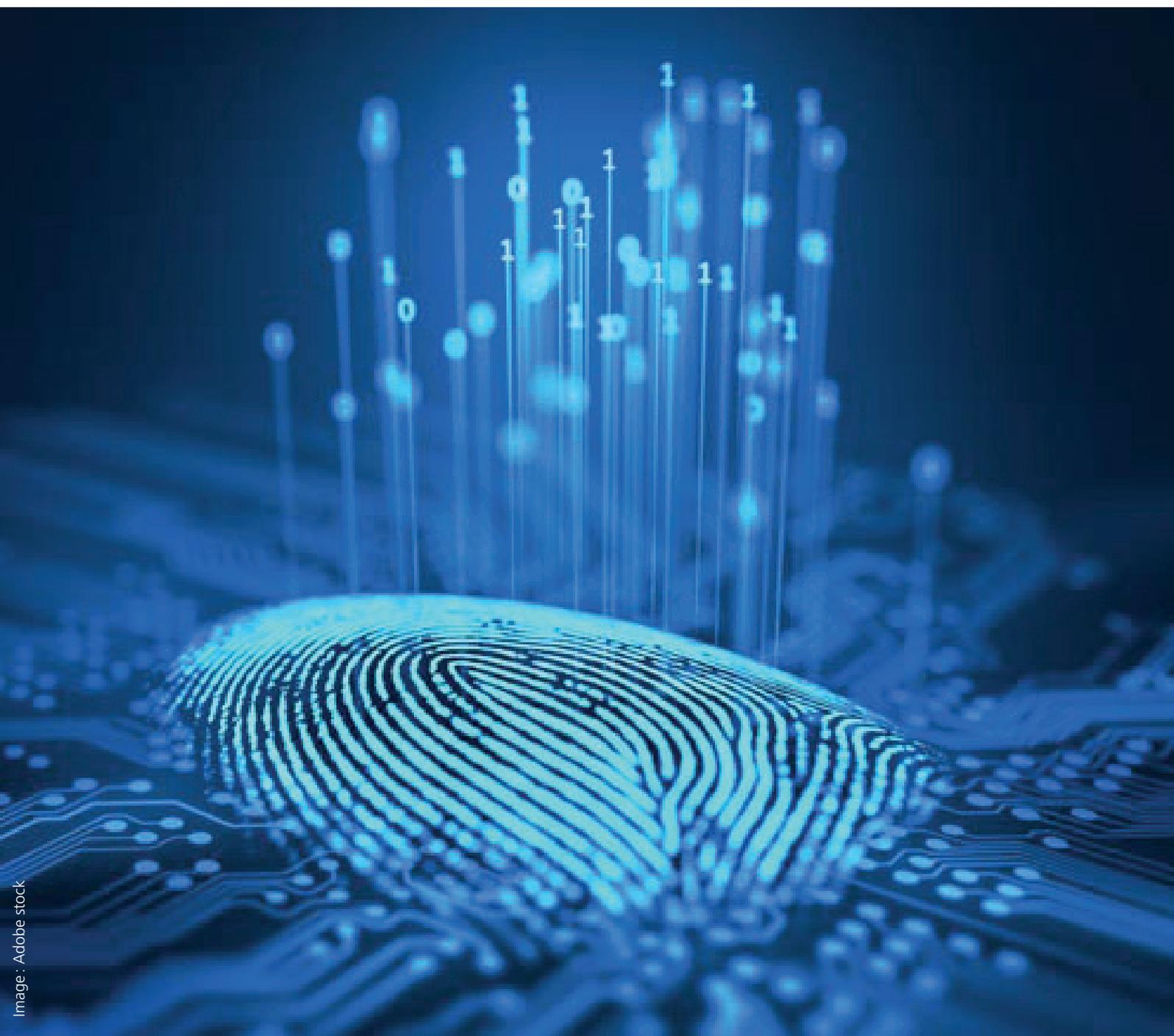


Fiche d'information sur les méthode de détection et de traçabilité des nouvelles techniques de génie génétique

Les nouvelles techniques de modification génétique sont détectables



L'agroindustrie prétend que les produits résultant des nouvelles techniques de modification génétique ne sont pas détectables

Les produits résultant des nouvelles techniques de modification génétique (NTGG) sont des OGM et sont donc soumis au droit européen sur le génie génétique. Cette décision a été rendue par la Cour de justice de la Communauté européenne (CJCE) en juillet 2018. En conséquence, la Commission européenne doit veiller à ce que des méthodes de détection soient également disponibles pour ces méthodes et les produits qui en sont issus.

Les partisans des NTGG argumentent que la détection des produits issus des NTGG est soit impossible soit hors de prix. Ils soutiennent que les mutations produites grâce aux NTGG ne peuvent être distinguées des mutations naturelles.

Ils considèrent que la précision et la spécificité des outils moléculaires sont telles qu'il n'est pas possible de trouver dans le génome d'autres différences que la mutation désirée ou qu'il n'est pas nécessaire de chercher d'autres différences. Mais de nombreuses études prouvent que la manipulation génétique en laboratoire laisse des cicatrices spécifiques dans le génome.

Ces cicatrices forment une signature biologique détectable. Par exemple, les outils d'édition génomique ne découpent pas l'ADN qu'à l'endroit ciblé par la technique, mais engendrent également des réarrangements du génome et des mutations hors-cible.

L'utilisation des NTGG est détectable

Analyse de routine :

Matériel de référence à disposition - Détection simple et bon marché

Les entreprises sont légalement tenues de fournir du matériel de référence, du matériel contrôle et des informations sur la technologie utilisée lors de la procédure d'autorisation de nouveaux OGM. Grâce à ces informations, le processus de détection peut être effectué en routine. Même les techniques qui impliquent la mutation d'une seule base de l'ADN (SDN-1) peuvent être facilement identifiées dans ce cas. Il existe de nombreuses méthodes de détection courantes qui permettent la lecture et/ou la cartographie d'une ou plusieurs séquences spécifiques dans le génome (génotypage simplex/multiplex). Dans un tel cas, les dépenses financières et en temps restent faibles.

Analyses spéciales :

Pas de matériel de référence - Détection plus coûteuse mais possible

La détection d'un nouvel OGM ne prend du temps que si les modifications apportées au génome

ne sont pas connues avec précision. Si les NTGG sont soumises au droit sur le génie génétique, leur détection n'est nécessaire que dans des cas particuliers, par exemple, en cas de suspicion de contamination, de clarifications judiciaires ou d'analyses de risque. Dans ces cas, des procédures normalisées font encore défaut. Néanmoins, de telles procédures ont été développées pour détecter les organismes transgéniques et d'autres produits issus du génie génétique classique lorsqu'ils ont été lancés sur le marché. Ce n'est qu'au fil des ans que des méthodes d'analyse ont été développées et normalisées.

La majorité des contrôles ont lieu en dehors du laboratoire. Un système de documentation permet d'identifier les produits génétiquement modifiés et d'en assurer la traçabilité. Mais cela nécessite l'implémentation d'un système de détection intégrant des informations documentaires (par exemple, des déclarations d'origine, un système de bases de données international avec des informations de référence) et des signatures biologiques à des fins d'identification. Cette approche combinatoire, dite matricielle, rend possible une détection, également dans les cas particuliers.

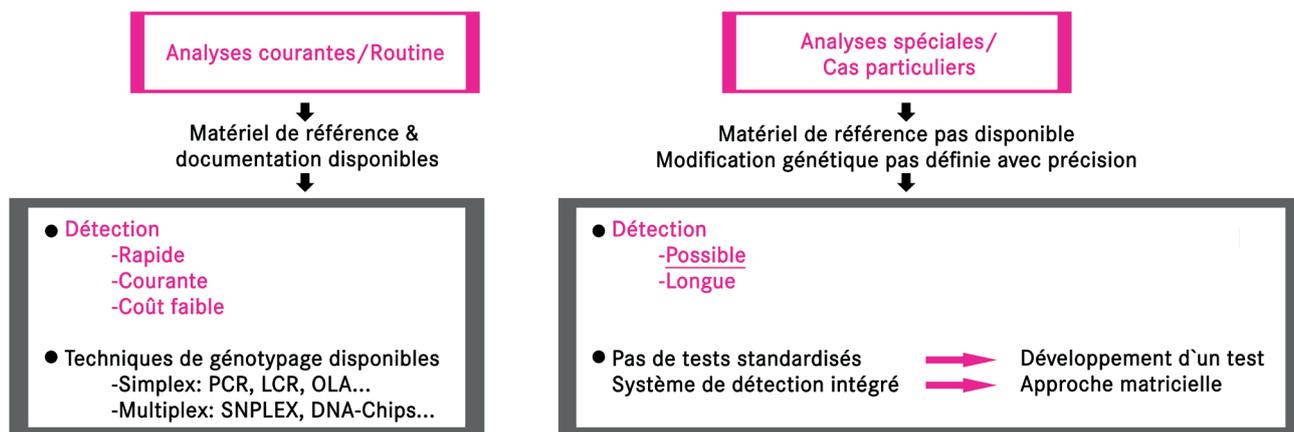


SCHÉMA 1 : Les NTGG laissent des cicatrices dans le génome qui forment une "signature" génétique artificielle héréditaire. Cette signature peut être détectée en routine si du matériel de référence et la documentation

de mise en circulation du produit OGM sont accessibles. En l'absence de ces éléments, la détection de nouveaux OGM est toujours possible par une approche matricielle et le développement de tests spécifiques.

Exemple

Dans un champ, on découvre un colza résistant à un herbicide à base de glyphosate. La présence de la plante soulève de nombreuses questions qui doivent être clarifiées. D'où vient-elle? Présente-t-elle un transgène, une mutation? Cette mutation est-elle d'origine naturelle ou génétique? Quelle technique a été utilisée?

1. Il faut d'abord collecter toutes les informations concernant la plante. Cela comprend notamment des informations sur l'emplacement et la production de la plante, l'origine commerciale de la semence et l'histoire du champ.
2. Dans un deuxième temps, une méthode de détection telle que la PCR peut clarifier l'origine de la mutation dans le gène responsable de la résistance aux herbicides. Cette étape peut permettre de déterminer l'origine (transgène ou non, insertion ou suppression [deletion]) de la mutation.
3. Dans un troisième temps, en cas de doute ou si le nombre de signatures est insuffisant,

les techniciens de laboratoire peuvent tenter d'identifier d'autres signatures génétiques ou épigénétiques. En comparant avec des bases de données qui contiennent des signatures provenant de différentes techniques de modification, il est possible de détecter des correspondances et des différences avec des signatures connues provenant de différentes techniques. Ces bases de données sont fondées sur des informations provenant de brevets, d'articles scientifiques et de données issues de l'échange d'informations et de matériaux entre laboratoires de contrôle. Il incombe donc aux laboratoires de recherche et de contrôle de collecter ces éléments de signature dans leurs bases de données. Cela permet de mettre à disposition, dans un avenir proche, des caractéristiques d'identification uniques.

La recherche devrait s'efforcer de fournir des méthodes et des protocoles pour distinguer chaque technique et chaque produit. Selon la directive, ces signatures devraient ensuite être mises à la disposition du réseau européen de laboratoires existant.

Comment fonctionne l'approche matricielle ?

L'approche matricielle permet l'identification d'une solution unique à partir d'un réseau de données convergentes. Ce principe est appliqué dans différents domaines, par exemple, pour l'identification des personnes au moyen de caractéristiques biométriques telles que les empreintes digitales. Ainsi, différents paramètres techniques, biologiques et documentaires doivent être combinés pour assurer une détermination précise du nouvel OGM et de permettre son traçage. Seul un faisceau d'informations de sources différentes et indépendantes permet de déterminer avec un index de confiance élevé quelle NTGG a été utilisée lors de la production d'un OGM.

L'approche matricielle est déjà utilisée pour détecter les OGM transgéniques dans les cas exceptionnels. Les laboratoires qui effectuent des essais normalisés n'utiliseront pas l'approche matricielle, plus longue et plus coûteuse, pour les essais de routine. Une telle demande ne sera nécessaire que dans de rares cas spécifiques. Les laboratoires de contrôle, chargés de la détection des OGM, s'efforcent de développer des méthodes et des protocoles permettant de distinguer chaque technique et chaque produit des NTGG. Mais ces efforts dépendent des autorités qui doivent fournir des ressources financières suffisantes pour ce travail de développement.

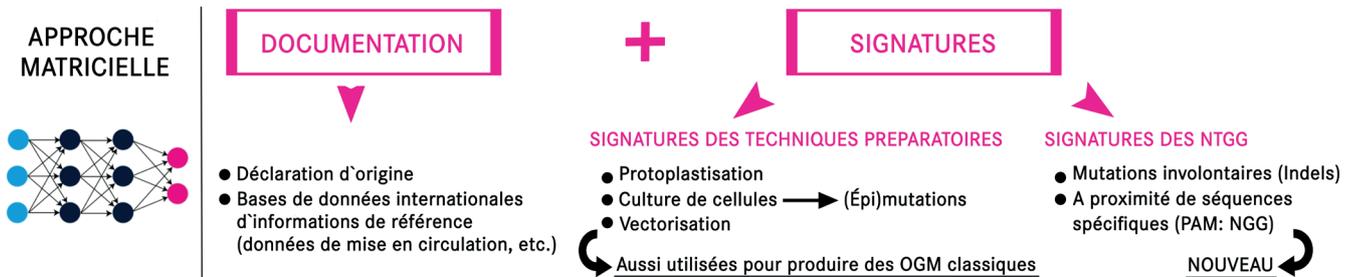


SCHÉMA 2

Dans l'approche matricielle, l'information documentaire est combinée aux signatures biologiques. Les bases de données documentaires sont importantes car la majorité des contrôles sont effectués en dehors du laboratoire. Les signatures biologiques ont deux origines distinctes.

D'une part, la modification du matériel génétique en laboratoire nécessite de cultiver les cellules in vitro et de les fragiliser afin de permettre l'introduction des outils moléculaires nécessaires à la manipulation génétique (protoplastisation, vectorisation).

Ces techniques préparatoires, également utilisées pour produire des OGM classiques, laissent une signature spécifique, constituée de mutations et d'épimutations involontaires, qui indiquent que la plante est passée par le laboratoire.

D'autre part, chaque NTGG engendre des effets hors-cibles qui lui sont spécifiques. Par exemple, les ciseaux moléculaires produisent des mutations involontaires (indels) à proximité de séquences de reconnaissance dont ils ont besoin pour se lier à l'ADN (PAM:NGG).

Scénario possible pour l'application systématique de l'approche matricielle aux produits résultant des nouvelles techniques de modification génétique

Les bases de données et les aides à la décision sont nécessaires comme point de départ. Les entreprises devraient donc être tenues de fournir des méthodes de détection, des procédures d'identification et du matériel de référence, comme elles le font déjà pour les OGM transgéniques. Cela permettrait d'accélérer la mise en œuvre des procédures validées. Les bases de données seraient d'abord remplies d'un aperçu des brevets délivrés ou demandés par les entreprises. Toutefois, à plus long terme, ces bases de données évolueront pour contenir un plus grand nombre d'éléments qui fonctionnent directement ou indirectement comme des « signatures » et peuvent être utilisés comme moyen de détection. Est-ce que ça coûterait cher ? Dans la plupart des cas, ces techniques ne seraient utilisées que dans le cadre d'une première étape, pour déterminer si des changements existent, et non pour identifier les techniques ou leurs propriétaires. Une méthode de détection de ce type ne serait pas onéreuse. En outre, les coûts du séquençage à haut débit ont tendance à diminuer. Ce n'est que lorsqu'un changement est détecté qu'une analyse plus complexe est effectuée pour identifier la technologie.

Définitions

Mutation et épimutation

Une mutation est un changement dans l'information génétique (ADN ou ARN) d'un organisme. Les mutations sont héréditaires et peuvent altérer l'expression d'un ou de plusieurs gènes et donc altérer les produits génétiques.

Les gènes doivent être actifs, c'est-à-dire activés, pour pouvoir constituer leurs produits. C'est la condition pour que l'ARN messager (ARNm) puisse se former et que la protéine soit produite sur la base de ces informations. Lorsque ces produits génétiques ne sont plus nécessaires, les gènes doivent être immobilisés, c'est-à-dire désactivés. L'épigénétique s'intéresse aux changements moléculaires qui sont à l'origine de cet effet, et qui conduisent au développement d'un modèle de gènes actifs et inactifs à l'échelle du génome. Les mutations épigénétiques, aussi appelées épimutations, influencent l'expression d'une séquence génétique, mais ne sont pas dues à un changement dans la séquence nucléotidique elle-même. Elles sont plutôt causées par un changement dans la composition chimique des nucléotides.

Chaque changement de séquence est accompagné d'une signature épigénétique. L'épigénétique fonctionne comme une mémoire cellulaire qui stocke les traces de tout stress, y compris le stress généré par les manipulations génétiques.

Indel

Le mot « indel » est la contraction *d'insertion et de deletion*. Ce terme désigne une mutation du génome qui a été produite soit par *insertion* (incorporation de nucléotides supplémentaires dans la séquence d'ADN) soit par *deletion* (suppression d'un nucléotide). Le terme résume les deux types de mutations. Il est surtout utilisé lorsque ces mutations sont impossibles à distinguer par leurs effets similaires ou qu'elles sont identiques dans leur résultat.

Intelligence artificielle

Le terme « intelligence artificielle » désigne les programmes intelligents qui traitent certaines tâches complexes qui exigent un haut degré d'intelligence pour être accomplies. Ces programmes maîtrisent parfois mieux les tâches complexes que les humains. Ce terme générique couvre des méthodes telles que les réseaux neuronaux artificiels, le *deep learning* et les systèmes d'aide à la décision (*Decision Support Systems*).

Références

Bertheau, Y. (2018) New breeding techniques: Detection and identification of the techniques and derived products. Reference Module in Food Science. New York (USA): Elsevier Science inc (1), 2019. 320-336

Detection of food and feed obtained by new plant mutagenesis techniques. European Network of GMO Laboratories (ENGL) http://db.zs-intern.de/uploads/1549640768-Genome%20editing%20report_final%20version%20ENGL.pdf

Nachweisverfahren und Probenahme für die Überwachung nach dem Gentechnikrecht https://www.bvl.bund.de/DE/06_Gentechnik/02_Verbraucher/05_NachweisverfahrenKontrollen/gentechnik_NachweisverfahrenKontrollen_node.html#doc1843366bodyText1