse en particulier : Robert Carlson. 2010. *Biology Is Technology: The Promise, Peril, and New Business of Engineering Life*. Cambridge (MA): Harvard University Press.

⁴ Les Levidow, Kean Birch et Theo Papaioannou. 2012. "EU Agri-Innovation Policy: Two Contending Visions of the Bio-Economy." *Critical Policy Studies* 6(1): 40-65.

1 ■ LA PLACE DE CRISPR-Cas9 DANS L'AMÉLIORATION DES PLANTES

L'amélioration des plantes dans le but de leur conférer des propriétés nouvelles repose sur l'existence de populations végétales diverses. Le travail du chercheur améliorateur consiste à effectuer des croisements entre les populations jusqu'à l'obtention de variétés comportant les caractères désirés. Dans la période récente, des caractères nouveaux ont pu être introduits par des méthodes moléculaires. Il s'agit le plus souvent de modifier des variétés existantes afin d'en obtenir de nouvelles qui possèdent les propriétés désirées par les chercheurs à l'origine de la recherche, et ce, en fonction des besoins exprimés par les différents acteurs concernés.

La variabilité à partir de laquelle travaille le chercheur peut bien entendu être naturelle. Dans ce cas, les caractères d'intérêt se manifestent parmi les populations existantes de l'espèce concernée ou d'espèces voisines. Cependant, la variabilité peut aussi être produite par mutagenèse. On sait en effet depuis le milieu du vingtième siècle que certaines substances chimiques ainsi que les radiations ionisantes provoquent des coupures dans l'ADN, ce qui induit des mutations. Ces mutations apparaissent cependant au hasard dans le génome, obligeant à réaliser des croisements entre variétés mutées et non mutées pour retenir seulement les mutations d'intérêt, éliminer les autres et étudier l'effet phénotypique obtenu.

Or, il peut arriver qu'un caractère d'intérêt n'existe pas parmi les populations existantes d'une espèce végétale et qu'il ne soit pas possible de l'obtenir par simple mutagenèse d'une séquence existante. Depuis 1983, une façon nouvelle de contourner ce problème réside dans la production par transgénèse de ce qu'on appelle une plante génétiquement modifiée (PGM). Les PGM sont produites par l'introduction de fragments d'ADN porteurs de la séquence qui correspond au gène codant le caractère désiré. Le gène peut provenir du règne végétal, animal ou de microorganismes. Il peut même, selon le cas, être d'origine synthétique. Le gène complet doit en général être construit en laboratoire par les méthodes du génie génétique. La construction est généralement introduite dans les cellules végétales par l'intermédiaire de la bactérie *Agrobacterium tumefaciens* ou par voie biolistique, un système qui permet de livrer les fragments d'ADN en les déposant à la surface de particules métalliques lancées à grande vitesse sur des cultures de cellules végétales. Comme ces techniques insèrent le gène au hasard dans le génome cible, on sélectionne ensuite, parmi les caractéristiques attendues, celles qui n'entraînent pas d'effets indésirables.

Perçu comme étant plus précis, plus rapide, plus facile à mettre en œuvre et moins onéreux que toutes les autres techniques d'amélioration génétique des plantes⁵, le système CRISPR-Cas9 est désormais couramment employé dans les laboratoires du monde entier, y compris ceux de l'Inra et du Cirad. Par rapport aux techniques précédentes, il permet de cibler l'endroit du génome dans lequel on souhaite introduire une modification. Il permet aussi de cibler simultanément plusieurs gènes en une seule opération, ce qui permet d'envisager la modification de caractères multigéniques. Deux finalités sont habituellement visées : la connaissance des gènes et l'ajout de caractères nouveaux.

Nos entretiens à l'Inra et au Cirad ont permis de dégager deux utilisations majeures des techniques d'édition de génome : étude de la fonction des gènes* et ajout de caractères intéressants pour l'agriculture**. Ces recherches sont effectuées pour la plupart dans le cadre du projet GENIUS, coordonné par l'Inra, qui est financé par le Programme Investissements d'avenir (PIA).

* *Arabidopsis*, *Physcomitrella*, *Brachypodium* et *Medicago* parmi les espèces modèles ainsi que le blé, le maïs, le riz, la tomate, la pomme de terre, le pois, le colza, le fraisier, le melon, le rosier, le peuplier et le pommier dans les espèces cultivées.

** Caractères de résistance aux maladies et au stress, d'utilisation efficace des nutriments, de biofortification et de production de biomasse.

Rappelons que la technique CRISPR-Cas9 permet de couper l'ADN en un endroit préalablement déterminé, puis éventuellement de guider la réparation spontanée de la coupure ou d'introduire un fragment d'ADN nouveau.

L'approche la plus simple consiste à produire des mutations qui inactivent un gène (SDN1). Traditionnellement, ces mutations étaient recherchées dans les populations existantes ou produites par mutagenèse, voire en

⁵ European Commission. 2017. *New Techniques in Agricultural Biotechnology*. Bruxelles: European Commission.

utilisant la transgénèse pour empêcher l'expression du gène. Ces diverses approches ont été utilisées dans les laboratoires de l'Inra et du Cirad et restent très utiles pour valider la fonction des gènes.

Une deuxième possibilité offerte par l'édition de génome consiste à modifier une partie d'un gène (SDN2). Il faut pour cela fournir un fragment d'ADN qui va servir de modèle à la réparation de la coupure introduite par l'intermédiaire du système CRISPR-Cas9. Le mécanisme fait jouer la recombinaison homologe, c'est-à-dire basée sur l'échange de nucléotides entre molécules d'ADN identiques, ce qui se produit peu de manière spontanée chez les plantes. Il s'agit de remplacer un fragment de séquence par un autre fragment, mais sans qu'il y ait addition d'un fragment nouveau d'ADN.

La troisième application du système CRISPR-Cas9 se définit par l'insertion d'un gène nouveau, construit en laboratoire, sur un site précis de la séquence (SDN3). Il s'agit ici clairement de produire une PGM. Cependant, considérant que le lieu d'insertion est prévu, il a été suggéré que les données requises pour l'analyse scientifique des conséquences sur l'humain, l'animal et l'environnement des organismes et produits dérivés du système CRISPR-Cas 9 devraient être moindres que dans le cas des PGM « classiques » où l'insertion se produit au hasard.

2 ■ MISE EN LUMIÈRE DES PRINCIPAUX ENJEUX ÉTHIQUES ET POLITIQUES

L'avènement des techniques d'édition de génome, tout particulièrement du système CRISPR-Cas9, a été salué comme une innovation de grande valeur permettant de réécrire le génome des êtres vivants. Face à cet enthousiasme propre à la médiatisation des avancées technoscientifiques, un autre discours est apparu, qui trace progressivement sa voie. Plus nuancé, ce discours souligne les limitations scientifiques et techniques des nouvelles techniques d'amélioration génétique des plantes. Il pointe également les enjeux éthiques et politiques nommés en introduction, soit : les risques associés à la mutagénèse dirigée (2.1) ; le statut juridique des organismes et produits dérivés du système CRISPR-Cas9 (2.2) ; la propriété intellectuelle sur les connaissances dans le secteur végétal (2.3) ; et la compatibilité avec l'agro-écologie (2.4).

À défaut de pouvoir les traiter ici de manière approfondie, nous présenterons les grandes lignes du débat qui entoure chacune de ces questions dans la perspective de dégager les tensions sous-jacentes. Celles-ci tiennent respectivement à l'étendue des risques à considérer dans la formulation d'un jugement ayant trait à l'acceptabilité de l'édition de génome et de ses applications ; à la représentation du rapport entre l'humain et la plante qui est inscrit dans le système réglementaire choisi pour encadrer la commercialisation des organismes et produits dérivés de l'édition de génome ; aux priorités de valeurs engagées dans le choix d'un système de propriété intellectuelle ; et aux points de vue parfois divergents sur l'agro-écologie et les valeurs qu'elle promeut.

Comme nous le verrons, les questions éthiques et politiques que pose l'édition de génome concernent le système CRISPR-Cas9 en tant que tel tout autant que ses finalités ou la façon dont il est perçu et promu par les acteurs de la recherche et de la société civile. À ce titre, l'avis propose donc une réflexion portant sur la place du système CRISPR-Cas9 parmi l'ensemble des outils de l'amélioration génétique des plantes dans l'élaboration des possibles face aux défis du vingt-et-unième siècle.

2•1 RISQUES ASSOCIÉS AUX NOUVELLES TECHNIQUES D'ÉDITION DE GÉNOME

Les nouvelles techniques d'amélioration génétique des plantes font l'objet de critiques, notamment de la part d'associations environnementalistes et d'organisations paysannes auxquelles se joignent quelques chercheurs. L'argumentaire de ces opposants se concentre sur l'identification d'un certain nombre de risques. Pour tenter d'apporter des réponses aux inquiétudes exprimées, des travaux de recherche ont été menés. D'autres arguments ont par ailleurs été avancés qui mettent en avant la contribution potentielle de ces techniques à la gestion de risques exogènes comme le changement climatique. Il demeure cependant une part significative d'incertitude et de controverse sur un certain nombre de sujets. L'analyse que nous proposons s'appuie sur ces débats qu'elle cherche ici à décrire et non à trancher.

Deux constats généraux peuvent être faits en introduction :

- Les risques considérés sont très divers : environnementaux, sanitaires, agricoles, économiques, sociaux et politiques. Cependant, l'intrication entre ces différents types de risques est forte, même si elle est difficile à analyser du fait des incertitudes persistantes sur le régime juridique et les formes de régulation qui seront appliquées aux végétaux produits par l'intermédiaire de ces techniques.
- Parmi ces risques, ceux spécifiquement associés aux nouvelles techniques de modification ciblée du génome sont en faible nombre : on citera essentiellement la possibilité d'une forme de bioterrorisme qui serait rendue plus accessible. Mais en ce qui concerne le domaine du végétal, la menace reste abstraite : est évoquée la modification génétique d'espèces nuisibles destinées à détruire des cultures plutôt que la modification génétique des plantes elles-mêmes.

Les risques environnementaux et sanitaires

Tels qu'ils sont décrits, les risques environnementaux liés à la dissémination de variétés produites grâce aux techniques d'édition de génome sont analogues à ceux déjà pointés du doigt dans le cas des PGM. Sont ainsi évoqués la réduction de la biodiversité, l'apparition de plantes résistant aux mécanismes censés les contenir, le développement d'une allergénicité et d'une cancérogénicité liées à de possibles mutations qui se produiraient hors des cibles visées⁶.

Ces préoccupations n'étant pas nouvelles, qu'a-t-on pu apprendre depuis quelques années de l'utilisation des PGM ?

En fait, la plupart des analyses s'accordent sur un constat ambigu. En premier lieu, elles soulignent le fait que l'utilisation des PGM peut avoir des effets repérables sur l'environnement. Ainsi, bien que le phénomène dépende de l'espèce et de l'environnement, le transfert de transgènes entre variétés et espèces apparentées a été démontré. Ce constat a conduit à définir des distances à respecter entre les cultures modifiées et non modifiées. Des effets sur les populations d'insectes et d'arachnides ont aussi été observés. Ces effets peuvent être positifs dans certains cas (tels que l'augmentation de la biodiversité par rapport à ce qui est constaté avec l'utilisation de pesticides) et négatifs dans d'autres (comme l'apparition de résistances chez les espèces cibles de la modification génétique).

Deuxièmement, les analyses s'accordent sur le fait qu'il n'est pas possible de mettre en évidence des relations de cause à effet entre l'utilisation de PGM et l'apparition de problèmes environnementaux ou sanitaires. Troisièmement, elles se refusent néanmoins à conclure que ces relations seraient inexistantes : elles insistent sur la complexité des phénomènes et les incertitudes qui en résultent. Elles plaident pour la réalisation de recherches et d'études d'impact approfondies, financées sur des crédits publics, de manière à disposer d'une expertise indépendante de celle des acteurs privés impliqués dans le développement des PGM⁷.

Les risques agricoles

Les risques agricoles décrits comme associés à la mutagénèse dirigée concernent principalement la réduction de l'agro-biodiversité. La réduction dont il est ici question vise tant la disparition d'espèces végétales que la réduction de la variabilité génétique au sein d'une même espèce. La perte de diversité, de quelque nature qu'elle soit, est associée au phénomène de l'uniformisation des cultures. Or, ce dernier fragilise les systèmes agricoles qui deviennent, par exemple, plus vulnérables à la maladie. Ce risque ne découle cependant pas en lui-même de l'édition de génome ; il résulte plus globalement des choix et méthodes de l'agriculture intensive.

La réduction de l'agro-biodiversité va également à l'encontre des modes culturels qui prévalent dans certains pays du Sud. Comme des chercheurs du Cirad ont pu le constater, les agriculteurs privilégient la diversité comme mode de gestion d'une pluralité de risques. En mélangeant des variétés dont certaines sont plus résistantes à la sécheresse, d'autres plus résistantes à certaines maladies ou à certains insectes nuisibles, ils se prémunissent face à l'éventualité d'une catastrophe et s'assurent d'avoir toujours quelque chose à récolter. L'agro-biodiversité y est d'une très grande richesse et elle est associée à des savoirs locaux importants mais peu valorisés dans l'univers technoscientifique. D'où les risques d'appauvrissement à la fois cultural et culturel que peut faire courir l'introduction non réfléchie de variétés modifiées. Il n'en reste

⁶ Le forçage génétique constitue un cas de figure spécifique qui suscite beaucoup de réticence en raison de son caractère difficilement réversible. Cette application possible du système CRISPR-Cas9, qui consiste à favoriser la transmission d'un gène dans la descendance (par ex. : gène qui produit la stérilité), ne sera pas traitée dans le présent avis mais dans le prochain avis du comité d'éthique portant sur les nouvelles techniques d'amélioration génétique des animaux.

⁷ National Academies of Sciences, Engineering and Medicine. 2016. *Genetically Engineered Crops: Experiences and Prospects*. Washington (DC): National Academies Press.

pas moins que les choix peuvent être difficiles quand l'écart entre les rendements est grand.

À l'inverse, certains font valoir que le génie génétique, qui inclut le recours au système CRISPR-Cas9, peut contribuer à apporter des réponses adéquates aux problèmes environnementaux actuels (par ex. : changement climatique et pollution). L'idée de rendre les plantes résistantes à la sécheresse et aux températures extrêmes ou encore aux inondations est mise en avant. Il est également envisagé de pouvoir un jour, grâce aux outils de l'édition de génome, améliorer l'efficacité des processus biologiques ou le contenu des plantes en nutriments, de réintroduire de l'agro-biodiversité, de développer la domestication de nouvelles espèces, etc. Dans un contexte où la production agricole paraît potentiellement menacée, la contribution potentielle du génie génétique au respect du droit fondamental à l'alimentation mérite d'être considérée.

Bien sûr, il ne suffit pas d'inscrire une modification génétique dans un scénario vertueux pour que celui-ci se réalise. Cultiver des plantes résistantes à la sécheresse dans des zones qui, jusque-là préservées, servent d'habitats à la faune et à la flore sauvages aura selon toute vraisemblance un effet sur le plan environnemental. Or, celui-ci pourrait être contestable et provoquer des changements encore plus déstabilisants. En conséquence, de tels projets requièrent de la prudence.

Tout ce qui précède amène à penser que la question de l'intégration d'une technologie dans un modèle et des pratiques agricoles est cruciale et qu'elle doit être pensée en amont par les organismes de recherche et les chercheurs qui développent de nouvelles variétés, et ce, conjointement avec les producteurs et les communautés visés. Il est de la responsabilité des organismes de recherche et des chercheurs de réfléchir à cette articulation de sorte à faire des innovations qu'ils développent des éléments au service d'objectifs soutenables sur les plans environnementaux et sociaux.

Les risques économiques, sociaux et politiques

En sus des risques environnementaux, sanitaires et agricoles, les techniques d'édition de génome font craindre la matérialisation d'un certain nombre de risques à caractère économique, social et politique.

Le secteur des semences a connu deux évolutions majeures dans les dernières décennies qui sont à l'origine de ces risques perçus :

- L'entrée des entreprises du secteur de l'agrochimie sur le marché des semences, à la faveur de l'émergence du génie génétique, s'est accompagnée d'une concentration accélérée du secteur – par rachat de *start-ups* en biotechnologie et d'entreprises semencières. L'objectif était de s'assurer de droits de propriété étendus et des parts de marché conséquentes permettant notamment d'amortir les coûts entraînés par les exigences réglementaires et la protection de la propriété intellectuelle. Toutes les entreprises semencières traditionnelles n'ont cependant pas été rachetées et certaines – Limagrain en constitue un exemple emblématique – ont eu pour stratégie défensive de consolider leur position respective en rachetant elles-mêmes d'autres entreprises plus petites. Certains analystes dénoncent les effets de cette concentration : prix élevé des semences ; obligation d'employer des produits agrochimiques bien spécifiques avec certaines semences ; réduction des droits des agriculteurs et augmentation de leur dépendance vis-à-vis de l'industrie⁸. Ils craignent aussi qu'en facilitant la création de variétés possiblement protégées par des brevets, les nouvelles techniques d'édition de génome ne renforcent l'hégémonie des grands groupes du secteur : dans quelle mesure peuvent-elles aggraver ce déséquilibre entre industriels et agriculteurs ?
- Un certain désengagement de la recherche publique s'est manifesté dans le domaine de la création variétale face au développement de la recherche privée qui peut s'appuyer sur un régime de propriété intellectuelle protecteur⁹. Cette évolution suscite des interrogations : les pouvoirs publics n'ont-ils pas perdu dans l'affaire leur capacité à définir des choix politiques en accord avec les attentes des citoyens¹⁰ ?

Se manifeste enfin la crainte d'une appropriation de l'agro-biodiversité par des acteurs privés, conséquence du brevetage d'une séquence génétique responsable d'un trait - que ce trait soit présent ou pas dans la nature et dans les variétés obtenues par les techniques de sélection classiques.

En résumé, ces diverses interrogations pointent vers une même préoccupation : comment faire en sorte que les techniques d'édition de génome conjointes aux régimes de propriété intellectuelle ne déposent pas

⁸ Philip H. Howard. 2015. "Intellectual Property and Consolidation in the Seed Industry." *Crop Science* 55:1-7.

⁹ D'après Fugerey-Scarbel et Lemarié: « [L]a recherche publique se positionne ainsi aujourd'hui sur certaines recherches d'amont, par exemple sur la méthodologie de la sélection ou la compréhension du fonctionnement et de l'évolution du génome ; sur les cultures mineures stratégiques (exemple du pois et de la féverole) ; sur certains caractères ou cultures présentant un intérêt environnemental (ex : variétés adaptées à des niveaux d'intrants réduits, résistance à la sécheresse) ; sur la conservation des ressources génétiques (gestion des collections) ; et sur l'expertise publique (ex : CTPS, expertise sur l'impact des OGM...). » Aline Fugerey-Scarbel et Stéphane Lemarié. 2013. « Évolution de l'organisation de la recherche et du secteur des semences ». *Le sélectionneur français* 64: 23-34.

¹⁰ Par exemple, Guy Kastler, membre de la Confédération Paysanne, considère que le « verrou posé par trois sociétés transnationales sur le premier maillon de la chaîne alimentaire est tel qu'aucun gouvernement ne peut leur résister » et qu'« au-delà des droits des agriculteurs et de la souveraineté alimentaire, c'est la souveraineté politique des États qui est menacée ». Guy Kastler. 2017. « Nouvelles biotechnologies : questionnements éthiques et conséquences économiques et sociales sur l'agriculture et la biodiversité ». *Annales des Mines - Réalités industrielles* 1: 99-102.

les citoyens de leur capacité d'action sur des objets d'intérêt commun ?

Repenser les liens entre techniques et système agricole

Aujourd'hui, l'utilisation du génie génétique, qui inclut l'édition de génome, est associée de manière forte à un système agricole organisé pour rendre possible la production de certaines variétés à l'exclusion d'autres. Cette stratégie correspond à la volonté d'utiliser le génie génétique comme un élément de gain de productivité, protégé par des dispositifs de protection de la propriété intellectuelle qui lui sont favorables.

Faut-il incriminer unilatéralement la technique ou bien les modèles et pratiques agricoles des dérives constatées ? Autrement dit, est-il possible de désenchevêtrer les techniques de génie génétique en agriculture des relations économiques et sociales dans lesquelles elles sont prises et d'inventer de nouveaux modèles agricoles ? Cette question sera abordée ci-après sous l'angle de la compatibilité du système CRISPR-Cas9 avec l'agro-écologie.

2•2 LE STATUT JURIDIQUE DES ORGANISMES ET PRODUITS DÉRIVÉS DU SYSTÈME CRISPR-Cas9

La question du statut juridique des organismes et produits dérivés du système CRISPR-Cas9 est au cœur des préoccupations soulevées par l'édition de génome. En effet, le défi auquel sont confrontés les décideurs publics est d'étendre ou non le champ d'application des systèmes réglementaires existants pour les OGM aux organismes et produits dérivés de l'édition de génome alors que ces derniers n'entrent pas facilement dans les définitions en vigueur de la modification génétique¹¹. La difficulté principale est donc liée à la qualification comme OGM ou non-OGM des organismes et produits dérivés des nouvelles techniques d'édition de génome.

OGM ou non-OGM ?

En Europe, deux opinions s'affrontent en ce qui a trait à l'interprétation appropriée à donner à la Directive 2001/18/CE relative à la dissémination volontaire d'OGM dans l'environnement¹².

La première opinion prend appui sur l'adverbe « naturellement » qui est inclus dans la définition de l'expression « organisme génétiquement modifié (OGM) » de la Directive 2001/18/CE :

[U]n 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 (Art. 2).

Cette première opinion propose de distinguer les séquences d'ADN nouvellement produites selon qu'elles peuvent ou non se produire « naturellement ». Selon cette position, à laquelle adhèrent un bon nombre d'industriels et de chercheurs, les plantes qui n'ont pas intégré d'ADN étranger à leur espèce et qui ne sont pas distinguables de variétés qui pourraient être issues de mutations spontanées ou induites, ou de croisements sexués, pourraient être exemptées du champ d'application de la réglementation (SDN1 et SDN2), selon une évaluation au cas par cas.

La deuxième opinion, soutenue par les opposants aux OGM, préconise l'adoption d'une approche de précaution stricte en vertu de laquelle tous les organismes et produits dérivés des nouvelles techniques d'édition de génome devraient être considérés comme des OGM. Ce faisant, cette option fait obstacle à toute possibilité d'adapter le niveau d'évaluation aux risques encourus (par ex. : technique utilisée, trait sélectionné, type de modification effectuée), une recommandation que l'on retrouve pourtant fréquemment formulée par les experts¹³.

Un nouveau système réglementaire ?

Dans le flou juridique suscité par l'absence d'une décision de la Commission européenne visant à clarifier le statut des organismes et produits dérivés du système CRISPR-Cas9, l'adéquation du système réglementaire européen, qui est basé sur le procédé (*process-based*), est remise en cause.

Certains observateurs suggèrent en effet que le modèle européen devrait être remplacé par un système réglementaire fondé sur le produit ou, en d'autres termes, le phénotype (*product-based* ou *phenotype-based*)

¹¹ Hue D. Jones. 2015. "Future of Breeding by Genome Editing Is in the Hands of Regulators." *GM Crops & Food* 6(4): 223-232, 224.

¹² Agnes E. Ricroch, Klaus Ammann et Marcel Kuntz. 2016. "Editing EU Legislation to Fit Plant Genome Editing." *EMBO Reports* 17(10): 1365-1369, 1366. Voir aussi Thorben Sprink, Dennis Eriksson, Joachim Schiemann et Frank Hartung. 2016. "Regulatory Hurdles for Genome Editing: Process- vs. Product-Based Approaches in Different Regulatory Contexts." *Plant Cell Reports* 35: 1493-1506.

¹³ Voir par ex. European Academies Science Advisory Council (EASAC). 2017. *Genome Editing: Scientific Opportunities, Public Interests and Policy Options in the European Union*. EASAC Policy Report 31. Halle: German National Academy of Sciences; Haut Conseil des Biotechnologies, Comité scientifique. 2016. *Avis sur les nouvelles techniques d'obtention de plantes* (New Plant Breeding Techniques-NPBT). Paris: Haut Conseil des Biotechnologies; Nuffield Council on Bioethics. 2016. *Genome Editing: An Ethical Review*. Londres: Nuffield Council on Bioethics; Office parlementaire d'évaluation des choix scientifiques et technologiques (OPECST). 2016. *Les enjeux économiques, environnementaux, sanitaires et éthiques des biotechnologies à la lumière de nouvelles pistes de recherche*. Paris: OPECST.

afin d'améliorer sa capacité à répondre à l'évolution future de la technologie du génie génétique. Ainsi, le facteur déclenchant l'application du système de contrôle mis en place (*regulatory trigger*) n'aurait plus pour cible le procédé d'obtention des organismes ou produits mais les traits ou caractéristiques physiques ou biochimiques de chaque organisme ou produit¹⁴.

Bien que les propositions puissent varier entre elles, les avis émis sont majoritairement favorables à l'adoption d'un nouveau système réglementaire européen basé sur le produit ou le phénotype¹⁵.

Représentations sous-jacentes aux systèmes réglementaires

Quel que soit le modèle réglementaire adopté, il sera l'expression de représentations divergentes de notre rapport aux plantes qui, n'étant pas universellement partagées, pourront être sources de critiques, voire de rejet du système. Il importe donc de démêler les représentations symboliques associées aux deux types de systèmes réglementaires envisagés, étant entendu que nulle conclusion définitive ne peut être formulée en l'absence d'une étude analysant en détail le contenu des instruments juridiques en vigueur et des propositions avancées.

Réglementer les variétés de plantes en fonction de leurs traits ou caractéristiques physiques ou biochimiques met l'accent sur leur structure biologique. Une telle conception du rapport de l'humain à la plante s'inscrit dans la perspective objectiviste propre aux sciences de la nature, à savoir que la structure détermine les propriétés qui, à leur tour, déterminent les fonctions ou performances. Par conséquent, les plantes sont appréhendées comme l'expression d'un programme sur lequel on peut intervenir. C'est une conception abstraite en ce qu'elle isole les plantes de leur milieu et de leur terroir. Si l'on focalise sur les caractéristiques des plantes, et ce, indépendamment de leur milieu d'expression, on pousse encore plus loin l'abstraction. Les plantes sont alors traitées comme des objets hors-sol, des entités intemporelles et sans histoire. Dans cette perspective, elles sont essentiellement des *objets de science*. Les milieux scientifiques et industriels soutiennent en général le modèle réglementaire fondé sur le produit ou le phénotype, ainsi que la conception du rapport de l'humain à la plante qui s'y rapporte.

La résistance du mouvement écologiste et anti-OGM à cette option trouve ici une partie de son explication. La vision présentée plus haut s'oppose en effet aux courants biocentrique et écocentrique contemporains de l'éthique de l'environnement¹⁶. Elle peut de plus susciter un horizon d'attentes illusoire dans la mesure où la complexité des mécanismes à l'œuvre dans l'expression des gènes et la transmission des caractères est occultée. Cela étant dit, l'évaluation effectuée au champ avant la commercialisation de toute nouvelle semence tient toujours compte de l'interaction des nouvelles variétés avec l'environnement. Cette étape, essentielle à tout processus d'amélioration des plantes, devrait en principe aplanir certaines préoccupations du mouvement écologiste.

Cibler le procédé d'obtention ou, en d'autres termes, les techniques d'amélioration génétique des plantes comme point focal du système réglementaire correspond à une représentation distincte de notre rapport aux plantes. En effet, évaluer la technique plutôt que le produit ou le phénotype se rapporte à une conception des plantes comme *objets d'un travail de/ sur/ et avec la nature*. Aux fins d'une telle conception, les plantes sont considérées comme des objets mixtes de nature et d'artifice et leur amélioration est vue comme une action sur un être vivant – ce qui est à la base même de l'agriculture. Il s'ensuit que c'est la plante comme « totalité » qui doit servir de référent. Comme l'écrit Canguilhem : « Les formes vivantes étant des totalités dont le sens réside dans leur tendance à se réaliser comme telles [...], elles peuvent être saisies dans une vision, jamais dans une division¹⁷ ». À l'instar de tous les organismes vivants, la plante a une normativité propre qui se traduit par la possibilité de croître, de s'adapter, de se reproduire, etc. Cette tendance dite téléonomique¹⁸, qui se définit objectivement en fonction de la nature de chaque organisme vivant, est plus ou moins affectée par la technique employée pour améliorer génétiquement une variété de plantes. Or, c'est cette « vision » de la plante qui lui confère un statut éthique. La téléonomie des organismes vivants commande le respect de leur intégrité dans la perspective d'une éthique environnementale biocentrique¹⁹.

On comprend dès lors la préférence du mouvement écologiste et anti-OGM pour le système réglementaire fondé sur le procédé. Cependant, dans sa version actuelle, le modèle européen ne répond pas aux impératifs d'une telle représentation symbolique des plantes, et ce, malgré la possibilité pour les États

¹⁴ Il s'agit à l'Inra de la proposition de Peter Rogovsky et du projet GENIUS. Voir Charlotta Zetterberg et Karin Edvardsson Bjornberg. 2017. "Time for a New EU Regulatory Framework for GM Crops?" *Journal of Agricultural and Environmental Ethics* 30: 325-347, 325-326.

¹⁵ Haut Conseil des Biotechnologies, Comité scientifique. 2016. *Avis sur les nouvelles techniques d'obtention de plantes* (New Plant Breeding Techniques-NPBT). Paris: Haut Conseil des Biotechnologies; Nuffield Council on Bioethics. 2016. *Genome Editing: An Ethical Review*. Londres: Nuffield Council on Bioethics; Agnes E. Ricroch, Klaus Ammann et Marcel Kuntz. 2016. "Editing EU Legislation to Fit Plant Genome Editing." *EMBO Reports* 17(10): 1365-1369.

¹⁶ Alors que le biocentrisme ne limite pas l'attribution d'une valeur intrinsèque aux êtres humains mais étend cette attribution à l'ensemble des êtres vivants pris individuellement, l'écocentrisme attribue une valeur intrinsèque à la nature considérée dans son ensemble. Pour une présentation des écoles de pensée en éthique de l'environnement, voir Comité consultatif commun d'éthique Inra Cirad Ifremer. 2018. *Avis relatif à la dimension éthique des grands accords internationaux (objectifs de développement durable, climat, etc.)*

¹⁷ Georges Canguilhem. (1965) 2003. *La connaissance de la vie*. Paris : Vrin. Page 14.

¹⁸ La téléonomie se distingue de la finalité en ce qu'elle exclut toute idée d'intentionnalité. Voir Jacques Monod. 1970. *Le hasard et la nécessité*. Paris : Éditions du Seuil.

¹⁹ Louis-Étienne Pigeon et Lyne Létourneau. 2014. "The Leading Canadian NGOs' Discourse on Fish Farming: From Ecocentric Intuitions to Biocentric Solutions." *Journal of Agricultural and Environmental Ethics* 27(5): 767-785, 778.

membres de restreindre ou d'interdire la culture d'OGM sur leur territoire (Directive 2015/412). En effet, pour qu'un système réglementaire reflète une conception de notre rapport aux plantes qui reconnaisse leur valeur en soi, il faudrait que ce système inclue des critères d'évaluation et d'autorisation visant à s'assurer du respect de la valeur en soi des plantes²⁰.

En résumé, selon qu'un système réglementaire est fondé sur le produit ou le phénotype ou qu'il est basé sur le procédé, il est potentiellement associé à une vision instrumentale des plantes ou à l'idée d'une valeur intrinsèque des végétaux – étant entendu, comme nous l'avons souligné, que le détail des dispositifs réglementaires puisse confirmer ou infirmer ces orientations. Chacune de ces conceptions de notre rapport aux plantes est portée par des groupes d'acteurs qui s'affrontent dans l'arène politique et qui revendiquent la prise en compte de leur point de vue dans le système réglementaire. Trouver une solution de compromis est certes possible mais, pour ce faire, il faut être prêt au dialogue.

2•3 LA PROPRIÉTÉ INTELLECTUELLE DANS LE SECTEUR VÉGÉTAL

Du strict point de vue du droit des brevets, l'apparition d'une technique de modification ciblée du génome telle que le système CRISPR-Cas9 n'occasionne aucun casse-tête. Bien qu'une bataille juridique soit engagée aux États-Unis pour déterminer qui détiendra le brevet sur l'utilisation de cette technique pour l'ensemble des applications portant sur les génomes d'eucaryotes, le débat ne porte pas sur la brevetabilité de la technique. Il est admis que cette dernière est brevetable en vertu des Articles 2(2), 4(1)(b) et 4(3) de la Directive 98/44/CE relative à la protection juridique des inventions biotechnologiques et de la décision G2/07 de 2010 de la Grande Chambre de Recours de l'Office européen des brevets²¹. Il en va de même des systèmes dérivés de CRISPR-Cas9 si les critères de brevetabilité sont remplis, soit la nouveauté, l'inventivité et l'application industrielle (Art. 3 et 4(2) Directive 98/44/CE). La brevetabilité du système CRISPR-Cas9 ainsi que des variantes et produits dérivés n'est donc pas matière à litige.

Le certificat d'obtention végétale (COV) en question ²²?

Ce qui fait problème pour certains est la possibilité que le brevet devienne un moyen de prédilection employé pour protéger les innovations dans le secteur végétal, à savoir les plantes éditées par le système CRISPR-Cas9. Coexistent en effet en Europe deux formes de protection dans le domaine du végétal, le brevet et le certificat d'obtention végétale (COV). La protection de la propriété intellectuelle par l'intermédiaire du brevet est fortement répandue, encouragée en tous domaines par les recherches en partenariat public-privé ainsi que les stratégies défensives adoptées par des équipes de recherche dont le financement est public. La position des organismes de recherche est en effet délicate. D'une part, ils sont soumis à des exigences de financement de la recherche qui encouragent le partenariat avec les entreprises privées ; d'autre part, ils doivent engendrer des retombées socio-économiques concrètes pour pouvoir continuer à bénéficier des deniers de l'État, qui demande aux organismes de rendre compte de leur performance. Ces deux facteurs favorisent le recours aux brevets comme moyen privilégié de protection de la propriété intellectuelle.

D'une manière générale, le brevet établit « un droit de propriété industrielle, avec une utilisation sous contrôle exclusif du détenteur²³ ». Il s'ensuit qu'une plante brevetée ou contenant un caractère breveté ne peut être utilisée à des fins de création variétale sans l'accord du détenteur du brevet et, le cas échéant, rémunération de ce dernier. Cette conséquence de la détention d'un brevet est contrastée dans le domaine de la recherche végétale aux effets de la protection accordée par le COV, qui reconnaît un droit d'auteur en attribuant au créateur d'une nouvelle variété végétale un droit exclusif d'exploitation tout en permettant que la variété ainsi protégée reste disponible pour utilisation en tant que ressource génétique par tout obtenteur dans ses schémas de sélection – c'est le principe de l'exemption du sélectionneur²⁴.

Une différence majeure entre les deux formes de protection réside donc dans l'accès au programme génétique des produits concernés. Ce qui correspond à un accès gratuit sous le système du COV devient sous le système du brevet un accès payant aux objets et traits brevetés²⁵. Une barrière à l'accès pourrait même survenir dans les faits devant l'impossibilité d'acquiescer une licence en raison d'un refus du détenteur du brevet ou d'un prix prohibitif.

²⁰ Paul W. Taylor. 1986. *Respect for Nature. A Theory of Environmental Ethics*. Princeton: Princeton University Press.

²¹ European Commission. 2016. Final Report of the Expert Group on the Development and Implications of Patent law in the Field of Biotechnology and Genetic Engineering (E02973). Bruxelles: European Commission. Pages 26-30.

²² Les membres du Comité d'éthique adressent leurs remerciements à M. Jean-Christophe Gouache qui a mis à leur disposition un document de recherche personnel ayant pour but de clarifier la nature et la portée des questions liées à la propriété intellectuelle des techniques et produits dérivés de la mutagenèse dirigée. La synthèse contenue dans ce document a été très utile et sous-tend une partie de l'analyse offerte ci-dessous.

²³ Conseil scientifique de l'Inra. 2014. Rapport de synthèse du groupe de travail sur la propriété intellectuelle sur les connaissances dans le secteur végétal. Paris: Inra Science & Impact. Page 4.

²⁴ *Id.* Pages 4 et 13.

²⁵ Voir European Commission. 2016. Final Report of the Expert Group on the Development and Implications of Patent Law in the Field of Biotechnology and Genetic Engineering (E02973). Bruxelles: European Commission.

En France et dans d'autres pays d'Europe, des nuances doivent cependant être apportées. En effet, l'accès à la variabilité génétique protégée par brevet reste possible pour les travaux de sélection en vertu de l'article L 613-5-3 du Code de la propriété intellectuelle. Néanmoins, la commercialisation des variétés issues du travail du sélectionneur reste dans ce cas soumise à l'obtention d'une licence en ce qui concerne les traits couverts par brevet²⁶. Il n'y a donc pas une parfaite équivalence entre l'accès au pool génétique qui est donné par le système du COV et celui qui est fourni en France par le système du brevet.

Une seconde différence qui est fréquemment invoquée entre le système du brevet et le système COV se rapporte au privilège de l'agriculteur, à savoir l'utilisation par un agriculteur du produit de sa récolte pour reproduction ou multiplication par lui-même sur sa propre exploitation. Dans le système COV, l'agriculteur a aujourd'hui la possibilité de recourir à de telles « semences de ferme ». Cependant, depuis la réforme introduite en 1991 par la Convention sur la protection des obtentions végétales, certaines conditions s'appliquent. L'agriculteur doit notamment payer une redevance aux obtenteurs pour un certain nombre d'espèces végétales²⁷. Dans le système du brevet, l'article L 613-5-1 du Code de la propriété intellectuelle prévoit le privilège de l'agriculteur, qui est assujéti aux conditions mentionnées à l'article 14 du Règlement (CE) n° 2100/94 du Conseil, du 27 juillet 1994, instituant un régime de protection communautaire des obtentions végétales. Contrairement à l'idée commune, il y a donc une grande similitude sur ce point entre les deux formes de protection.

Justifications éthiques de l'attachement au système COV

Au sein de la communauté de recherche, les deux types de protection, le COV et le brevet, sont mis en avant²⁸. Bien que les avantages du système COV ne soient pas entièrement annihilés par le système du brevet, la direction de l'Inra favorise fortement le COV pour l'ensemble de la filière²⁹. Le 17 mai 2013, le Conseil scientifique de l'Inra rappelait en effet l'attachement de la communauté scientifique française au caractère non brevetable des plantes issues de la sélection génétique, tout particulièrement dans le cas des plantes obtenues par des procédés d'amélioration classique³⁰. Le 9 novembre 2017, le Conseil scientifique de l'Inra complétait son avis précédent par l'expression d'une position favorable à l'interdiction du dépôt de brevet sur les plantes éditées.

Signalons pour commencer que la supériorité du système COV trouve appui dans une logique purement scientifique :

« [L]a complexité du déterminisme génétique rend (...) toute opération de privatisation des technologies ou des connaissances à l'échelle moléculaire relativement aléatoire pour ce qui concerne les produits de ces techniques, et ce même si les techniques elles-mêmes peuvent faire l'objet de titres de PI [propriété intellectuelle]. (...) Les nouvelles connaissances en épigénétique, sur les gènes de régulation en réponse à l'environnement etc... rendent la relation entre une séquence et un phénotype toujours plus hasardeuse pour les caractères quantitatifs d'intérêts chez les plantes supérieures. (...) [L]e COV semble donc avoir un avenir renforcé par le développement des marqueurs moléculaires en sélection³¹. »

La Grande Chambre des Recours de l'Office européen des brevets confirmait d'ailleurs en 2010 (décisions G2/07 et G1/08) que la sélection assistée de marqueurs n'est pas brevetable puisqu'il s'agit de procédés essentiellement biologiques exclus du champ d'application de la brevetabilité³².

Des raisons de nature éthique, prenant appui sur les valeurs sous-jacentes au système COV, peuvent expliquer la préférence pour ce système. En recherche et innovation, les décisions ayant trait aux choix à opérer en matière de propriété intellectuelle doivent tenir compte de la tension entre la valeur du partage des connaissances, qui est un ressort essentiel pour la recherche, et les valeurs de compétitivité et de rentabilité qui sous-tendent les politiques d'innovation. Dès lors, tel que mis en lumière précédemment, la question centrale concerne l'accès aux ressources génétiques. Or, comme l'explique le Conseil scientifique de l'Inra, ce sont les valeurs auxquelles est associé le système COV en la matière qui justifient la préférence qui lui est accordée, à savoir « créer du progrès génétique en accroissant la ressource génétique commune à l'ensemble des améliorateurs, publics ou privés, nationaux ou étrangers³³ ». Le système COV se rapporte en ce sens à l'accomplissement d'une vision du bien commun qui vise à mettre à profit l'ingéniosité de

²⁶ *Id.* Page 18.

²⁷ Conseil scientifique de l'Inra. 2014. Rapport de synthèse du groupe de travail sur la propriété intellectuelle sur les connaissances dans le secteur végétal. Paris: Inra Science & Impact. Pages 13-14.

²⁸ *Id.* Page 18.

²⁹ *Id.* Page 20.

³⁰ *Id.* Page 53.

³¹ *Id.* Page 20.

³² European Commission. 2016. Final Report of the Expert Group on the Development and Implications of Patent Law in the Field of Biotechnology and Genetic Engineering (E02973). Bruxelles: European Commission. Page 26.

³³ Conseil scientifique de l'Inra. 2014. Rapport de synthèse du groupe de travail sur la propriété intellectuelle sur les connaissances dans le secteur végétal. Paris: Inra Science & Impact. Page 20.

chacun pour œuvrer à l'amélioration du sort de l'humanité et permettre à tous les peuples de pouvoir à leur droit fondamental à l'alimentation.

À l'opposé, le système du brevet s'inscrit dans un ensemble de valeurs axées sur l'appropriation privée et la recherche du profit par l'intermédiaire d'une forme de contrôle qui s'oppose à l'aspiration humaniste caractérisant le système COV. Le brevet constitue certes un moyen de rendre publique une invention et, par ce fait même, autorise son partage et son accessibilité. Cependant, il vise surtout à récompenser le mérite de l'inventeur, ce qui rapproche le brevet d'une conception de la justice qui est loin de faire l'unanimité. Bien entendu, il est possible d'utiliser librement un produit breveté à titre expérimental (art. L 613-5 du *Code de la propriété intellectuelle*), ce qui est important pour la recherche. Des licences libres de droits peuvent également être octroyées aux pays du Sud. Cependant, il s'agit là, au plan des valeurs, de l'exception et non du principe. L'application de l'exception dépend quant à elle du bon vouloir du détenteur du brevet - et donc des aléas de la logique marchande et des stratégies défensives de marché et d'accès aux ressources génétiques. De plus, il est admis que le système du brevet favorise les pays riches, ceux qui investissent le plus dans la recherche, ainsi que les gros semenciers qui peuvent s'assurer un monopole sur les nouvelles techniques et produits brevetés. Le brevet agit donc à l'encontre d'une conception distributive de la justice et favorise la perpétuation des inégalités. Cet aspect du brevet illustre par conséquent les risques sociaux, économiques et politiques mentionnés plus haut (2.1).

Sur le plan de l'éthique, le système du COV apparaît en définitive supérieur dans la mesure où il garantit à la fois une juste reconnaissance intellectuelle et la disponibilité des ressources génétiques. L'attachement de l'Inra au système COV peut à cet égard être envisagé comme une pièce maîtresse dans la possibilité d'avènement de nouveaux modèles agricoles, qui vont de pair avec la perspective agro-écologique et, advenant sa compatibilité avec le système CRISPR-Cas9, apporte un nouvel éclairage à l'avis du 9 novembre 2017 du Conseil scientifique de l'Inra.

L'open source, une option à considérer

Serait-il possible de traiter des variétés issues des techniques de mutation dirigée comme des logiciels libres ? Après tout, les procédés mis en œuvre ne consistent-ils pas à réécrire des séquences, à faire du traitement de texte en quelque sorte, comme le suggère l'expression courante d'« édition de génome » ? Ce régime - déjà mis en place par certains biologistes de synthèse³⁴ - pourrait permettre l'accès aux connaissances et aux ressources génétiques grâce à l'octroi de licences gratuites. L'éditeur d'une variété - qu'il soit un organisme public ou privé - investit des ressources sur un produit que chaque développeur utilise librement grâce à l'octroi d'une licence pour avancer son propre programme et accroître les connaissances disponibles³⁵. Il peut même tirer profit de son travail de développeur, à condition de mettre le résultat de son propre travail de développeur à la disposition d'autrui dans les mêmes conditions.

Il conviendrait certes d'adapter le régime d'accès libre mis en place dans l'industrie des logiciels mais, entre le brevet et l'accès libre et gratuit, il existe toute une gamme de solutions intermédiaires à explorer. On peut en effet envisager de rétablir les licences communes pour des applications non-commerciales, des licences bilatérales avec échanges, des « brevets inclusifs » qui visent à inclure plus qu'à exclure en imposant le partage sur les produits dérivés et le droit d'assigner au tribunal ceux qui refusent le partage³⁶.

Les nouvelles techniques de modification ciblée du génome offrent une opportunité de repenser le système de brevets mis en place à la suite des OGM. Un régime conciliant le souci de diffusion avec le retour sur investissement pourrait éviter de verrouiller des composants de base essentiels pour l'avancement des connaissances sur des techniques encore émergentes. Il exigerait toutefois quelques règles de standardisation des données déposées en libre accès, pour en permettre l'usage. Cela pourrait aussi avoir une conséquence immorale dans la mesure où il deviendrait alors possible à un État renonçant à faire de la recherche non finalisée pour miser exclusivement sur le marché de capter des connaissances engendrées par d'autres.

Pour les semenciers, le régime d'*open source* favoriserait les petits semenciers par le libre accès aux composants de base et permettrait d'éviter les monopoles acquis par les grands groupes suite à l'achat de licences à des prix exorbitants. Quant au retour sur investissements indispensable pour couvrir les coûts de développement, il pourrait être assuré en combinant l'*open access* avec l'octroi d'un COV sur les variétés commercialisées.

³⁴ Aux États-Unis, les pionniers du mouvement « *BioBricks* », soit Drew Endy et Rob Carlson, développent ce modèle avec les étudiants du concours International *Genetically Engineered Machine* (iGEM) et donnent un accès libre aux pièces biologiques standardisées appelées « *BioBricks* » qui sont déposées dans le registre des composants biologiques standards (*Registry of Standard Biological Parts*) au Massachusetts Institute of Technology (MIT).

³⁵ On se rapproche ici du système COV et de l'exemption du sélectionneur.

³⁶ Gertrui van Overalle. 2015. "Inventing Inclusive Patents: From Old to New Open Innovation." Dans *Kritika: Essays on Intellectual Property*, vol. 1, dirigé par Peter Drahos, Gustavo Ghidini et Hanns Ullrich, 206-277. Cheltenham Glos: Edward Elgar.

Pour les agriculteurs, le régime d'*open source* (même combiné avec un COV sur les semences commerciales) garantirait plus de transparence et d'indépendance à l'égard des semenciers.

Il s'agirait en définitive d'une innovation sociale en matière d'agriculture qui pourrait efficacement renforcer les chances de diffusion des innovations techniques en matière d'amélioration des plantes.

2•4 LA COMPATIBILITÉ DE L'ÉDITION DE GÉNOME AVEC L'AGRO-ÉCOLOGIE

L'agro-écologie est un concept émergent qui donne lieu à des interprétations variées et dont les pratiques sont en plein développement. Il s'ensuit que l'agro-écologie ne correspond pas encore à un ensemble théorique et pratique pleinement stabilisé.

Initialement définie comme l'intégration des considérations écologiques dans l'agronomie, l'agro-écologie est vue par plusieurs acteurs du domaine comme favorisant une approche systémique de l'agronomie qui vise à comprendre et maîtriser les interactions entre organismes au sein des écosystèmes.

Depuis quelques années, cependant, une autre conception de l'agro-écologie est apparue. Celle-ci inclut non seulement l'étude des interactions entre végétaux, animaux, humains et environnements afin d'en tirer parti, mais aussi la relation du créateur de variétés ou de l'agriculteur aux plantes sur lesquelles ils travaillent, ainsi que les liens sociaux et politiques qu'ils développent et entretiennent sur le plan professionnel. Cette nouvelle compréhension de l'agro-écologie ajoute aux innovations techniques telles que la substitution d'intrants biologiques aux intrants chimiques, des innovations sociales visant l'autonomie des agriculteurs à l'égard du marché³⁷. Dans cette perspective, l'agriculture n'est pas considérée comme une simple activité de production visant l'efficacité ou la productivité maximale. Elle s'inscrit dans le cadre de projets de développement durable qui allient les dimensions écologique, économique et sociale³⁸. Il s'ensuit que l'agriculture mobilise tout autant des connaissances scientifiques et des techniques avancées que les expériences et connaissances des agriculteurs. « L'écologie comme guide technologique, l'équité comme inspiration sociale³⁹ » : telle pourrait être, d'après Michel Griffon, la devise de l'agro-écologie.

Ces deux dimensions, écologique et sociale, sont présentes dans les chantiers prioritaires de l'Inra et du Cirad⁴⁰. Au sein de l'Inra, l'agro-écologie a pour objectif de réaliser un meilleur compromis entre agriculture et environnement. Elle se déploie sur trois axes de recherche : mobiliser la biodiversité ; optimiser les grands cycles de l'eau, des nutriments, de l'azote et du phosphore ; et enfin mieux gérer les paysages et les territoires. Pour le Cirad, un objectif majeur est de permettre « une adaptation de la 'petite' agriculture familiale aux changements globaux sans reproduire certaines impasses des modèles productivistes ».

Or, selon la définition de l'agro-écologie à laquelle on se réfère, l'amélioration génétique des plantes par l'intermédiaire du système CRISPR-Cas9 sera acceptée ou rejetée.

Deux paradigmes compatibles ?

Quelle que soit la technique utilisée, l'amélioration génétique des plantes est un processus qui ne se limite pas seulement à créer de nouvelles variétés. Tel que déjà mentionné, une étape essentielle consiste à effectuer une évaluation au champ avant la commercialisation afin d'analyser l'interaction des nouvelles variétés avec l'environnement. Au sens strict, il n'y a pas de variétés idéales mais des variétés optimales adaptées à des milieux précis, aussi bien naturels que techniques, économiques ou culturels.

Les techniques d'édition de génome n'échappent pas à la règle générale et les variétés créées par cette voie sont soumises aux mêmes épreuves d'intégration dans l'environnement. Le système CRISPR-Cas9 vise prioritairement la modification maîtrisée du génome de manière à ce que l'organisme modifié puisse affronter plus efficacement la compétition avec d'autres entités vivantes (microbes ou insectes, par exemple). Or, ce projet exige des expériences de terrain qui mobilisent l'approche systémique caractéristique

37 P.M. Stassart, P. Baret, J.-C. Grégoire, T. Hance, M. Mormont, D. Reheul, D. Stilmant, G. Vanloquerent, et M. Visser. 2012. « L'agro-écologie : trajectoire et potentiel. Pour une transition vers des systèmes alimentaires durables ». Dans *Agro-écologie. Entre pratiques et sciences sociales*, dirigé par Denise Van Dam, Jean Nizet et Michel Streith, Dijon: Educagri Éditions (en ligne : <http://www.philagri.net/wp-content/uploads/2013/04/Agroecologie-Stassart-Baret-et-al.-GIRAF.pdf>, dernière date d'accès : 4 février 2018).

38 Ce point peut être mis en rapport avec les valeurs utilitariste, intrinsèque et patrimoniale qui sont discutées par le Comité consultatif commun d'éthique Inra Cirad Ifremer dans un avis récent, voir Comité consultatif commun d'éthique Inra Cirad Ifremer. 2018. *Avis relatif à la dimension éthique des grands accords internationaux (objectifs de développement durable, climat, etc.)*.

39 Michel Griffon. 2006. *Nourrir la planète*. Paris: Odile Jacob. Page 455.

40 Voir Cirad. 2016. « Le Cirad et l'Inra se mobilisent pour l'agro-écologie ». Dans *Les faits marquants 2016. Rapport d'activité*, 20 (en ligne: <http://www.cirad.fr/publications-ressources/edition/rapport-annuel>, dernière date d'accès : 4 février 2018) ; Inra. 2016. « L'agro-écologie au service de la multiperformance ». Dans *Rapport d'activité 2016 : une nouvelle ambition pour la recherche agronomique*, 22 (en ligne: <http://institut.inra.fr/Reperes/Documents/Rapports-d-activite/liste/actualites/836>, dernière date d'accès : 4 février 2018).

de l'agro-écologie au sens de la première définition explicitée. L'approche expérimentale de la génétique fonctionnelle est en effet complétée par une étude des interactions entre végétaux, animaux, humains et environnement afin d'en tirer parti. Cette étape répond à la première perspective agro-écologique, au même titre que les expériences de terrain. On peut considérer à cet égard que les deux approches, génétique et systémique, sont non seulement compatibles mais complémentaires : pour relever ses défis, l'agriculture doit mobiliser plusieurs leviers plutôt que d'exclure ou imposer des alternatives.

La compatibilité est plus problématique lorsque l'agro-écologie est envisagée sous l'angle de la seconde définition précitée. Considérons les deux paradigmes dans lesquels se développent les techniques d'édition du génome et l'agro-écologie. Les premières ont émergé dans un paradigme industriel dont les valeurs dominantes sont le contrôle, la précision, la rapidité ou encore la performance. Ces qualités sont invariablement attribuées au système CRISPR-Cas9 pour vanter son mérite. Dans un tel paradigme, on n'hésite pas à recourir à des métaphores guerrières pour décrire les opérations effectuées sur le génome des plantes (par ex. : *target, kill, destroy, repress, knock down*). Ce vocabulaire agressif est peu soluble dans le paradigme de protection, voire de respect de la nature qui inspire l'agro-écologie entendue selon sa seconde définition. Il ne s'agit pas d'imposer une volonté à une plante passive mais plutôt d'observer ce qui se passe et d'orienter des phénomènes déjà présents. La priorité n'est pas de pousser les performances d'une variété végétale en retravaillant son programme génétique mais plutôt de miser sur la capacité d'une plante à coopérer avec d'autres organismes vivants (symbiotes ou sentinelles, par exemple). Dans un tel paradigme agro-écologique, l'amélioration des plantes est conçue comme une forme de pilotage des processus dynamiques. Elle ne se rapporte pas à la fabrication d'un produit comme dans le paradigme industriel⁴¹. Dans la seconde perspective agro-écologique, le chercheur, tout comme le concepteur de nouvelles variétés, apprend à « *faire avec* » les processus naturels, à négocier avec les mécanismes cellulaires ou intracellulaires de sorte que la maîtrise des résultats ne peut jamais être fermement garantie. À l'importance de « *faire avec* » la nature, s'ajoute dans ce paradigme agro-écologique, l'impératif de faire appel aux savoirs paysans et à l'expérience vécue en sus de la connaissance scientifique, afin de prendre en compte les divers contextes sociaux et environnementaux.

Les profils contrastés de la fabrication de produits, associée au paradigme industriel, et du pilotage de processus dynamiques, favorisé dans la seconde définition de l'agro-écologie, engagent deux modèles éthiques distincts qui peuvent être mis en correspondance avec la distinction entre l'approche fondée sur le produit et l'approche fondée sur le procédé qui a été présentée ci-dessus à propos des systèmes réglementaires (partie 2.2). Le paradigme industriel fait appel à un ethos portant sur la qualité et la surveillance des produits. La responsabilité des acteurs de l'amélioration des plantes prend appui sur des évaluations de type coûts-bénéfices qui s'inscrivent dans un mode de raisonnement éthique axé essentiellement sur les conséquences pour la santé humaine, animale et environnementale. Par contraste, le modèle éthique sous-tendant l'agro-écologie dans sa seconde version s'étend à un ensemble plus vaste de conséquences et inclut d'autres paramètres décisionnels. Il prend tout particulièrement en compte les liens économiques, sociaux et politiques que la technique instaure avec la nature, cette dernière étant comprise comme l'ensemble des communautés biotiques avec leurs supports abiotiques.

Compatibles à quelles conditions ?

Si l'on ne considère que les produits, et non les procédés mis en œuvre pour les obtenir, les techniques d'édition de génome sont pleinement compatibles avec l'agro-écologie selon le premier sens défini précédemment. En effet, les produits issus de ces techniques peuvent permettre d'atteindre les objectifs principaux de l'agro-écologie, soit par exemple d'augmenter la biodiversité, de réduire la quantité d'intrants et de supprimer la résistance aux herbicides par des mutations dirigées visant à revenir à la plante sauvage (ce qu'on appelle le *rewildening*)⁴².

Cependant, assurer la compatibilité de l'agro-écologie avec les approches centrées sur les techniques, que celles-ci fassent appel au système CRISPR-Cas9 ou à d'autres techniques, exige davantage qu'une

⁴¹ Sur la distinction entre fabrication et pilotage, voir Catherine Larrère et Raphaël Larrère. 2015. *Penser et agir avec la nature. Une enquête philosophique*. Paris : Éditions La découverte.

⁴² Martin Marchman Andersen et al. 2015. "Feasibility of New Breeding Techniques for Organic Farming." *Trends in Plant Science* 20(7): 426-434.

coïncidence sur le plan des finalités recherchées dans la mesure où l'on définit l'agro-écologie selon son second sens. Si l'on considère que les techniques ne sont pas de simples moyens pour atteindre une fin parce qu'elles engagent un certain mode d'être et d'agir sur la nature, trois conditions semblent alors requises pour que les techniques d'édition du génome soient compatibles avec l'agro-écologie selon son second sens :

- **Prendre le temps d'améliorer.** Certes les « ciseaux moléculaires » offerts par le système CRISPR-Cas9 suscitent l'enthousiasme pour la rapidité de leur action. Ils permettent de modifier plusieurs séquences à la fois en quelques jours à peine. Mais les séquences ainsi obtenues ne pourront apporter les solutions espérées aux problèmes de l'agriculture qu'à la condition qu'on leur donne le temps d'affronter la compétition des milieux ouverts. Le génome d'un organisme est à penser « non pas tant comme le support d'un programme, mais comme une boîte à outils dans laquelle la cellule pioche tant qu'elle peut dans le cadre d'un comportement exploratoire, jusqu'à ce que, si le milieu lui en laisse le temps, elle trouve une 'solution'⁴³ ». Pour substituer à ces mémoires archivées des génomes fabriqués sur commande, il importe de ne pas se laisser aveugler par les bénéfices à court terme et de prendre le temps d'évaluer les risques à long terme. Or mener ce genre d'études exige patience et longueur de temps : dix, vingt, trente ans de recherches et d'essais. Ces délais n'étant guère compatibles avec un régime de recherche sur projet qui exige des publications tous les deux ans pour continuer à obtenir des financements, il semble vital d'assouplir ces mesures pour libérer le temps propre à la recherche.
- **Ouvrir les systèmes d'évaluation des innovations.** Les techniques d'édition de génome sont fortement valorisées en raison de leur potentiel d'applications à l'amélioration des plantes avec des risques jugés acceptables. Mais le système d'évaluation bénéfices/risques n'est pas le seul à mettre en œuvre pour atteindre les objectifs de l'agro-écologie tel qu'entendu dans son second sens car elle vise aussi des objectifs d'équité, d'autonomie, de justice sociale, de soin des paysages qui mobilisent d'autres systèmes de valeurs que celui des bénéfices/risques.
- **Ouvrir la recherche à la société.** L'arbitrage entre des systèmes de valeurs hétérogènes implique une délibération rationnelle qui ne saurait être de la seule responsabilité des chercheurs et concepteurs de nouvelles variétés. Il est essentiel d'engager en amont une réflexion collective et inclusive visant à expliciter et confronter les valeurs implicites auxquelles adhèrent les divers acteurs concernés. C'est la condition pour hiérarchiser les priorités et co-construire de la sorte un programme de recherche susceptible d'intégrer harmonieusement le potentiel offert par des techniques telles que le système CRISPR-Cas9 au paradigme agro-écologique dans la seconde acception du concept. En pratique, il s'agit non seulement d'anticiper les conséquences de la diffusion des produits mais aussi de mener une réflexion collective sur les processus de recherche et leur place dans la société.

3 ■ AU CŒUR DU DÉBAT : UNE VISION DE LA RESPONSABILITÉ SOCIALE EN RECHERCHE

Dans son acception la plus commune, la notion de responsabilité sociale est associée aux obligations de ne pas causer de dommage à autrui et d'aider les autres. Dans le contexte de l'édition de génome, la première de ces obligations exige des chercheurs qu'ils ne soient ni imprudents ni négligents en regard des risques posés par les nouvelles techniques de modification ciblée du génome et qu'ils tiennent compte des conséquences qui sont susceptibles de découler de l'utilisation de ces techniques.

3•1 L'OBLIGATION MORALE DE PARTICIPATION PUBLIQUE POUR LES CHERCHEURS

Les organismes de recherche et les scientifiques qui mènent des recherches associées à des domaines controversés ou qui utilisent des moyens techniques controversés pour mener des recherches, que celles-ci

⁴³ Thomas Heams. 2011. « Expression stochastique des gènes et différenciation cellulaire ». Dans *Le hasard au cœur de la cellule. Probabilités, déterminisme, génétique*, dirigé par Jean-Jacques Kupiec, Olivier Gandrillon, Michel Morange et Marc Silberstein, 28-59, 36. Paris: Éditions Matériologiques.

soient finalisées ou non, doivent être prêts à faire face publiquement aux questions de valeur que suscitent leurs activités⁴⁴, et ce, tant au plan des équipes de recherche que des institutions. Se pose dès lors la question suivante : à l'avènement de quelle société les politiques publiques dans le domaine agricole et, pour ce qui les concerne, les directions des organismes et leurs chercheurs souhaitent-ils œuvrer ?

La science de l'édition de génome, telle qu'elle se déploie au quotidien dans les organismes, a un effet sur l'avenir de l'agriculture et des sociétés. Cet effet se transmet par l'intermédiaire du choix des objets de recherche et des techniques employées, des objectifs sous-tendant les programmes de recherche, des politiques de financement de la recherche, de l'établissement de partenariats avec l'industrie privée ou des acteurs communautaires, de la gestion de la propriété intellectuelle, du soutien à l'accès et au transfert des connaissances, etc. Le pouvoir de transformation de l'édition de génome découle d'une série de décisions institutionnelles et individuelles qui parsèment le parcours de la recherche, de la conception d'un projet à la communication de ses résultats par voie traditionnelle ou commerciale. À chacune de ces étapes, des possibles s'actualisent alors que d'autres se volatilisent. Il ne faut donc pas s'étonner qu'en ce domaine des regards attentifs puissent être tournés vers les organismes et leurs chercheurs.

Comme nous l'avons montré, des options alternatives s'affrontent à propos de chacun des enjeux éthiques et politiques dont nous avons traité. Ces options sont porteuses de projets de société distincts qui reflètent différents jugements de valeurs et représentations symboliques du monde. Il est essentiel de prendre en compte ces dimensions axiologiques et symboliques sans se murer dans la tour d'ivoire de la science, ni rejeter le point de vue des autres comme étant mal informé ou irrationnel.

Cela dit, il ne faut pas s'attendre à ce que le débat public conduise rapidement à une solution consensuelle⁴⁵. Le respect de la démocratie dans la gouvernance des biotechnologies vertes n'est pas une panacée ; il n'offre aucune garantie de pouvoir aplanir tous les différends. Dans la sphère des valeurs de nos sociétés pluralistes contemporaines, le consensus est certes possible mais le plus souvent, il faut se satisfaire du compromis⁴⁶. Nonobstant, l'objectif est primordial : décider ensemble du progrès scientifique jugé acceptable sur le double plan culturel et moral⁴⁷.

Le devoir de participation publique se décline autrement au niveau institutionnel. Certes, il requiert de faire preuve d'ouverture vis-à-vis des préoccupations exprimées en lien avec l'édition de génome et il appelle une volonté de participer au dialogue. Cependant, il engage davantage à l'action, suivant les recommandations exposées ci-dessous.

3•2 RECOMMANDATIONS ADRESSÉES AUX DIRECTIONS DES ORGANISMES

Chacune des recommandations émises prend appui sur le devoir de participation publique qui découle de la notion de responsabilité sociale en recherche, telle qu'elle trouve application dans le contexte des enjeux éthiques et politiques que pose l'amélioration génétique des plantes par l'intermédiaire du système CRISPR-Cas9. Certaines d'entre elles rejoignent les recommandations du comité Inra-Cirad et du COMEPRA.

RECOMMANDATION 1

- Être vigilant quant aux formes d'agriculture, d'économie et de société que prépare l'édition des génomes végétaux, et plus spécifiquement l'utilisation du système CRISPR-Cas9.

RECOMMANDATION 2

- Préserver une ouverture dans les approches et les thématiques de recherche, de manière à explorer aussi les ressources offertes par des techniques alternatives.

RECOMMANDATION 3

- Donner aux équipes de recherche concernées par l'édition de précision des génomes végétaux tous les moyens d'en connaître et d'en pondérer les possibilités et les limites.

⁴⁴ David B. Resnik et Kevin C. Elliott. 2016. "The Ethical Challenges of Socially Responsible Science." *Accountability in Research. Policies and Quality Assurance* 23(1): 31-46.

⁴⁵ Nuffield Council on Bioethics. 2016. *Genome Editing: An Ethical Review*. Londres: Nuffield Council on Bioethics. Page 31.

⁴⁶ Michel Métayer. 2010. *Petit guide d'argumentation éthique*. Québec: Presses de l'Université Laval. Pages 2-3.

⁴⁷ Sheila Jasanoff, J. Benjamin Hurlbut et Krishanu Sara. 2015. "CRISPR Democracy: Gene Editing and the Need for Inclusive Deliberation." *Issues in Science and Technology* 25-32.

RECOMMANDATION 4

- Penser la définition des priorités de recherche en fonction des problèmes à résoudre plutôt qu'en vertu des potentiels de la technologie.

RECOMMANDATION 5

- Multiplier les occasions de co-construction de la recherche, tant au niveau de la programmation que des projets.

RECOMMANDATION 6

- Soutenir l'inclusion, dans les projets de recherche retenus, d'une perspective interdisciplinaire, voire transdisciplinaire.

RECOMMANDATION 7

- Maintenir une activité de recherche publique dans le domaine de l'édition de précision des génomes végétaux afin de sauvegarder la capacité d'agir pour le bien commun.

RECOMMANDATION 8

- Être actifs dans les discussions qui ont lieu à l'échelon européen autour des questions réglementaires et de propriété intellectuelle concernant les variétés végétales. Prendre la défense des valeurs éthiques associées au système COV.

RECOMMANDATION 9

- Encourager les recherches sur les risques éventuels pour la santé humaine, la santé animale et l'environnement liés à l'édition de précision des génomes végétaux et, le cas échéant, sur les moyens d'y pallier.

RECOMMANDATION 10

- Expliciter la contradiction que les chercheurs peuvent ressentir entre, d'une part, l'injonction de compétitivité et, d'autre part, l'impératif de contribuer pleinement à la transition agro-écologique.

Références des personnes rencontrées

Benoît BERTRAND, Cirad, UMR Résistance des plantes aux bio-agresseurs (RPB)

Claire BILLOT Cirad, UMR Amélioration Génétique et Adaptation des Plantes méditerranéennes et tropicales (AGAP)

Carole CARANTA, Inra, Chef du département Biologie et amélioration des plantes (BAP)

Jean-Christophe GOUACHE, Limagrain, Directeur des Affaires Internationales et de la RSE et Président du Comité Scientifique, membre du Comité de direction

Emmanuel GUIDERDONI, Cirad, UMR AGAP

Olivier LE GALL, Inra, Président du Comité stratégique du GIS Biotechnologies Vertes

Raphaël MERCIER, Inra, Institut Jean-Pierre Bourgin (IJPB) - département BAP

Fabien NOGUE, Inra, Institut Jean-Pierre Bourgin (IJPB) - département BAP

Christophe PERIN, Cirad, UMR AGAP

Peter ROGOWSKY, Inra, UMR Reproduction et Développement des Plantes (RDP), Chef de département adjoint BAP, coordonnateur du projet GENIUS (programme investissements d'avenir)

Mark TEPFER, Inra, Institut Jean-Pierre Bourgin (IJPB) - département BAP

Gilles TROUCHE, Cirad, UMR AGAP

ANNEXES

COMPOSITION DU COMITÉ

Membres actuels :

- Axel KAHN, président du Comité d'éthique. Docteur en médecine et Docteur ès sciences, Directeur de recherche à l'Inserm.
- Michel BADRÉ, vice-président du Comité d'éthique. Ingénieur École Polytechnique – École Nationale du Génie Rural, des Eaux et des Forêts. Membre du Conseil économique, social et environnemental, au titre du groupe des associations environnementales.
- Madeleine AKRICH, directrice de recherche à l'École des Mines de Paris (Centre de sociologie de l'innovation), ingénieur de l'École des Mines de Paris et docteur en socio-économie de l'innovation.
- Bernadette BENSAUDE-VINCENT, professeur émérite à l'Université Paris 1 Panthéon-Sorbonne, agrégée de philosophie et docteur ès Lettres et Sciences Humaines.
- Jean-Louis BRESSON, médecin nutritionniste, professeur des universités, fondateur du Centre d'investigation clinique Necker-Cochin, actuellement directeur-adjoint.
- Paul CLAVIER, normalien, agrégé et docteur en philosophie, enseignant la philosophie à l'École Normale Supérieure, Paris jusqu'en juin 2017. Désormais professeur à l'Université de Lorraine.
- Françoise GAILL, directrice de recherche CNRS, chargée de mission auprès de la direction générale du CNRS - a dirigé l'Institut « Écologie et environnement » (INEE). Biologiste, spécialiste des écosystèmes profonds océaniques.
- Sandra LAUGIER, professeur de philosophie à l'Université Paris 1 Panthéon-Sorbonne, directrice du centre de philosophie contemporaine de la Sorbonne.
- Lyne LÉTOURNEAU, professeur au sein du Département des sciences animales à l'Université Laval de Québec. Titulaire d'un doctorat en droit, elle enseigne sur les enjeux éthiques de l'agroalimentaire contemporain et sur l'intégrité en recherche.
- Joséphine OUEDRAOGO - GUISSOU, sociologue, associée au Bureau d'études ARC (Appui-Recherche-action-Conseils) à Ouagadougou, dont elle est membre fondateur.
- Pere PUIGDOMENECH, professeur de recherche au CSIC (Conseil supérieur de la recherche scientifique en Espagne) au sein de l'Institut de Biologie Moléculaire de Barcelone, spécialisé en biologie moléculaire des plantes, docteur en sciences biologiques.
- Michel SAUQUET, diplômé de l'Institut d'études politiques de Paris, docteur en Économie appliquée. Enseignant spécialisé dans les questions interculturelles.
- Hervé THÉRY, géographe, professeur associé à l'Université de Sao Paulo (Brésil), directeur de recherche émérite au CNRS.
- Catherine LARRÈRE, professeur émérite de philosophie à l'Université Paris 1, spécialiste de philosophie de l'environnement et d'éthique appliquée [à remplacer / fin de mandat mi-2017].

Anciens membres ayant quitté le comité courant 2016/17 (fin de deux mandats successifs) :

- Patrick DU JARDIN, agronome, spécialiste en biologie végétale, professeur à l'université de Gembloux (Belgique).
- Jeanne-Marie PARLY, professeur honoraire des universités en sciences économiques, ancien conseiller d'État.

Annexe 2

SECRETARIAT COMMUN DU COMITÉ D'ÉTHIQUE INRA-CIRAD-IFREMER

Le secrétariat du comité est assuré conjointement par l'Inra, le Cirad et l'Ifremer. Le support administratif et financier du comité est assuré par l'Inra.

Inra : Christine CHARLOT (secrétaire générale) : christine.charlot@inra.fr
avec l'appui de Nathalie HERMET - nathalie.hermet@inra.fr

Cirad : Philippe FELDMANN : philippe.feldmann@cirad.fr
avec l'appui de Danielle LAZUTTES - danielle.lazuttes@cirad.fr

Ifremer : Philippe GOULLETQUER : philippe.gouletquer@ifremer.fr
avec l'appui d'Anaïs MENARD et de Françoise EVEN

et avec l'aide de :

Blaise GEORGES, rédacteur des débats

Maxime BORDES, stagiaire du Master professionnel de philosophie ETHIRES (Éthique appliquée, Responsabilité sociale et environnementale) / Université Paris 1 Panthéon-Sorbonne, présent à l'Inra du 1^{er} septembre au 30 novembre 2017.

LES PRINCIPES ET VALEURS DU COMITÉ D'ÉTHIQUE INRA-CIRAD-IFREMER :

- 1 Le Comité commun d'éthique considère la reconnaissance de la dignité humaine comme valeur fondamentale. Il s'attachera dans ses recommandations à en donner une application concrète, mettant en œuvre les droits rappelés dans la Déclaration universelle des droits de l'Homme de 1948.
- 2 Plus généralement, le Comité considère que les valeurs du corpus de déclarations et conventions édifié depuis plusieurs décennies par l'Organisation des Nations Unies et les organisations spécialisées, notamment l'UNESCO, font partie de son cadre de référence, parmi lesquelles la protection et la promotion des expressions culturelles, et la biodiversité. La mise en œuvre de ce corpus passe par des accords internationaux normatifs.
- 3 Il ne faut pas dégrader l'environnement de vie pour les générations futures et ne pas hypothéquer l'avenir de façon irréparable, notamment en épuisant les ressources naturelles ou en mettant en cause les équilibres naturels. Un tel principe de développement durable, impose au Comité de travailler sur le long et le très long terme, et pas seulement sur le court terme. En revanche, le principe d'une réversibilité totale paraît utopique et impraticable.
- 4 Le monde constitue un système. Toute action sur l'un de ses éléments a des impacts sur d'autres éléments : l'analyse doit alors explorer les effets seconds et induits d'une action et les dynamiques et stratégies qu'elle peut susciter ou favoriser. Les problèmes doivent donc être traités de façon privilégiée à l'échelle mondiale, tout en assurant néanmoins la compatibilité entre le global et le local et en prenant en compte les réalités de terrain.
- 5 Le Comité considère que la robustesse et l'adaptabilité d'un système sont des éléments positifs. Ainsi, même dans une société ouverte, une certaine autosuffisance des systèmes de production est souhaitable au niveau national et régional.
- 6 Le progrès implique une société ouverte aux innovations techniques et sociales, en sachant qu'il faut analyser et prévoir l'impact de ces innovations sur les modes de vie, leur contribution au développement humain, et s'assurer d'un partage équitable des bénéfices qu'elles peuvent apporter.



Institut National de la Recherche Agronomique (Inra)
147, rue de l'Université 75338 Paris Cedex 07

http://www.inra.fr/l_institut/organisation/l_ethique



Centre de Coopération Internationale en Recherche Agronomique pour le Développement (Cirad)
42, rue Scheffer 75116 Paris

<http://www.cirad.fr/qui-sommes-nous/le-cirad-en-bref/notre-organisation/comite-consultatif-commun-d-ethique>



Institut Français de Recherche pour l'Exploitation de la Mer (Ifremer)
155 Rue Jean Jacques Rousseau, 92138 Issy-les-Moulineaux

<https://wwz.ifremer.fr/L-institut/Ethique-et-deontologie>