

Note explicative de la Démarche AFBV-WGG mise à jour Juillet 2022

Propositions pour permettre le développement de certaines catégories de produits issus de la mutagenèse ciblée et de la cisgénèse (NGT) en Europe

A. Les défis de l'agriculture :

L'agriculture est soumise à de nombreux défis dont les principaux sont une population mondiale qui augmente (9-10 milliards d'habitants en 2050), la rareté des terres arables et les risques liés au changement climatique et à la perte de biodiversité. D'où la nécessité d'une production plus durable qui utilise moins de terres et d'intrants tout en réduisant ses impacts environnementaux.

B. Nécessité de continuer d'innover en amélioration des plantes :

Pour relever ces défis le développement d'une agriculture innovante et performante doit être poursuivi en France, en Allemagne, en Europe et dans le reste du monde. Parmi les innovations indispensables à tous les stades depuis la semence jusqu'aux consommateurs celles liées à la génétique végétale jouent un rôle important. Il est indispensable que toutes les technologies disponibles pour la création de nouvelles variétés végétales puissent être utilisées sans exclusion de principe.

C. Les Nouvelles Techniques Génomiques (NGT) :

La terminologie de Nouvelles Techniques Génomiques (New Genomic Techniques – NGT en anglais) a été introduite par la Commission européenne lors de la consultation des parties prenantes sur ces techniques au premier semestre 2020 (https://ec.europa.eu/food/plant/gmo/modern_biotech/new-genomic-techniques_en). Dans son avis publié le 29 avril 2021, la Commission a proposé une action politique sur la mutagenèse ciblée et la cisgénèse. La mutagenèse ciblée ou dirigée correspond à ce que de nombreuses publications réfèrent comme étant l'édition génomique (genome editing), terme que nous utiliserons dans la suite de ce texte.

L'édition génomique, fait partie des technologies désignées auparavant sous le terme de NBT (New Breeding Techniques / Nouvelles techniques de sélection)¹ (afin de faciliter la lecture, les notes et références ont été regroupées dans l'Annexe 1). Elle regroupe un ensemble de technologies permettant la modification dirigée de l'information génétique par ajout (addition), suppression (délétion) ou échanges de nucléotides (remplacement) en un site déterminé de la séquence du génome de l'organisme receveur². Le terme « génome » couvre les différents génomes d'une cellule : génome nucléaire et génomes des organites (chloroplastes, mitochondries).

Dans le cas des plantes ces technologies sont devenues des outils essentiels pour obtenir rapidement, par exemple, la résistance aux stress biotiques, pathogènes et agresseurs ; l'amélioration de la tolérance aux stress abiotiques, sécheresse et variations de température ; ainsi que l'amélioration des qualités sanitaires, technologiques et alimentaires des produits récoltés.

La cisgénèse correspond à l'insertion dans le génome d'une copie exacte de séquences (le cisgène) déjà présentes dans le patrimoine génétique de l'espèce.

Ces technologies ont montré, au niveau de la recherche/développement, un potentiel important dans l'amélioration génétique comme l'attestent les nombreuses publications scientifiques sur le sujet. D'ailleurs, les premières plantes issues de ces technologies arrivent sur le marché en Amérique du Nord³

et une diffusion limitée d'une tomate éditée est lancée au Japon⁴. Vous trouverez, dans l'annexe 2, ci-jointe, des exemples de plantes éditées et de plantes cisgéniques, basés sur des publications scientifiques ou sur des dossiers réglementaires accessibles dans les bases de données publiques.

Diverses analyses et évaluations sur ces technologies par le Haut Conseil des Biotechnologies (HCB) en France, l'EFSA et le Science Advice Mechanism (SAM) en Europe, ont conclu que ces nouvelles plantes ne sont pas différentes dans leurs effets sur la santé et l'environnement de celles issues de méthodes de sélection traditionnelles⁵. En 2021 l'EFSA a publié un rapport sur les technologies SDN-1, SDN-2 et ODM⁶ et en avril 2022 un projet d'avis scientifique mis à jour sur la cisgénèse et l'intragénèse⁷ qui reconforment l'absence de risques spécifiques en comparaison avec les méthodes de sélection traditionnelles.

Face aux défis climatiques et à ceux liés à l'environnement, en décembre 2019 la Commission européenne a adopté le pacte vert européen avec l'ambition de transformer son économie et sa société pour les placer sur une trajectoire plus durable. Elle considère que l'alimentation européenne est réputée sûre, nutritive et de qualité élevée, mais qu'elle devra aussi constituer désormais la norme mondiale en matière de durabilité⁸. Dans la prolongation de ce Pacte vert, la Commission a publié en mai 2020 sa stratégie "De la ferme à la table" dans laquelle elle annonçait qu'elle étudiait le potentiel des technologies de la mutagenèse ciblée pour améliorer la durabilité de la chaîne d'approvisionnement alimentaire⁹. Les résultats de cette étude ont été publiés en avril 2021 avec, parmi les recommandations faites, la proposition de lancer une action politique sur la « mutagenèse ciblée » et la « cisgénèse »¹⁰. Ces recommandations ont été confirmées par le Conseil des Ministres de l'agriculture en mai 2021¹¹. En septembre 2021, la Commission a publié une étude d'impact préliminaire, dont la version finale est prévue pour le deuxième trimestre 2023, et organisé une enquête publique sur l'opportunité ou pas d'adapter la réglementation en vigueur¹². Elle vient de lancer la prochaine étape sous la forme d'une consultation publique qui se terminera le 22 juillet 2022¹³. L'objectif de la Commission est de publier au deuxième trimestre 2023 l'analyse d'impact et, potentiellement, une proposition de texte juridique qui suivra alors les procédures du Conseil et du parlement européen¹⁴.

Compte-tenu du potentiel de ces technologies pour permettre à l'Union Européenne d'atteindre ses objectifs de durabilité, il semble indispensable que l'UE adapte rapidement la législation sur les OGM pour les plantes issues des technologies d'édition génomique (plantes éditées) et de l'application de la cisgénèse (plantes cisgéniques)¹⁵.

Dans ce but, nous présentons ci-dessous nos propositions pour ce réexamen.

D. Justification de la démarche :

L'AFBV et le WGG ont conscience qu'une révision complète de la Directive 2001/18/CE qui régit les OGM prendra un temps long, difficilement compatible avec la nécessité de maintenir la compétitivité des équipes de recherche et des industriels de la semence. En attendant une refonte des Directives et Règlements européens concernant les OGM, ainsi qu'une harmonisation avec les traités internationaux, nos organisations proposent une solution intérimaire à travers un avenant ciblé de la Directive 2001/18/CE et les Règlements et Directives connexes, en introduisant de nouvelles dispositions qui permettront aux développeurs d'intégrer, rapidement, dans leurs programmes de sélection certaines plantes issues des technologies d'édition génomique et de l'utilisation de la cisgénèse.

E. Propositions d'additions à la Directive 2001/18/CE :

Sans affecter la logique et la cohérence de l'ensemble de la Directive, nous proposons des additions qui reflètent les connaissances scientifiques actuelles et les progrès technologiques obtenus depuis la rédaction initiale de la législation. Bien que les amendements proposés ne concernent que la Directive

2001/18/CE, il va de soi que les autres Directives et Règlements relatifs à la réglementation OGM dans l'UE devront être adaptées pour intégrer les mêmes modifications.

Ces propositions ont été rédigées spécifiquement dans le but de traiter la réglementation des produits végétaux ; elles peuvent être adaptées, si nécessaire et le cas échéant, aux animaux et aux micro-organismes.

Notre proposition aborde les deux points suivants : d'une part le statut réglementaire et les conditions d'utilisation des technologies regroupées sous le terme « édition génomique » et « cisgénèse », et, d'autre part, le statut réglementaire des ségréants négatifs.

1. **Définir la mutagenèse ciblée et la cisgénèse** : Inclure ces définitions dans la Directive (addition dans le nouvel alinéa (4) de l'Annexe I A, Partie 1) ;

2. **Supprimer du champ d'application de la Directive certaines catégories de plantes issues de l'édition génomique** : Comme les technologies d'édition génomique peuvent être utilisées pour créer un large éventail de modifications du génome, allant du changement d'un nucléotide à l'incorporation de gènes complets, nous proposons d'établir différentes catégories de plantes en fonction du type d'édition qui a été effectué. À ce stade, nous proposons quatre catégories de plantes dérivées des technologies d'édition génomique qui devraient être exclues du champ d'application de la Directive. Selon le processus de confirmation décrit ci-dessous, une fois qu'il est confirmé qu'une plante donnée répond aux critères de l'une des quatre catégories d'exclusion, cette plante sera exclue du champ d'application de la législation OGM et réglementée de la même manière que les plantes dérivées de méthodes de sélection traditionnelles¹⁶. Les quatre catégories seront décrites dans une nouvelle annexe I C de la Directive comme suit :
 - **Catégorie 1** : Une plante dans laquelle un allèle natif a été édité¹⁷ pour reproduire la fonctionnalité associée à un allèle connu et présent dans le patrimoine génétique de l'espèce¹⁸. Cette édition équivaudrait, par exemple, au transfert, grâce aux méthodes de sélection traditionnelles, d'un allèle connu dans une plante sauvage à une variété cultivée de la même espèce.
 - **Catégorie 2** : Une plante dans laquelle un allèle natif a été édité pour reproduire la fonctionnalité associée à un allèle connu et présent dans le patrimoine génétique d'une plante, en dehors de celui de l'espèce.
La plante donneuse et la plante receveuse étant sexuellement incompatibles, cette catégorie est une extension de la Catégorie 1 s'appuyant sur la filiation phylogénétique (ancêtre commun entre ces deux allèles).
 - **Catégorie 3** : Une plante ayant un allèle natif édité présentant une fonctionnalité nouvelle, dont les modifications de séquence obtenues par édition génomique sont du même type que celles qui peuvent être obtenues par mutagenèse spontanée ou induite.
En utilisant les méthodes de sélection traditionnelles, ce changement serait équivalent à celui obtenu en sélectionnant une plante portant un allèle modifié à la suite d'une mutation spontanée ou induite, laquelle plante est ensuite croisée avec une plante cultivée afin de sélectionner la mutation d'intérêt.
 - **Catégorie 4** : Une plante dans laquelle un cisgène a été inséré dans son génome au niveau d'un site choisi soit en copie supplémentaire, soit en substitution, ou de manière aléatoire.
Entre génotypes d'une espèce il existe une variation du nombre (de zéro à N) de copies de certains gènes (ceci peut être dû, par exemple, à des duplications au locus, des cross-overs inégaux ou des translocations par l'intermédiaire de transposons). En utilisant les méthodes de sélection traditionnelles, il est possible de sélectionner pour ce critère « nombre de copies ».

L'addition de copies d'allèles d'un gène par édition reproduit directement ce processus de sélection.

Pour toutes les Catégories mentionnées ci-dessus, il est possible d'avoir par édition génomique dans une même plante plusieurs allèles édités (ou cisgènes insérés). Ces allèles (ou cisgènes) peuvent correspondre au même allèle (ou gène) présent sur les copies d'un chromosome (plantes diploïdes ou polyploïdes) ou à des allèles de gènes différents, ou des gènes différents. Les copies multiples du même allèle ou du même cisgène ne nécessitent pas une analyse individuelle. Seuls les allèles différents édités ou les cisgènes insérés devront être analysés indépendamment selon les critères définis ci-dessus. Dans ces cas chaque allèle édité (ou cisgène inséré) sera analysé indépendamment selon les critères définis ci-dessus. Si les allèles édités (ou cisgènes insérés) entrent dans la même catégorie, la plante appartient à cette catégorie. Si les allèles édités (ou cisgènes insérés) sont de catégories différentes, la plante finale devra satisfaire à chaque catégorie pertinente pour être exclue. Si l'on procède, dans une plante déjà exclue, à une nouvelle édition sur un autre allèle, ou à l'insertion d'un nouveau cisgène, seule la confirmation de l'exclusion pour cet allèle ou de ce gène devra être demandée. Pour la catégorie 3 on pourrait avoir une zone éditée large correspondant à un fragment de chromosome comme cela peut être le cas lors d'une mutation spontanée ou après irradiation.

À mesure que les connaissances scientifiques et les progrès techniques évoluent, de nouvelles catégories pourront être ajoutées à l'Annexe I C de la Directive (voir également le point 4 ci-dessous).

3. Mettre en place un processus réglementaire nouveau et prévisible pour ces catégories de plantes éditées :

Une confirmation de l'exclusion de la plante éditée en développement devra être obtenue par le Développeur (notifiant). Le processus de confirmation devra être adapté à la catégorie de la plante.

• Modalités du dépôt de la demande de confirmation :

- Le notifiant déposera sa demande d'exclusion auprès de l'autorité d'un Etat membre en charge des réglementations OGM (en France le Ministère de l'Agriculture, et en Allemagne le Ministère Fédéral de l'Alimentation et de l'Agriculture) qui s'appuiera sur les structures en place pour l'évaluation des OGM (ANSES, CESE en France, et en Allemagne le BVL [Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit – l'Office Fédéral pour la Protection des Consommateurs et la Sécurité Alimentaire]). Une structure au niveau européen pourra jouer ce rôle si jugé préférable ;
- Cette demande de confirmation sera effectuée par le notifiant lorsque celui-ci voudra bénéficier de cette exclusion et s'affranchir de l'application de la Directive 2001/18/CE, des Règlements (CE) N° 1829/2003, N° 1830/2003 ainsi que de toute autre réglementation OGM en vigueur dans l'UE. En tout état de cause la demande d'exclusion devra être faite avant toute commercialisation ;
- L'exclusion d'une plante éditée vaudra pour toutes les variétés obtenues à partir de cette plante éditée, comportant la même modification et s'appliquera à l'ensemble des Etats Membres ;
- Une fois la confirmation d'exclusion obtenue, la ou les variétés obtenues à l'aide de la plante éditée sera/seront soumise(s) aux réglementations « semences & plants » applicables aux espèces concernées comme pour toute variété issue des méthodes de sélection traditionnelles, notamment la réglementation de l'inscription au Catalogue Officiel des espèces et variétés de plantes cultivées pour les espèces concernées par cette réglementation dans l'UE¹⁹.

- Ces variétés seront soumises aux réglementations d'étiquetage et de traçabilité applicables aux variétés traditionnelles. L'information sur la nature de ces plantes ainsi que la confirmation de leur exclusion seront fournies aux autorités en charge de l'application des réglementations « semences & plants ». Comme cela est le cas dans certains pays, une base de données de ces plantes à accès public pourrait être mise en place (voir des exemples de bases de données dans l'annexe 2).
- **Contenu de la demande de confirmation :**

Les éléments à fournir pour obtenir la confirmation d'exclusion seront adaptés à la catégorie de la plante :

 - *Eléments communs à toutes les catégories :*
 - (i) Les Nom et adresse du notifiant (société ou institut) ;
 - (ii) La description taxonomique de la plante receveuse dans laquelle l'édition ou l'insertion du gène a été réalisée ;
 - (iii) La technique utilisée et les principales étapes réalisées, notamment, si applicable, la production ou non d'un OGM intermédiaire pour procéder à l'édition, et les modalités d'élimination de toute séquence d'acide nucléique recombinant et la confirmation de cette élimination (ségrégant négatif).
 - *Eléments spécifiques à chaque catégorie :*
 - *Catégories 1 et 2 :*
 - (i) La description taxonomique de la plante donneuse contenant l'allèle modèle et la description de cet allèle modèle ;
 - (ii) La description de l'édition réalisée dans la plante finale (addition, délétion, remplacement), la confirmation de la séquence éditée et la comparaison de la fonctionnalité de l'allèle modèle avec celle de l'allèle édité.
 - *Catégorie 3 :*
 - (i) La description de l'allèle nouveau et de sa fonctionnalité obtenus après édition et les informations disponibles sur les raisons d'éditer cet allèle et sur son origine (travaux de recherche par exemple) ;
 - (ii) La description de l'édition réalisée dans la plante finale (addition, délétion, remplacement) et la confirmation de la séquence éditée et de la nouvelle fonctionnalité.
 - *Catégorie 4 :*
 - (i) La description taxonomique de la plante donneuse contenant le cisgène inséré et la description du cisgène ;
 - (ii) La confirmation de la séquence du cisgène après insertion dans la plante receveuse par rapport au gène d'origine dans le patrimoine génétique de l'espèce ;
 - (iii) La confirmation que le cisgène inséré ou substitué est bien au niveau du site choisi sur le génome, dans le cas d'un site choisi, sinon description du site où l'insertion aléatoire a eu lieu.

Tout élément d'information fourni par le notifiant pour lequel il souhaiterait conserver la confidentialité devra être marqué « Confidentiel ».

Le délai d'examen par l'autorité compétente d'un État membre pour déterminer si une plante éditée relève ou non de l'une des quatre catégories d'exclusion ne devrait pas dépasser quatre-vingt-dix jours.

4. **Introduire un processus régulier de révision et de mise à jour de la Directive afin de garantir qu'elle reflète les avancées des connaissances scientifiques et du progrès technique** : Comme indiqué ci-dessus, ces propositions sont basées sur l'état actuel des connaissances scientifiques et les technologies qui en dérivent. Mais, ces dernières évoluant rapidement, nous proposons que tous les cinq ans, après avoir consulté les parties prenantes concernées et en collaboration avec les autorités compétentes des États membres, la Commission rende compte au Parlement Européen de l'évolution des connaissances scientifiques et des progrès technologiques et, si nécessaire, propose une révision des annexes.
5. **Traiter du statut des ségréants négatifs (descendance d'une plante génétiquement modifiée dont la fonctionnalité OGM a été supprimée).**

En parallèle à cette révision de la Directive, nous proposons que soit confirmé le statut d'exclusion des ségréants négatifs²⁰.

- **Définir les ségréant négatifs** : Inclure une définition du ségréant négatif dans la Directive (addition dans le nouvel alinéa (4) de l'Annexe I A, Partie 1).
- **Supprimer du champ d'application de la Directive les ségréants négatifs** : Le statut de ces plantes est ambigu dans la Directive. Nous proposons de profiter de l'adaptation de cette Directive pour clarifier le statut de ces plantes. Ces ségréants négatifs sont des descendants de plantes génétiquement modifiées (GM) dans lesquels l'ADN inséré (modifié) a été éliminé (le plus souvent par croisement). Ces plantes GM sont soit des plantes dans lesquelles un ou plusieurs séquences ont été insérées pour donner un caractère d'intérêt pour la plante ou pour permettre la réalisation d'une modification recherchée, comme par exemple la mutagenèse ciblée. Ces plantes seront exclues du champ d'application de la législation sur les OGM.

A noter, qu'un ségréant négatif qui est obtenu après l'utilisation de l'édition génomique et qui est aussi une plante éditée sera soumis au processus de confirmation de l'exclusion, par rapport à l'édition, selon les modalités décrites ci-dessus.

- Le développeur pourra obtenir confirmation du statut de ségréant négatif d'une plante en consultant l'autorité compétente de l'Etat Membre en charge de la législation OGM, selon un processus similaire à celui décrit dans la section 3 ci-dessus pour les plantes éditées. Il suffira, pour le développeur, de décrire l'origine de ce ségréant négatif et confirmer que les insertions d'ADN étranger, à l'exclusion d'un ou de plusieurs cisgènes si applicables, ont effectivement été éliminées.

Ces propositions peuvent être intégrées dans la Directive 2001/18/CE sous la forme d'un avenant. Un texte d'avenant a été préparé par l'AFBV et le WGG en 2020. Il peut être fourni sur demande.

D'autres voies légales peuvent être choisies tout en utilisant les principes décrits dans cette note.

Francfort et Paris, Janvier 2020
Mise à jour juillet, 2022

Annexe 1

Notes et Références

- (1) NBT (New Breeding Techniques / Nouvelles techniques de sélection) : terme générique qui englobe une gamme de technologies déployées dans la recherche et la sélection végétales, telles que l'édition génomique², la modification épigénétique (méthylation de l'ADN dirigée par ARN), le greffage sur porte-greffe génétiquement modifié, la sélection inverse (reverse breeding), l'agro-infiltration, l'intragenèse et la cisgénèse. Van Der Meer et al. (2020) p. 7 ; SAM 2017 – p. 56-70. Pour les applications sur les plantes on peut utiliser l'acronyme NPBT pour « New Plant Breeding Techniques / Nouvelles techniques de sélection végétale ». La Commission européenne a proposé d'utiliser le terme NGT (New Genomic Techniques / Nouvelles Techniques Génomiques) pour la consultation des parties prenantes sur les nouvelles techniques génomiques qui a eu lieu au cours du premier semestre 2020. Ce terme regroupe les techniques capables d'altérer le matériel génétique d'un organisme et qui ont émergé ou ont été développées depuis 2001. Aux technologies d'édition génomique² (aussi dénommée mutagenèse ciblée par la Commission) et de mutagenèse dirigée par oligonucléotides (ODM), la Commission inclut l'épigénétique (méthylation de l'ADN dirigée par ARN) et la cisgénèse.
https://ec.europa.eu/food/plant/gmo/modern_biotech/new-genomic-techniques_en.
- (2) Notre définition ne restreint pas la liste des technologies de l'édition génomique (ou réécriture génomique) dans un domaine qui évolue rapidement. Elle est cohérente avec celle utilisée par le SAM (2018), p. 7. De manière non-exclusive, ces technologies incluent par exemple les nucléases dirigées à un site de type 1 (SDN-1), de type 2 (SDN-2) ou de type 3 (SDN-3), la mutagenèse dirigée par oligonucléotides (ODM), le « base editing » et le « prime editing ». EFSA (2020), p. 7. Les nucléases peuvent être de type Méganucléases ; TALEN (Transcription Activator-Like Effector Nuclease) ou, plus souvent utilisé et cité : CRISPR (*Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats*). D'autres technologies pourront s'ajouter à cette liste au fur et à mesure des développements technologiques dans le domaine de l'édition génomique.
- (3) Un soja à haute teneur en acide oléique a été commercialisé aux Etats-Unis à partir de 2019.
<https://calyxt.com/first-commercial-sale-of-calyxt-high-oleic-soybean-oil-on-the-u-s-market/>.
- (4) Une tomate enrichie en acide γ -aminobutyrique (High GABA Sicilian Rouge) développée par la société japonaise Sanatech Ltd en collaboration avec l'Université de Tsukuba est commercialisée aux jardiniers japonais. <https://sanatech-seed.com/en/20201211-1-2/> ; <http://p-e-s.co.jp/tomato/high-gaba-tomatoes-monitor/>.
- (5) Dans son rapport de 2020 (EFSA (2020) – p. 11), le panel OGM a conclu qu'il "n'a pas identifié de danger supplémentaire associé à l'utilisation des approches SDN-1, SDN-2 ou ODM par rapport à la fois au SDN-3 et aux méthodes de sélection conventionnelles qui incluent la mutagenèse conventionnelle. Les approches SDN-1 et SDN-2 peuvent induire des changements hors cible mais, comme pour SDN3, ceux-ci seraient moins nombreux que ceux qui se produisent avec les techniques conventionnelles de mutagenèse, diminuant le risque d'altération ou d'interruption des gènes." De plus, pour de nombreuses espèces, les grandes cultures et potagères en particulier, le sélectionneur a l'habitude de procéder à des rétrocroisements permettant de revenir à la variété élite contenant uniquement le nouveau fragment génomique qui apporte le caractère recherché ; l'allèle édité dans ce cas. Dans son avis de 2020 l'EFSA a rappelé avoir indiqué dans son avis de 2012 sur le SDN-3 que « les étapes de rétrocroisement qui suivent le processus de transformation élimineraient probablement les mutations hors cible du génome du produit final. Le Panel OGM

considère que cet aspect est toujours applicable aux plantes générées via les approches SDN-1, SDN-2 et ODM ». EFSA (2020) - p.10. Voir aussi : SAM (2017) aux pp. 87-100 et Haut Conseil des Biotechnologies (2017), pp. 48-55.

- (6) Applicabilité de l'avis de l'EFSA sur les nucléases dirigées de type 3 pour l'évaluation de la sécurité des plantes développées à l'aide de nucléases ciblées de type 1 et 2 et de la mutagenèse ciblée par oligonucléotides Rapport EFSA 2021 sur SDN1, SDN2 et SDN3 : doi: 10.2903/j.efsa.2020.6299.
- (7) Avis 2012 de l'EFSA sur la cisgénèse et l'intragénèse (<https://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/pub/2561>) et EFSA (2022) "Projet d'avis actualisé sur les plantes développées par cisgénèse et intragénèse" (<https://connect.efsa.europa.eu/RM/s/publicconsultation2/a017U0000011Zb2/pc0176>)
- (8) Communication de la Commission européenne : "Le pacte vert pour l'Europe", 11 décembre 2019, p. 13. <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?qid=1576150542719&uri=COM%3A2019%3A640%3AFIN>
- (9) Communication de la Commission européenne : Une stratégie "De la ferme à la table" pour un système alimentaire équitable, sain et respectueux de l'environnement, 20 mai 2020, p.10 <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/?uri=CELEX:52020DC0381>.
« Le changement climatique fait peser de nouvelles menaces sur la santé des végétaux. Relever le défi de la durabilité nécessite de prendre des mesures pour mieux protéger les végétaux contre les maladies et les organismes nuisibles émergents et d'innover. La Commission adoptera des règles visant à renforcer la vigilance à l'égard des importations de végétaux et la surveillance sur le territoire de l'Union. Les nouvelles techniques innovantes, dont la biotechnologie et le développement de produits biosourcés, peuvent contribuer à accroître la durabilité, à condition qu'elles soient sûres pour les consommateurs et l'environnement et procurent des avantages à la société dans son ensemble. Elles peuvent également accélérer le processus de réduction de la dépendance aux pesticides. En réponse à une demande des États membres, la Commission effectue une étude sur la capacité des nouvelles techniques génomiques à améliorer la durabilité tout au long de la chaîne d'approvisionnement alimentaire. »
- (10) European Commission study on new genomic techniques, 29 Avril 2021 : https://ec.europa.eu/food/plants/genetically-modified-organisms/new-techniques-biotechnology/ec-study-new-genomic-techniques_en.
- (11) Conseil des Ministres des 26 et 27 mai 2021 : <https://www.consilium.europa.eu/en/meetings/agrifish/2021/05/26-27/>.
- (12) Enquête de Commission sur le besoin ou pas de modifier la législation OGM : https://ec.europa.eu/info/law/better-regulation/have-your-say/initiatives/13119-Legislation-for-plants-produced-by-certain-new-genomic-techniques_en.
- (13) Consultation publique sur la mutagenèse ciblée et la cisgénèse (fin de consultation le 22 juillet 2022) : https://ec.europa.eu/info/law/better-regulation/have-your-say/initiatives/13119-Legislation-for-plants-produced-by-certain-new-genomic-techniques/public-consultation_fr.
- (14) https://food.ec.europa.eu/system/files/2022-04/sc_modif-genet_pub-cons-factsheet.pdf.

- (15) Le SAM a déclaré en 2018 que « les nouvelles connaissances scientifiques et les développements techniques récents ont rendu la directive OGM inadaptée. » SAM (2018), p. 2. Par ailleurs, Julien Denormandie, Ministre de l'Agriculture de la France, interviewé en septembre 2020 dans *l'Opinion*, a répondu à une question sur les nouvelles technologies :
- « Quelle est votre position sur les nouvelles technologies d'édition du génome, qui permettent d'accélérer la sélection variétale ? C'est un sujet complexe, juridique. Il y a une ligne rouge en Europe qui ne doit pas être franchie : celle des OGM. Cela dit, les techniques d'innovation végétales évoluent. Le cadre européen qui les régit date du début des années 2000, il est sans doute inadapté à ces nouvelles technologies qui permettent de passer au crible ce que la nature offrirait sans doute, d'elle-même, à un moment donné, et présente un intérêt agronomique. Il faudrait le faire évoluer sans franchir la ligne rouge. » <https://www.lopinion.fr/edition/politique/julien-denormandie-il-faut-remettre-souverainete-alimentaire-coeur-224872>. Cette position a été reconfirmée plus récemment : « France backs non-GMO regulation for crop gene-editing in EU ». 18 January 2021. <https://www.reuters.com/article/france-agriculture-gmo/france-backs-non-gmo-regulation-for-crop-gene-editing-in-eu-idINL8N2JT4A3>.
- (16) Pour chacune de nos quatre catégories d'exclusion nous avons proposé un exemple de modification génétique équivalent que l'on peut obtenir en utilisant les méthodes de sélection traditionnelles. Des méthodes de sélection traditionnelles qui ont été comparées aux technologies de l'édition génomiques sont mentionnées dans SAM (2017) -- pp. 29-36 et 94-100, EFSA (2012a) - - pp. 13-18, EFSA (2012b) -- pp. 7-8, et EFSA (2020) -- note 7, p. 8.
- (17) Les termes « édition » ou « édité » font référence à l'utilisation des technologies d'édition génomique.
- (18) Le terme « patrimoine génétique de l'espèce » est défini comme incluant l'ensemble des gènes et des allèles (différentes versions d'un même gène) issus de plantes pouvant échanger des gènes par voie sexuée et ceux des espèces éloignées avec lesquelles on peut échanger des gènes par voie sexuée avec des méthodes de sélection traditionnelles.
- (19) Dans l'UE, pour les espèces concernées par la réglementation « catalogue », toute nouvelle variété proposée à la commercialisation doit être préalablement inscrite au catalogue officiel des espèces et variétés de plantes cultivées d'un au moins un Etat membre. L'ensemble des catalogues nationaux constitue le catalogue communautaire. En France, l'inscription au Catalogue officiel est prononcée par arrêté du Ministère de l'Agriculture sur proposition du Comité Technique Permanent de la Sélection des Plantes Cultivées (CTPS).
- Comme l'a rappelé le Comité Scientifique du HCB : « en France, la commercialisation de semences de variétés nécessite une autorisation. Celle-ci est donnée par la procédure d'inscription au Catalogue officiel dont l'objectif est de garantir à l'utilisateur une semence saine, loyale et marchande. Une fois la nouvelle variété créée, celle-ci doit passer par une série de tests afin de vérifier qu'elle répond aux 3 critères de distinction, homogénéité et stabilité (DHS), ainsi qu'aux critères de valeur agronomique, technologique et environnementale (VATE). Ainsi, pour certaines espèces, les analyses agronomiques portent sur le rendement et les caractéristiques de développement, les analyses technologiques peuvent porter sur la teneur en protéines ou en facteurs antinutritionnels et enfin les analyses environnementales peuvent porter sur la résistance à certains bioagresseurs en vue d'une moindre utilisation des produits phytosanitaires et la résistance aux stress abiotiques en vue d'une moindre utilisation des ressources (en eau, azote, phosphore, ...). Les épreuves de la VATE sont spécifiques de chaque espèce ». Haut Conseil des Biotechnologies (2017), p.57.
- (20) En 2017 le Comité Scientifique du HCB avait conclu : « en sélection végétale, l'élimination d'un événement de modification génétique, quelle qu'en soit l'origine (croisements conventionnels,

transgénèse, SDN3, Cis ou intragénèse, agroinfiltration...), est une procédure classique. Après confirmation moléculaire de l'exclusion de la modification, la plante résultante devrait être exemptée d'évaluation des risques et pourrait être considérée comme une plante obtenue par sélection conventionnelle." Haut Conseil des Biotechnologie (2016), pp. 13-14.

Références mentionnées dans les notes ci-dessus :

EFSA (2012a) "Scientific opinion addressing the safety assessment of plants developed using Zing Finger Nuclease 3 and other Site-Directed Nucleases with similar function". EFSA Journal 2012;10(10):2943. <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2012.2943>.

EFSA (2012b) "Scientific opinion addressing the safety assessment of plants developed through cisgenesis and intragenesis. EFSA Journal 2012;10(10):2561. <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2012.2561>.

EFSA (2020) "Applicability of the EFSA Opinion on site-directed nucleases type 3 for the safety assessment of plants developed using site-directed nucleases type 1 and 2 and oligonucleotide directed mutagenesis". EFSA Journal 2020;18(11)/6299. <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2020.6299>

EFSA (2022) "Draft updated opinion on plants developed through cisgenesis and intragenesis", (<https://connect.efsa.europa.eu/RM/s/publicconsultation2/a017U0000011Zb2/pc0176>)

Haut Conseil des Biotechnologies (2016). Comité Scientifique, Note sur les « Nouvelles Techniques », Paris, le 19 janvier 2016, http://www.hautconseildesbiotechnologies.fr/fr/system/files/file_fields/2016/03/30/cs_1.pdf.

Haut Conseil des Biotechnologies (2017). Comité Scientifique, Avis sur les Nouvelles Techniques d'Obtention de Plantes (New Plant Breeding Techniques -NPBT), Paris le 2 novembre 2017 (adopté par le CS le 26 avril 2016). <http://www.hautconseildesbiotechnologies.fr/fr/avis/avis-sur-nouvelles-techniques-dobtention-plantes-new-plant-breeding-techniques-npbt>

SAM (2017) "New Techniques in Agriculture Biotechnology". <https://doi.org/10.2777/17902>

SAM (2018) "A Scientific Perspective on the Regulatory Status of Product Derived from Gene Editing and the Implications for the GMO Directive". <https://doi.org/10.2777/407732>.

Van Der Meer et al. (2020), The Status under EU Law of Organisms Developed through Novel Genomic Techniques, European Journal of Risk Regulation (2020), doi:10.1017/err.2020.105.

Annexe 2

Quelques exemples de plantes appartenant aux catégories exclues, sur la base des publications scientifiques ou sur des dossiers réglementaires accessibles dans les bases de données publiques

Ces exemples sont tirés de la littérature ou de dossiers réglementaires. Nous avons essayé de retrouver, à partir des informations publiques disponibles l'origine de l'allèle modèle. Ainsi, pour chaque exemple, et lorsque disponible, la première référence concerne la plante éditée et les autres références décrivent l'origine probable des allèles modèles. Sauf pour les plantes déjà commercialisées en Amérique du Nord, ces exemples ne préjugent pas du devenir de ces plantes éditées et des possibilités de commercialisation.

Méthodologie et critères retenus :

- L'exemple doit décrire une plante éditée produite ;
- Pour les exemples des Catégories 1 et 2, un allèle modèle est identifié dans une plante sexuellement compatible (catégorie 1) ; non sexuellement compatible (catégorie 2) ;
- Pour les exemples de la Catégorie 3 des informations sont fournies sur les approches utilisées pour obtenir le gène édité, incluant des résultats en plantes transgéniques (expériences RNAi par exemple) ;
- Pour la catégorie 4, des informations sont fournies sur le gène inséré ;
- Pour les plantes éditées nous avons cherché à utiliser la publication d'origine ; pour les allèles modèles nous avons cherché à les retrouver dans les publications citées par les inventeurs de la plante éditée.

Catégorie 1 :

- Une plante de riz tolérant au sel suite à l'inactivation du gène *OsRR22* (allèle connu). Zhang *et al.*, 2019 ; Takagi *et al.*, 2015.
- Une plante de pomme de terre éditée en inactivant le gène *StGBSS1*, conduisant à l'accumulation d'amylopectine (amidon waxy) dans le tubercule. Basé sur la disponibilité de mutants de pomme de terre riches en amylopectine et sur les connaissances sur la synthèse de l'amylopectine chez le manioc, le maïs et le blé. Veillet *et al.*, 2019 ; Hovenkamp-Hermelink *et al.*, 1987.
- Une plante de riz dont le promoteur de trois gènes codant pour des transporteurs de sucrose, *SWEET11*, *SWEET13* and *SWEET14* ont été édités (modification de nucléotides) pour ne plus être sensible au facteur de transcription produit par *Xanthomonas oryzae* pv. *Oryzae*. Il existe des mutants de riz pour ces gènes ; plusieurs gènes édités ont été associés dans cette plante. Oliva *et al.*, 2019 ; Zaka *et al.*, 2018
- Une plante de tomate à fruit rose suite à l'inactivation du gène *SlMYB12* (allèle connu). Deng *et al.*, 2018 ; Fernandez-Moreno *et al.*, 2016.
- Une plante de maïs tolérante à *Setosphaeria turcica* (*Helminthosporium turcicum*) suite au remplacement, par édition, de l'allèle sensible du gène *NLB 18* codant pour une kinase membranaire et responsable de l'interaction avec le champignon par l'allèle résistant identifié dans un maïs tolérant à ce champignon (allèle connu). Schmidt 2018 ; Hurni *et al.*, 2015 ; Li & Wilson 2006.
- Une plante de maïs accumulant que de l'amylopectine dans le grain suite à l'inactivation du gène waxy (*Wx1*) codant pour la Granule Bound Starch Synthase (*GBSS*) (allèle connu). Basé sur le maïs waxy mutant commercialisé depuis plusieurs années. Schmidt 2016.

- Une plante de soja ayant une forte teneur en acide oléique suite à l'inactivation de deux gènes d'acide gras désaturase (*FAD2-1A* et *FAD2-1B*) (allèles connus). Haun *et al.*, 2014 ; Pham *et al.*, 2010.
- Deux variétés de tomate coréennes BN-86 rendues résistantes soit au mildiou en inactivant le gène *SIPeLo* ou au virus TYLC en inactivant le gène *SIPeLo*. Pramanik *et al.*, 2021.
- Une variété de riz *japonica* dans laquelle le gène *NRT1.1B* a été édité pour reproduire un allèle élite d'une variété *indica*, pour améliorer l'efficacité d'utilisation de l'azote. Li *et al.*, 2018.
- Une plante de concombre dont le gène *eif4E* a été inactivé, manifestant une immunité aux infections d'Ipomovirus et une résistance au virus de la mosaïque jaune de la courgette et au virus des taches en anneaux du papayer. Chandrasekaran *et al.* 2016.

Catégorie 2 :

- Une plante de tomate dont le gène *SIJAZ2*, orthologue du gène *AtJAZ2* d'*Arabidopsis*, a été édité (modification de la séquence nucléotidique) pour reproduire la version mutante dominante d'*Arabidopsis* (absence du C-terminal – jas motif) pour obtenir la résistance à la maladie des taches bactériennes (*Pseudomonas syringae* pv. *tomato* (Pto) DC3000). Ce récepteur modifié, *SIJAZ2Δjas*, ne fixe plus la coronatine synthétisée par la bactérie ; par conséquent les stomates ne s'ouvrent pas. Ortigosa *et al.*, 2019 ; Gimenez-Ibanez *et al.*, 2017.
- Une plante de vigne dans laquelle (i) le gène *Mlo* a été inactivé pour obtenir la résistance à l'oïdium et (ii) le gène *VvDMR6* a été inactivé sur la base des connaissances obtenues sur la suppression du gène analogue chez *Arabidopsis thaliana* pour obtenir la résistance au mildiou. Giacomelli *et al.*, 2019 ; van Damme *et al.*, 2008.
- Une plante de manioc résistante au potyvirus [Maladie des stries brunes du manioc - Cassava brown streak disease (CBSD)] obtenue par édition (modification de la séquence nucléotidique) du gène codant pour le facteur d'initiation de la traduction eIF4E. De nombreuses isoformes de ce facteur donnant la résistance sont connues dans de nombreuses plantes : piment, tomate, pois, mutants d'*Arabidopsis*. Gomez *et al.*, 2019 ; Bastet *et al.* 2019.
- Une plante de blé dans laquelle les trois gènes correspondant au Mildew resistance Locus (*Mlo*) dénommés *TaMlo-A1*, *TaMlo-B1* et *TaMlo-D1*, situés sur les chromosomes 5AL, 4BL et 4DL, sont simultanément inactivés pour reproduire un phénotype de résistance à l'oïdium, basé sur la connaissance des allèles du gène *Mlo* présent à l'état naturel chez l'orge. Wang *et al.*, 2014 ; Büschges *et al.*, 1997.
- Une plante de coton dont les gènes *GhFAD2-1A* et *GhFAD2-1D*, homologues du gène *FAD2* d'*Arabidopsis*, a été inactivé pour augmenter significativement la teneur en acide oléique. Chen *et al.*, 2020.
- Une plante de blé dont le gène *Tamlo-R32* a subi une délétion ciblée de 304 kpb dans le locus *MLO-B1*, permettant de conserver croissance et rendement tout en conférant une résistance robuste au mildiou. Li *et al.*, 2022.

Catégorie 3 :

- Une plante de tomate dans laquelle le gène *SIGAD3* est inactivé pour obtenir un contenu trois à cinq fois plus important d'acide γ-aminobutyrique (GABA), utile dans la prévention de maladies liées au style de vie (hypertension, diabète). Bien que le gène *SIGAD3* dans la tomate était connu depuis 2008, son rôle dans la bioaccumulation de GABA dans les fruits de la tomate a été mis en évidence par des expériences de transgénése (Nonaka *et al.*, 2017 ; Lee, 2018).
- Un cultivar de pommier où le gène *MdDIPM4* (un récepteur à kinases) est inactivé par édition pour obtenir la résistance à la tavelure (*Erwinia amylovora*). Par analogie avec des mutants d'*Arabidopsis* et des études d'interaction du récepteur avec l'effecteur de la bactérie (DspA/E) une

séquence de MdDIPM4 a été délétée dans le gène du pommier. Pompili *et al.*, 2019 ; Degrave *et al.*, 2013 ; Borejsza-Wysocka *et al.*, 2004.

- Une plante de pétunia à floraison prolongée par inactivation du gène *Ph ACO1* qui code pour une 1-aminocyclopropane-1-carboxylate oxidase impliquée dans la production d'éthylène (quantité réduite chez la plante éditée). Par analogie avec les résultats obtenus en exprimant des antisens dans le pétunia. Xu *et al.*, 2020 ; Huang *et al.*, 2007.
- Une plante de blé dur éditée pour réduire par inactivation jusqu'à 35 des 45 gènes de la famille de gènes α -gliadin (allèles connus) sur trois chromosomes. On observe une réduction de la production d' α -gliadines et une forte baisse de l'immunoréactivité de 85%. Sanchez Leon *et al.*, 2018
- Une plante de tomate dont le promoteur de l'allèle SICLV3 a été édité pour augmenter la taille du fruit. Rodriguez-Leal *et al.* 2017.
- Dans plusieurs espèces d'agrumes le promoteur du gène *CsLOB1* (LATERAL ORGAN BOUNDARIES 1) a été édité par délétion de la séquence *EBEP_{thA4}* [qui fixe l'effecteur produit par la bactérie conférant une résistance au chancre des agrumes [*Xanthomonas citri subsp. citri* (Xcc)]. Basé sur les connaissances des interactions entre le promoteur et l'effecteur de la bactérie et sur des travaux similaires sur le riz. Jia *et al.*, 2016a (pamplemoussier) ; Jia *et al.*, 2016b (citronnier) ; Peng *et al.*, 2017 (oranger).
- Une variété de maïs dans laquelle le promoteur du gène *ARGOS8* a été remplacé par le promoteur du gène *GOS2* du maïs pour obtenir une expression constitutive ce qui améliore le rendement en conditions de stress hydrique. Des expériences précédentes en plein champ de plantes transgéniques surexprimant le gène *ARGOS8* avaient démontré des rendements accrus en conditions de stress hydrique sans perte de rendement dans des environnements sans stress. Shi *et al.*, 2016.

Catégorie 4 :

Nous n'avons trouvé que des plantes cisgéniques pour lesquelles l'insertion du ou des cisgènes a été faite de manière aléatoire. Dans les quatre exemples ci-dessous les cisgènes ont été introduits dans les plantes décrites ci-dessous par transgénése

- Une plante de pomme de terre dans laquelle plusieurs gènes résistants au mildiou provenant exclusivement d'espèces de pomme de terre sauvages ont été insérés en utilisant *Agrobacterium tumefaciens*, sélectionnée sur les critères que (i) tous les gènes R soient exprimés et (ii) la conformité au type variétal soit conservée. Haverkort *et al.*, 2016.
- Un cultivar de pommier « Gala Galaxy » rendu résistant à la tavelure en insérant le cisgène FB_MR5 de la variété sauvage *Malus xrobusta 5(Mr5)* dans le chromosome 16. Kost *et al.*, 2015.
- Une variété d'orge présentant un rendement plus élevé et une utilisation d'azote plus efficace grâce à l'insertion d'une copie supplémentaire du gène natif *HvGS1-1*. Gao *et al.*, 2019.
- Une variété d'orge cisgénique présentant une activité accrue de phytase par l'insertion d'une jusqu'à six copies du gène *HvPAPhy_a*. Holme *et al.*, 2020.

Exemples de plantes contenant des allèles de catégories différentes :

Comme indiqué dans la Note, une même plante éditée peut contenir des allèles correspondants à des catégories différentes. Deux exemples sont présentés ci-dessous.

- Une plante de tomate éditée en inactivant les gènes (1) *SIER* (régulateur de la longueur de tige), (2) *SP5G* (lié à une floraison précoce) et (3) *SP* (lié à l'arrêt de la croissance), tous les trois ayant des allèles mutés connus, pour obtenir des plants compacts et à rendement précoce, adaptée à

l'agriculture urbaine. Cette plante contient des gènes édités correspondant à la catégorie 1 pour les allèles des gènes *SIER* et *SP* et à la catégorie 3 pour l'allèle du gène *SP5G*. Kwon *et al.* 2019 ; Xu *et al.*, 2015 ; Soyk *et al.*, 2017 et Menda *et al.*, 2004.

- Une plante de manioc accumulant de l'amylopectine (amidon waxy) à la place de l'amylose par inactivation des gènes codant pour la PROTEIN TARGETING TO STARCH (*PTST1*) et la Granule Bound Starch Synthase (*GBSS1*). Basé sur la disponibilité de mutants de manioc riches en amylopectine et sur les connaissances sur la synthèse de l'amylopectine chez la pomme de terre, le maïs et le blé. Cette plante contient deux gènes édités, l'allèle du gène *GBSS1* correspond à la catégorie 1 et l'allèle du gène *PTST1* à la catégorie 3. Bull *et al.*, 2018 ; Morante *et al.*, 2016.

Références mentionnées dans les exemples ci-dessus :

- Bastet *et al.* 2019. Mimicking natural polymorphism in eIF4E by CRISPR-Cas9 base editing is associated with resistance to potyviruses. *Plant Biotechnology Journal* **17**: 1736–1750- doi: 10.1111/pbi.13096.
- Borejsza-Wysocka *et al.*, 2004. Silencing of apple proteins that interact with DspE, a pathogenicity effector from *Erwinia amylovora*, as a strategy to increase resistance to fire blight. *Acta Horticulturae* **663**: 469–474 - doi:10.17660/ActaHortic.2004.663.81
- Bull *et al.*, 2018. Accelerated *ex situ* breeding of GBSS- and PTST1-edited cassava for modified starch. *Science Advances* **4**: - doi.org/10.1126/sciadv.aat6086
- Büschges *et al.*, 1997. The barley Mlo gene: A novel control element of plant pathogen resistance. *Cell* **88**: 695–705.
- Chandrasekaran *et al.*, 2016. Development of broad virus resistance in non-transgenic cucumber using CRISPR/Cas9 technology. *Molecular Plant Pathology*, **17**: 1140-1153.
- Chen *et al.*, 2020. High-oleic acid content, nontransgenic allotetraploid cotton (*Gossypium hirsutum L.*) generated by knockout of *GhFAD2* genes with CRISPR/Cas9 system. *Plant Biotechnology Journal* **19**: 424-426.
- Degrave *et al.*, 2013. The bacterial effector DspA/E is toxic in *Arabidopsis thaliana* and is required for multiplication and survival of fire blight pathogen. *Molecular Plant Pathology* **14**: 506–517 - DOI: 10.1111/mpp.12022.
- Deng *et al.*, 2018. Efficient generation of pink-fruited tomatoes using CRISPR/Cas9 system. *Journal of Genetics and Genomics* **45**: 51-54 - doi.org/10.1016/j.jgg.2017.10.002.
- Fernandez-Moreno *et al.* 2016. Characterization of a new pink-fruited tomato mutant results in the identification of a null allele of the SIMYB12. *Plant Physiology* **171**: 1821-1826.
- Gao *et al.*, 2019. Cisgenic overexpression of cytosolic glutamine synthetase improves nitrogen utilization efficiency in barley and prevents grain protein decline under elevated CO₂. *Plant Biotechnology Journal* **17**: 1209-1221.
- Giacomelli *et al.*, 2019. Generation of mildew-resistant grapevine clones via genome editing, ISHS Acta Horticulturae 1248: XII International Conference on Grapevine Breeding and Genetics - DOI: 10.17660/ActaHortic.2019.1248.28.
- Gimenez-Ibanez *et al.*, 2017. JAZ2 controls stomata dynamics during bacterial invasion. *New Phytologist* **213**: 1378–1392 - doi: 10.1111/nph.14354.
- Gomez *et al.*, 2019. Simultaneous CRISPR/Cas9-mediated editing of cassava *eIF4E* isoforms *nCBP-1* and *nCBP-2* reduces cassava brown streak disease symptom severity and incidence. *Plant Biotechnology Journal* **17**: 421–434 - doi: 10.1111/pbi.1298.
- Haun *et al.*, 2014. Improved soybean oil quality by targeted mutagenesis of the fatty acid desaturase 2 gene family. *Plant Biotechnology Journal* **12**: 934–940 - doi: 10.1111/pbi.12201.
- Haverkort *et al.*, 2016. Durable Late Blight Resistance in Potato Through Dynamic Varieties Obtained by Cisgenesis: Scientific and Societal Advances in the DuRPh Project. *Potato Research* - DOI 10.1007/s11540-015-9312-6.
- Holme *et al.*, 2020. Horizontal Stacking of *PAPhy_a* Cisgenes in Barley Is a Potent Strategy for Increasing Mature Grain Phytase Activity. *Frontiers in Plant Science* - doi: 10.3389/fpls.2020.592139.
- Hovenkamp-Hermelink *et al.*, 1987. Isolation of an amylose-free starch mutant of the potato (*Solanum tuberosum L.*). *Theoretical Applied Genetics* **75**: 217–221 - https://doi.org/10.1007/bf00249167.
- Huang *et al.*, 2007. Delayed flower senescence of *Petunia hybrida* plants transformed with antisense broccoli ACC synthase and ACC oxidase genes. *Postharvest Biology and Technology* **46**: 47–53.
- Hurni *et al.*, 2015. The maize disease resistance gene Htn1 against northern corn leaf blight encodes a wall associated receptor-like kinase. *Proceedings of the National Academy of Sciences* **112**: 8780-8785 - doi/10.1073/pnas.1502522112.

Jia *et al.*, 2016a. Modification of the PthA4 effector binding elements in Type I CsLOB1 promoter using Cas9/sgRNA to produce transgenic Duncan grapefruit alleviating XccDpthA4:dCsLOB1.3 infection. *Plant Biotechnology Journal* **14**: 1291–1301.

Jia *et al.*, 2016b. Genome editing of the disease susceptibility gene CsLOB1 in citrus confers resistance to citrus canker. *Plant Biotechnology Journal* - doi.org/10.1111/pbi.12677.

Jo *et al.*, 2014. Development of late blight resistant potatoes by cisgene stacking. *BMC Biotechnology* - www.biomedcentral.com/1472-6750/14/50.

Kwon *et al.*, 2019. Rapid customization of Solanaceae fruits crops for urban agriculture. *Nature Biotechnology* - doi.org/10.1038/s41587-019-0361-2.

Kost *et al.*, 2015. Development of the First Cisgenic Apple with Increased Resistance to Fire Blight. *PLoS* - DOI:10.1371/journal.pone.0143980.

Lee, 2018. Utilization of High GABA Tomato via CRISPR/Cas9 for Hybrid Breeding, A Dissertation Submitted to the Graduate School of Life and Environmental Sciences, the University of Tsukuba, in Partial Fulfillment of the Requirements for the Degree of Doctor of Philosophy in Agricultural Science (Doctoral Program in Biosphere Resource Science and Technology), February 2018.
https://tsukuba.repo.nii.ac.jp/?action=repository_uri&item_id=48214&file_id=17&file_no=1.

Li & Wilson, 2006. Composition and methods for enhancing resistance to northern leaf blight in maize. World Intellectual Property Organization, Application No. PCT/US2011/041822.

Li *et al.*, 2018. Efficient allelic replacement in rice by gene editing: A case study of the *NRT1.1B* gene. *Journal of Integrative Plant Biology* **60**: 536-540.

Li *et al.*, 2022. Genome-edited powdery mildew resistance in wheat without growth penalties. *Nature* **602**: 455-460.

Menda *et al.*, 2004. In silico screening of a saturated mutation library of tomato. *Plant Journal* **38**: 861–872.

Morante *et al.*, 2016. Discovery of new spontaneous sources of amylose-free cassava starch and analysis of their structure and techno-functional properties. *Food Colloids* **56**: 303-395 - doi.org/10.1016/j.foodhyd.2015.12.025.

Nonaka *et al.*, 2017. Efficient increase of acid γ -aminobutyric (GABA) content in tomato fruits by targeted mutagenesis. *Scientific Reports* - DOI:10.1038/s41598-017-06400-y

Oliva *et al.*, 2019. Broad-spectrum resistance to bacterial blight in rice using genome editing. *Nature Biotechnology* **37**: 1344-1350.

Ortigosa *et al.*, 2019. Design of a bacterial speck resistant tomato by CRISPR/Cas9-mediated editing of *SlJAZ2*. *Plant Biotechnology Journal* **17**: 665–673 - doi: 10.1111/pbi.13006.

Peng *et al.*, 2017. Engineering canker-resistant plants through CRISPR/Cas9-targeted editing of the susceptibility gene CsLOB1 promoter in citrus, *Plant Biotechnology Journal* **15**: 1509–1519 - doi: 10.1111/pbi.12733.

Pham *et al.*, 2010. Mutant alleles of *FAD2-1A* and *FAD-1B* combine to produce soybeans with the high oleic acid seed oil trait. *BMC Plant Biology* **10**: 195-206 - biomedcentral.com/1471-2229/10/195.

Pompili *et al.*, 2019. Reduced fire blight susceptibility in apple cultivars using a high-efficiency CRISPR/Cas9-FLP/FRT-based gene editing system. *Plant Biotechnology Journal* - doi: 10.1111/pbi.13253.

Pramanik *et al.*, 2021. CRISPR/Cas9-Mediated Generation of Pathogen-Resistant Tomato against Tomato Yellow Leaf Curl Virus and Powdery Mildew. *International Journal of Molecular Sciences* - doi.org/10.3390/ijms22041878.

Rodríguez-Leal *et al.*, 2017. Engineering Quantitative Trait Variation for Crop Improvement by Genome Editing, *Cell* **171**: 470–480 - http://dx.doi.org/10.1016/j.cell.2017.08.030.

Sanchez Leon *et al.*, 2018. Low-gluten, non-transgenic wheat engineered with CRISPR-Cas9. *Plant Biotechnology Journal* **16**: 902–910 - doi: 10.1111/pbi.12837.

Schmidt 2016. Corn with high content of amylopectine developed by CRISPR/Cas technology. 15-352-01_air_inquiry_cbidel Pioneer. https://www.aphis.usda.gov/aphis/ourfocus/biotechnology/am-i-regulated/regulated_article_letters_of_inquiry/regulated_article_letters_of_inquiry.

Schmidt 2018. Corn with Improved Resistance to Northern Leaf Blight developed by CRISPR-Cas technology. 17-076-018_air_inquiry_a1_cbidel revised Pioneer, https://www.aphis.usda.gov/aphis/ourfocus/biotechnology/am-i-regulated/regulated_article_letters_of_inquiry/regulated_article_letters_of_inquiry.

Shi *et al.*, 2017. ARGOS8 variants generated by CRISPR-Cas9 improve maize grain yield under field drought stress conditions. *Plant Biotechnology Journal* - <https://doi.org/10.1111/pbi.12603>.

Soyk *et al.*, 2017. Variation in the flowering gene *SELF PRUNING 5G* promotes day-neutrality and early yield in tomato. *Nature Genetics* **49**: 162–168.

Takagi *et al.*, 2015. MutMap accelerates breeding of a salt-tolerant rice cultivar. *Nature Biotechnology* **33**: 445–449.

van Damme *et al.*, 2008. *Arabidopsis* DMR6 encodes a putative 2OG-Fe(II) oxygenase that is defense-associated but required for susceptibility to downy mildew. *The Plant Journal* **54**:785-793 -. doi: 10.1111/j.1365-313X.2008.03427.x.

Veillet *et al.*, 2019. The *Solanum tuberosum* GBSSI gene: a target for assessing gene and base editing in tetraploid potato, *Plant Cell Reports* **38**:1065–1080 - <https://doi.org/10.1007/s00299-019-02426-w>

Wang *et al.*, 2014. Simultaneous editing of three homoeoalleles in hexaploid bread wheat confers heritable resistance to powdery mildew. *Nature Biotechnology* **32**: 947-952 - doi:10.1038/nbt.2969.

Xu *et al.*, 2020. CRISPR/Cas9-mediated editing of 1-aminocyclopropane-1-carboxylate oxidase1 enhances *Petunia* flower longevity. *Plant Biotechnology Journal* **18**: 287-297 - doi: 10.1111/pbi.13197.

Xu *et al.*, 2015. A cascade of arabinosyltransferases controls shoot meristem size in tomato. *Nature Genetics* **47**, 784–792.

Zaka *et al.*, 2018. Natural variations in the promoter of OsSWEET13 and OsSWEET14 expand the range of resistance against *Xanthomonas oryzae pv.* PLoS ONE 13(9): e0203711 - doi.org/10.1371/journal.pone.0203711.

Zhang *et al.*, 2019. Enhanced rice salinity tolerance via CRISPR/Cas9-targeted mutagenesis of the OsRR22 gene. *Molecular Breeding* **39**: 47-56 - doi.org/10.1007/s11032-019-0954-y.

Quelques Revues publiées : Pour plus d’information sur la production de plantes par édition génomique :

- Cao *et al.*, 2020. Control of Plant Viruses by CRISPR/Cas System-Mediated Adaptive Immunity. *Frontiers in Microbiology* - doi: 10.3389/fmicb.2020.593700.
- Chen *et al.*, 2019. CRISPR/Cas genome editing and precision plant breeding in Agriculture. *Annual Review of Plant Biology* **70**: 28.1-28.31 – doi.org/10.1146/annurev-arplant-050718-100049.
- Jaganathan *et al.*, 2018. CRISPR for crop improvement. An update review. *Frontiers in Plant Science* - doi:10.3389/fpls.2018.00985
- Metje *et al.*, 2020. Genome edited plants in the field. *Current Opinion in Biotechnology* **61**: 1-6 - doi.org/10.1016/j.copbio.2019.08.007.
- Modrzejewski *et al.*, 2019. Environmental Evidence - What is available evidence for the range of application of genome-editing as a new tool? *Environmental Evidence* **8**- <https://doi.org/10.1186/s13750-019-0171-5>.
- Parsaeimehr *et al.*, 2022. CRISPR-Cas technology a new era in genomic engineering. *Plant Physiology* – doi.org/10.1093/plphys/kiac032

- Sharma *et al.*, 2019. Recent advances in developing disease resistance in plants, F1000Research, 8(F1000 Faculty Rev):1934 Last updated: 19 NOV 2019, doi.org/10.12688/f1000research.20179.1.
- Soda *et al.*, 2018. CRISPR-Cas9 based plant genome editing: significance, opportunities and recent advances. Plant Physiology and Biochemistry **131**: 2-11 – dx.doi.org/10.1016/j.plaphy.2017.10.024.
- Tabassum *et al.*, 2021. Applications and potential of genome-editing systems in rice improvement: Current and future perspectives. Agronomy – doi.org/10.3390/agronomy11071359.
- Zhang *et al.*, 2018. Applications and potential of genome editing in crop improvement. Genome Biology 19: 210-XXX – doi.org/10.1186/s13059-018-1586-y.

Bases de données :

Des bases de données sont en place pour décrire ce type de plantes. Voir, par exemple :

- La base mise en place par EU-SAGE qui présente des exemples de plantes éditées : <https://www.eu-sage.eu/genome-search>;
- Les bases mises en place par l'USDA (Animal and Plant Health Inspection Service) : <https://www.aphis.usda.gov/aphis/ourfocus/biotechnology/permits-notifications-petitions/confirmations/responses/cr-table>
<https://www.aphis.usda.gov/aphis/ourfocus/biotechnology/permits-notifications-petitions/confirmations/responses/cr-table>;
- La base mise en place par Santé Canada : <https://www.canada.ca/en/health-canada/services/food-nutrition/genetically-modified-foods-other-novel-foods/transparency-initiative.html>